

Статья поступила в редакцию 18.07.2022 г.

Соколовская М.А., Макарецва Е.С., Гаврилова Е.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

В статье представлен анализ клинического случая диагностики семейной миодистрофии Дюшенна у новорожденного ребенка, подтвержденного в неонатальном периоде. Описаны этапы диагностики и их особенность. Первым этапом диагностики в нашем клиническом наблюдении стали случайно выявленные изменения в биохимическом анализе крови новорожденного на вторые сутки жизни: высокая активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы сыворотки крови. Позднее проведен анализ анамнестических данных – как оказалось, в семье уже есть ребенок с миодистрофией Дюшенна. Однако, у матери ребенка не было осторожности по поводу возможного рождения еще одного ребенка с подобной патологией: на учет по беременности встала поздно, в 24 недели, пренатальная диагностика наследственных заболеваний при настоящей беременности не проводилась (показано на 12-й неделе беременности), генетическое обследование женщины для выявления носительства мутации в гене DMD не выполнялось. Далее, при повторных, уже целенаправленных, исследованиях крови выявлены повышение активности креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. И, наконец, молекулярно-генетическое обследование подтвердило у новорожденного наследственную патологию – миодистрофию Дюшенна.

Цель статьи – представить клинический семейный случай прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, показать особенности и трудности диагностики этой генетической патологии в неонатальном периоде.

Заключение. Описание клинического случая диагностики семейной миодистрофии Дюшенна (МДД) у новорожденного ребенка, подтвержденного в неонатальном периоде, является редкой ситуацией. Показаны особенности данного случая с учетом социального статуса матери, анамнестических данных, ранних биохимических изменений крови. Важными, решающими и определяющими фактами для углубления диагностического поиска (проведения молекулярно-генетического исследования) стали два обстоятельства: значительное повышение активности ферментов АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ и анамнез с установленным диагнозом ММД у сибса.

Ключевые слова: врожденные нейромышечные заболевания; мышечная дистрофия Дюшенна; новорожденный ребенок; семейный случай; аспартатаминотрансфераза; аланинаминотрансфераза; креатинфосфокиназа; лактатдегидрогеназа; молекулярно-генетическое исследование

Sokolovskaya M.A., Makartseva E.S., Gavrilova E.N.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovskiy, Novokuznetsk, Russia

CLINICAL CASE OF FAMILIAL DUCHENNE MYODYSTROPHY

The article presents an analysis of a clinical case of the diagnosis of familial Duchenne myodystrophy in a newborn child confirmed in the neonatal period. The stages of diagnosis and their peculiarities are described. The first stage of diagnosis of familial Duchenne myodystrophy in our clinical observation was accidentally identified changes in the blood biochemical analysis of the newborn on the second day of life: high activity of aspartate aminotransferase, serum alanine aminotransferase. Later, anamnestic data were analyzed - as it turned out, there was already a child with Duchenne myodystrophy in the family. However, child's mother was not alert to the possibility of having another child with similar pathology: she was registered at 24 weeks late for pregnancy, prenatal diagnostics of hereditary diseases was not carried out in this pregnancy (shown at 12 weeks of pregnancy), genetic examination of a woman to detect carrier mutation in Duchenne myodystrophy gene was not carried out.

Further, repeated targeted blood tests revealed increased creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase activity. Finally, molecular-genetic examination confirmed a hereditary pathology – Duchenne myodystrophy in a newborn.

The aim of the article is to present a clinical family case of progressive Duchenne muscular dystrophy and to show the peculiarities and difficulties of diagnosing this genetic pathology in the neonatal period.

Conclusion. The description of a clinical case of familial Duchenne myodystrophy diagnosis in a newborn child confirmed in the neonatal period is a rare situation. The peculiarities of this case are shown taking into account the social status of the mother, anamnestic data, early blood biochemical changes. Two important, decisive and determining facts for deepening the diagnostic search (conducting a molecular genetic study) were two circumstances: a significant increase in the activity of the

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-3-182-188



RWMWKF

Соколовская М.А., Макарецва Е.С., Гаврилова Е.Н. Клинический случай семейной миодистрофии Дюшенна // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 182-188.



enzymes aspartate aminotransferase, serum alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase and a history with an established diagnosis of familial Duchenne myodystrophy in a sibling.

Key words: congenital neuromuscular diseases; Duchenne muscular dystrophy; newborn child; familial case; aspartateaminotransferase; alanineaminotransferase; creatinephosphokinase; lactatedehydrogenase; molecular genetic study

Актуальность проблемы врожденных нейромышечных заболеваний (НМЗ) определяется их широкой распространенностью, тенденцией к накоплению генетических мутаций в каждом последующем поколении, снижением качества жизни, развитием ранней и тяжелой инвалидизации. Недооценка значимости НМЗ приводит к поздней диагностике заболеваний, недостаточности и несвоевременности профилактических мер, неэффективной, поздно начатой терапии пациентов и, как следствие, к инвалидизации уже в детском возрасте. Низкая выявляемость ранних симптомов заболевания, высокая частота ошибочных диагнозов, недооценка клинических и нейробиологических диагностических критериев приводят к поздней диагностике НМЗ, неадекватной тактике лечения. Напротив, рано диагностируемая нейромышечная патология при активном наблюдении и адекватном лечении может принимать на определенном этапе доброкачественное течение [1].

Распространенность прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) составляет порядка 200 случаев на 1000000 населения [2], что позволяет относить их к наиболее часто встречающимся формам наследственной патологии. Чаще же всего в структуре ПМД регистрируется миодистрофия Дюшенна (МДД) – 9,6 на 100000, а ПМД Беккера – 5,0 на 100000 населения мужского пола. Общемировая заболеваемость миодистрофии Дюшенна составляет 1 : 5000 новорожденных мальчиков. Частота встречаемости других форм ПМД в популяции существенно ниже [3-6].

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – это наследственное рецессивное нервно-мышечное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное мутациями в гене DMD, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Дистрофин – цитоскелеточный белок, который обеспечивает прочность, стабильность и функциональность миофибрилл. Ген, отвечающий за выработку белка дистрофина, состоит из 79 частей-экзонов и локализуется на 21 хромосоме. До 60 % случаев имеют мутации одного или нескольких экзонов (делеции или дупликации) [5, 6]. Только в 30 % случаев больной ребенок рождается в результате спонтанной мутации. В 70 % случаев носителем мутации является мать ребенка, которая, как правило, не знает об этом.

Выявленные мутации приводят к повышенной проницаемости и разрушению мембран миоцитов, что сопровождается воспалительными изменениями с последующей фиброзно-жировой дегенерацией мышц. Болеют мальчики, болезнь дебютирует в детском возрасте, чаще в возрасте от года до пяти лет. Симптомы проявляются не сразу и нарастают постепенно. Крайне редко диагноз миодистрофии

Дюшенна устанавливается в неонатальном периоде, в силу отсутствия ярких, значительных и специфических клинических проявлений. Как известно, необходимо время для их реализации. И даже в первые месяцы и на первом году жизни моторное развитие ребенка может и не иметь отклонений, или происходить с незначительной задержкой. Так, клинические проявления на первом году жизни в виде симптомокомплекса «вялого ребенка» могут иметь всего до 10 % пациентов с МДД и до 30 % младенцев могут отставать в психо-речевом развитии. Кроме того, у таких детей, чаще чем в среднем в популяции, выявляются расстройства аутистического спектра (РАС) [7]. В этой связи, очень важным является ориентир на диагностические критерии заболевания, особенно в раннем, младенческом возрасте. Важно не «пропустить» первые симптомы в сочетании с анамнестическими данными: верифицированный диагноз прогрессирующей миодистрофии у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное НМЗ; установленный факт наличия в семье женщин носительниц патологического гена; кардиологические заболевания (кардиомиопатии) у родственников женского пола по материнской линии; мужской пол ребенка; повышение активности трансаминаз – АЛТ и АСТ и креатинфосфокиназы в сыворотке крови; и, возникающие гораздо позднее, задержка становления двигательных навыков, снижение интеллекта.

Как правило, течение заболевания носит прогрессирующий характер: прогрессивно атрофируются мышцы тазового и плечевого пояса на фоне псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Отмечается изменение походки по типу «утиной» к 4-5 годам: ребенок широко расставляет ноги, при ходьбе переваливается из стороны в сторону, передвигается на носочках, пациенты помогают себе руками (прием Говерса), поднимаясь с пола, сильно размахивают руками при ходьбе. Формируется деформация стоп, грудной клетки, позвоночника, развиваются дилатационная миокардиопатия и дыхательные нарушения, приводящие к летальному исходу в молодом возрасте [3, 5-7]. МДД – прогрессирующее заболевание, которое со временем поражает многие системы и органы ребенка. Поэтому лечение ребенка с МДД должно быть комплексным, с участием мультидисциплинарной команды врачей: педиатр, детский невролог, далее – реабилитолог, эрготерапевт, психолог, ортопед, хирург, эндокринолог, кардиолог, гастроэнтеролог, диетолог, специалист паллиативной помощи.

Диагностика МДД имеет определенные трудности, особенно на ранних этапах заболевания в младенческом и, тем более, неонатальном периодах жизни. И в этих периодах часто устанавливаются

ошибочные диагнозы, такие как перинатальное поражение ЦНС, кардиомиопатия, гепатит, рахит, алиментарная гипотрофия, астенический синдром, позднее – расстройства аутистического спектра (РАС), костно-суставная патология и др. [8]. И, как следствие, терапия в этих случаях является не эффективной и не адекватной.

Первый этап диагностики при подозрении на МДД – исследование активности КФК сыворотки крови. При миопатии Дюшенна происходит рабдомиолиз и высвобождение в кровь КФК, других продуктов цитолиза. Отмечается значительное повышение уровня КФК, в 100 раз и более. Поэтому исследование активности КФК сыворотки крови может быть первым шагом в диагностике заболевания. Кроме того, обязательно определение в биохимическом анализе крови активности ферментов – лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. При ПМД Дюшенна активность фермента ЛДГ бывает повышена в 3-5 раз. Активность ферментов АСТ и АЛТ, имеющих внепеченочное происхождение, может быть повышена в десятки раз.

Для верификации диагноза ПМД Дюшенна необходима генетическая диагностика. Выполнение генетического исследования начинают обычно с простого метода MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification – англ., множественная лиганд-зависимая проба амплификации), позволяющего проверить наличие всех 79 экзонов в гене DMD. Если мутация так и не была выявлена, применяют секвенирование гена DMD, для выявления точечных мутаций. Медико-генетическое консультирование позволяет выработать рекомендации и по пренатальной диагностике при следующих беременностях для родителей ребенка, а самого ребенка в обязательном порядке обследовать на НМЗ. После определения мутации (изменения гена дистрофина), матери ребенка предлагается пройти генетическое обследование для выявления носительства мутации в гене DMD. Такая информация важна и для других родственников женского пола со стороны матери (ее сестер, дочерей, теток, двоюродных сестер), поскольку они также могут являться носителями данной мутации. Возможно проведение пренатальной диагностики ПМД Дюшенна методами молекулярно-генетического исследования на 12 неделе беременности [9, 10].

К инструментальным методам диагностики относятся: Игольчатая электромиография (ЭМГ) для подтверждения первично-мышечных изменений миопатического типа; Электронейромиография (ЭНМГ) регистрирует снижение М-ответов; УЗИ мышц подтверждает признаки мышечной дегенерации: замена мышечной ткани жировой или фиброзной тканью; ЭКГ, ЭХО-КГ – выявляют появление аритмии, нарушение проводимости, признаки систолической дисфункции, дилатации левого желудочка, гипертрофии миокарда, митральной регургитации; Магнитно-резонансная томография (МРТ) – позволяет дать качественную и количественную

характеристику изменений в скелетной мускулатуре, в том числе определить активность воспалительных процессов [8, 10, 11].

Лечение мышечной дистрофии Дюшенна. Применяемое в настоящее время противовоспалительное лечение кортикостероидами является «золотым» стандартом, описанным в международном руководстве по ведению пациентов с миодистрофией Дюшенна. Данные рандомизированных контролируемых исследований показали пользу кортикостероидов для восстановления мышечной силы. Кроме основного противовоспалительного эффекта (снимает отек и воспаление, стабилизирует мышечную мембрану), терапия кортикостероидами позволяет пациенту продлить время способности к самостоятельному передвижению (ходьбе).

Кардиомиопатия и сердечная недостаточность являются основными причинами смертности у пациентов с МДД. Доказана эффективность назначения ингибиторов АПФ для профилактики дилатационной кардиомиопатии. Также назначаются препараты, снижающие частоту сердечных сокращений – бета-блокаторы, на стадии компенсации. На стадии декомпенсации рекомендуются дополнительные препараты (например, кардиотоники, мочегонные). В ряде случаев применяется метаболическая терапия: препараты L-карнитина, коэнзима Q10; для профилактики остеопороза показано назначение препаратов, содержащих витамин D3 и кальций [12, 13].

Генная, этиопатогенетическая терапия. Цель этиотропного лечения состоит в устранении причины заболевания – мутации в гене DMD, благодаря чему восстанавливается синтез дистрофина. В настоящее время в мире одобрено несколько препаратов, восстанавливающих синтез белка.

Приблизительно 10-15 % МДД вызваны точечными мутациями, приводящими к образованию преждевременного стоп-кодона, то есть преждевременной остановке синтеза белка дистрофина. В 2020 году в России зарегистрирован первый препарат для лечения миодистрофии Дюшенна – Аталурен. Аталурен рекомендуется амбулаторным пациентам с МДД старше 2-х лет, с нонсенс-мутацией (замена кодона, кодирующего аминокислоту на стоп-кодон). Действие препарата основано на восстановлении рамки считывания и экспрессии укороченного дистрофина, что способствует переходу злокачественной формы МДД с тяжелым фенотипическим проявлением в МДБ – мышечную дистрофию Беккера.

Пациентам постоянно проводится симптоматическое лечение, направленное на улучшение качества жизни. Кроме того, рекомендовано рациональное питание, сочетание медикаментозных и физиотерапевтических методов лечения, нацеленных на поддержание физической активности: лечебная физкультура, массаж, профилактические растяжки, применение ортопедических аппаратов. Реабилитация и физическая терапия способны надолго продлить двигательную активность больного.

Прогноз заболевания. Проведение этиопатогенетической терапии, внедрение мультидисциплинарного подхода, разработка и соблюдение международных стандартов оказания медицинской помощи, ухода, профилактика развития тяжелых осложнений позволяют продлить стадию функциональной активности детей, увеличить продолжительность жизни пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в мире, по данным ретроспективного анализа, в среднем до 27,9 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляется клинический случай семейной миодистрофии Дюшенна у новорожденного ребенка К., подтвержденный в неонатальном периоде.

Ребенок К. находился в отделении патологии новорожденных (ОПН) Кузбасской детской клинической больницы имени профессора Ю.Е. Малаховского с 26.10.2021 г. по 11.11.2021 г.

Из анамнеза известно, что мальчик доношенный, от IX беременности у женщины с отягощенным социальным (хроническая никотиновая зависимость, низкая приверженность к терапии своих детей, нерегулярное наблюдение в период беременности, поздняя постановка на учет в женскую консультацию) и неблагоприятным соматическим анамнезом: хронический бронхит, хронический отит, хронический пиелонефрит. Возраст матери 33 года. Акушерский анамнез крайне отягощен: 4 медицинских аборта, 4 родов, данный ребенок от V родов. Беременность протекала с бактериурией, гестационным сахарным диабетом (ГСД). Отмечена поздняя явка в женскую консультацию – в 24 недели, где наблюдалась нерегулярно. В 29 недель по УЗ-скринингу документирован врожденный порок развития (ВПР) почек: кистозная мальформация. Проведен перинатальный консилиум, прогноз для здоровья плода определен как сомнительный. Дети в семье от разных браков. Трое из четверых детей имеют инвалидность (дети с задержкой психо-моторного и речевого развития (ЗПРР), с нарушением психики, у одного из детей генетически подтвержден диагноз «Миодистрофия Дюшенна»). Предыдущему ребёнку в семье (возраст 4 года) с установленным диагнозом «Миодистрофия Дюшенна», решением консилиума НИИ Генетики г. Томска было рекомендовано проведение патогенетической терапии. Из клинических симптомов заболевания, со слов мамы, имеются: нарушение походки по типу «утиной», неустойчивость при ходьбе, частые падения, мальчик испытывает трудности, когда поднимается из положения лежа, или сидя на полу, опираясь руками о колени, описана псевдогипертрофия икроножных мышц. Со слов лечащего врача, мама дает препараты ребенку нерегулярно. Один ребёнок в семье здоров (со слов женщины). Пренатальная диагностика наследственных заболеваний при настоящей беременности не проводилась. Генетическое обследование женщине для выявления носительства мутации в гене DMD

не выполнялось (встала на учет при данной беременности только в 24 недели).

Роды в сроке 40 недель, самостоятельные. У новорожденного отмечены признаки задержки внутриутробного развития (ЗВУР) по гипотрофическому типу: снижение подкожно-жировой клетчатки, тургора мягких тканей, дистрофия эпидермиса; масса тела 2970 г, длина тела 52 см, окружность головы 34 см, окружность грудной клетки 32 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В периоде адаптации на этапе родильного дома витальных нарушений не отмечалось. В неврологическом статусе патологии не выявлено. Желтуха со вторых суток жизни, физиологическая по уровню билирубина и срокам ее возникновения. Терапии не требовала. Ребенок находился на смешанном вскармливании (гипогалактия у матери). Физиологическая убыль массы тела в пределах нормы – 4,5 %. При пальпации живота в проекции правой почки пальпировалось объемное образование. Темп диуреза – 3,4 мл/кг/ч, стул отходил регулярно.

Параклинические данные на этапе родильного дома: уровень билирубина в пределах физиологического; функция почек не нарушена (уровень креатинина, мочевины в пределах возрастной нормы). Выявлены высокие показатели трансаминаз со 2-х суток жизни: АСТ 460 ЕД/л, АЛТ 160 ЕД/л. Эпизод гипогликемии на 3-и сутки жизни, до уровня – 2,4 ммоль/л. Проведена коррекция гипогликемии.

Привит против вирусного гепатита В. Вакцинация против туберкулеза, БЦЖ – медицинский отвод. Отоакустическая эмиссия (ОАЭ) зарегистрирована. Кровь ребенка забрана на неонатальный скрининг.

В ОПН переведен на 4 сутки жизни для проведения углубленного обследования по поводу антенатально диагностированного ВПР почек. Поступил в отделение в среднетяжелом состоянии за счет ЗВУР, имеющегося ВПР почек, болевого синдрома. При объективном осмотре ребенок в сознании. Реакция на осмотр адекватная. Поза флексорная, мышечный тонус физиологичен. Рефлексы новорожденного вызываются. Умеренные двигательные нарушения: спонтанный рефлекс Моро, дистонические атаки. Сосательный рефлекс активный, объем питания усваивал. Клинические изменений со стороны дыхательной системы не найдено. При аускультации сердца выслушивался негрубый систолический шум слева от грудины, без иррадиации. Нарушение ритма сердца не регистрировалось. Живот обычных размеров и формы, с умеренной болезненностью при пальпации. В правом фланке живота определялось объемное образование (увеличенная почка?).

По УЗИ и МСКТ органов брюшной полости выявлен мультикистоз правой почки. Левая почка не изменена. Лабораторно функция почек не нарушена, данных за течение уроренальной инфекции не отмечалось: общий анализ мочи без воспалитель-

ных изменений неоднократно. Бактериологическое исследование мочи – роста флоры не выявлено. Мониторинг АД – в пределах возрастной нормы.

С момента поступления обращали на себя внимание высокие и в динамике нарастающие показатели КФК, ЛДГ, трансаминаз в биохимических анализах крови (табл. 1). Белково-синтетическая, протромбин-синтетическая функции печени не нарушены, коагулограмма в пределах нормы.

В клинических анализах крови отклонений от нормы не выявлено (табл. 2). В круг дифференциальной диагностики были включены следующие нозологии: миокардит, тирозинемия, гликогеноз II типа (болезнь Помпе), врожденные НМЗ, в частности, миодистрофия Дюшенна. Кроме того, ребенок обследован на TORCH-синдром, сифилис, гепатиты В и С. Данных за течение трансплацентарной инфекции не выявлено.

Решением консилиума, с учетом семейного анамнеза и выявленных лабораторных изменений, ребёнку решено провести молекулярно-генетическое обследование на миодистрофию Дюшенна.

Результаты инструментальных исследований выявили признаки начальной дилатационной кардиомиопатии.

Эхо-КГ от 27.10.21: Открытое овальное окно (ООО). Небольшая дилатация правого желудочка (ПЖ). Сократительная способность миокарда лево-

го желудочка (ЛЖ) удовлетворительная. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ норма – 74 %. Открытый артериальный проток (ОАП) не лоцируется. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Створки клапанов не изменены. Регургитация на трикуспидальном клапане I ст.

ЭКГ от 01.11.21: Ритм синусовый. ЧСС 142 в мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) вертикальная. Замедление по правой ножке пучка Гисса (ПНПГ). Признаки перегрузки миокарда ПЖ.

Нейросонография (НСГ) от 27.10.21: Патология не выявлена.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек подтвердили антенатально установленный порок развития почек – мультикистоз правой почки.

Консультации специалистов:

28.10. 2021. Офтальмолог: Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу.

03.11. 2021. Хирург: Мультикистоз правой почки. Осмотр в динамике, в 6 месяцев.

08.11.2021. Невролог: Синдром двигательных нарушений?

09.11.2021. Генетик: для исключения наследственной патологии показана ДНК-диагностика (обнаружение мутации в гене дистрофина). Кариотипирование.

Таблица 1
Результаты лабораторных биохимических исследований
Table 1
Results of laboratory biochemical studies

Дата	26.10.21	31.10.21	09.11.21
Общий белок, г/л	61,6	58,2	58,7
СРБ, мг/л	10,4	6,7	8,5
ПКТ, нг/мл	0,21		0,12
Креатинин, мкмоль/л	67	64	
Мочевина, ммоль/л	1,9	1,9	
Глюкоза, ммоль/л	5,3	4,9	
Билирубин, общий / прямой / непрямой, мкмоль/л	199,5 / 7,2 / 192,3	99,1 / 8,4 / 90,7	55,1 / 5,1 / 50
ГГТП, Е/л	269,1	292,2	181,1
АЛТ, Е/л 160 от 24.10.	127,2	155,1	118,5
АСТ, Е/л 460 от 24.10.	244,6	277,7	136,6
КФК, Е/л	6075	6587	123
ЛДГ, Е/л	2287	1370	810
Ионограмма, ммоль/л	К – 5,5; Na – 142; Cl – 106,6; Са общий – 2,48; P – 1,89; Mg – 1,0		

Таблица 2
Результаты лабораторных клинических исследований
Table 2
Results of laboratory clinical studies

Дата	НВ, г/л	RBC, $\times 10^{12}/л$	HCT, %	MCV, fL	MCH, pg	WBC, $\times 10^9/л$	Э, %	п/я, %	с/я, %	Лф, %	Мон, %	PLT, $\times 10^9/л$
26.10	209	5,92	60,9	102	35,3	16,4	2	1	52	29	16	339
08.11	155	4,54	44,8	98,7	34,1	11,4	4	4	36		7	643

11.11.2021. Кардиолог: Дилатационная кардиомиопатия. Дилатация ПЖ и признаки перегрузки миокарда ПЖ. Контроль ЭКГ и ЭХО КГ в динамике через 2 недели.

Результаты молекулярно-генетической диагностики подтвердили предположение о наличии у ребенка МДД. Методом MLPA от 11.11.2021 проведен поиск делеций/дубликаций экзонов 1-79 гена DMD, мутации в котором приводят к миодистрофии Дюшенна/Беккера. В результате анализа обнаружена делеция экзонов 48-50 гена DMD в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания, что характерно для клинической формы заболевания – миодистрофии Дюшенна.

Лечение в отделении. Вскармливание базовой адаптированной молочной смесью по физиологической потребности. На 5 сутки жизни начата профилактика рахита холекальциферолом 1000 ЕД × 1 раз в сутки.

После проведенного обследования, верификации диагнозов на 20 день жизни ребенок был выписан на педиатрический участок. Масса тела 3640 г (+570 г за 20 дней).

К моменту выписки маме рекомендовано:

- повторная консультация генетика с учетом установленного диагноза для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения ребенка, назначении этиопатогенетической, симптоматической и метаболической терапии;
- консультация хирурга, контроль УЗИ ОБП, почек, контроль уровня креатинина и мочевины; контроль клинического анализа мочи;
- консультация кардиолога, контроль ЭКГ, ЭХО-КГ, АД;
- консультация окулиста, осмотр глазного дна;
- консультация невролога, осмотр ребенка в динамике;
- продолжить профилактику рахита;
- вакцинация по индивидуальной схеме;
- смешанное вскармливание по физиологической потребности;

Предложена социально-психологическая помощь родителям, работа с психологом, даны координаты центра «Семья» – центра Ранней помощи семье и детям с нарушениями здоровья и развития.

Данные катамнеза от 22.06.2022 года, возраст ребенка 8 месяцев. Из телефонного разговора с мамой младенца выяснено, что на данный момент мальчик ползает и неуверенно стоит у опоры. Семья и ребенок получили консультативно-диагностическую помощь на базе НИИ Генетики г. Томска. Диагноз «Миодистрофия Дюшенна» подтвержден. Показаний на момент осмотра (6 месяцев жизни) для проведения патогенетической терапии нет. По поводу мультикистоза почки, ребенок повторно не

обследован, не наблюдается у хирурга. Мама не занималась этим вопросом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный нами случай ранней диагностики НМЗ у новорожденного ребенка демонстрирует, что важно знание критериев заболевания МДД (критерии перечислены выше). Для диагностики заболевания мы учли данные анамнеза (наличие подтвержденного НМЗ у брата новорожденного), изменения в биохимических исследованиях крови (повышение активности трансаминаз внепеченочного генеза, значительное повышение КФК, ЛДГ), результаты инструментальных данных (ЭХО-КГ) – дилатация ПЖ и признаки перегрузки миокарда ПЖ, регургитация трикуспидального клапана I ст. Безусловно, нельзя утверждать безапелляционно и однозначно, что выявленные изменения при ЭХО-КГ являются клиническим дебютом заболевания, и можно ли их вообще отнести к минимальным клиническим признакам МДД. Этот вопрос остается открытым. Однако, два первых обстоятельства – анамнез с установленным диагнозом МДД у сибса и значительное повышение активности ферментов АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ стали решающими и определяющими фактами для углубления диагностического поиска – проведения молекулярно-генетического исследования. А уже на основании выявления генетической мутации был установлен диагноз «Мышечная дистрофия Дюшенна».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное «беспричинное» повышение в крови активности АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ у новорожденного первых дней жизни в сочетании с анамнестическими данными (случай МДД у сибса) должны быть обязательным и определяющим основанием для назначения молекулярно-генетического исследования, даже при отсутствии минимальных клинических проявлений. Это позволит сократить время для верификации диагноза НМЗ, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна и как можно раньше назначить этиопатогенетическую терапию, оказать раннюю помощь и улучшить качество жизни больного ребенка и членов его семьи.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Evtushenko SK, Shaimurzin MR. Modified standards for the diagnosis of neuromuscular diseases. *Cerebral palsy and other movement disorders in children: Materials of the international conference*. M., 2011. P. 54-55. Russian (Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р. Модифицированные стандарты диагностики нервно-мышечных заболеваний)

- //Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: Матер. междунар. конф. М., 2011. С. 54-55.)
- Sewry CA. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2010; 120(3): 343-358.
 - Zhdanova EB, Kharmalov DA, Belousova ED. Somatic disorders in duchenne muscular dystrophy. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2011; 5: 46-50. Russian (Жданова Е.Б., Харламов Д.А., Белоусов Е.Д. Соматические нарушения при прогрессирующей дистрофии Дюшенна //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 5. С. 46-50.)
 - Bloetzer C, Fluss J, Jeannet PY. Therapeutic trials for Duchenne muscular dystrophy: between hopes and disappointments. *Rev Med Suisse.* 2012; 8(329): 409-412.
 - Birnkranz DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4): 347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
 - Nosko AS, Kurenkov AL, Nikitin SS, Zykov VP. Adequate management of patients with dystrophinopathies (muscular dystrophy Duchenne/Becker: objective scales and additional diagnostic methods. *Neuromuscular Diseases.* 2014; 3: 13-19. Russian (Носко А.С., Куренков А.Л., Никитин С.С., Зыков В.П. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования //Нервно-мышечные болезни. 2014. № 3. С. 13-19.)
 - Saito T, Kawai M, Kimura E, et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27(2): 107-114. doi: 10.1016/j.nmd.2016.11.012
 - Evtushenko SK, Morozova TM, Shestova EP, Evtushenko OS. Syndrome of muscular hypotension in newborns and young children. Donetsk, 2008. 240 p. Russian (Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста. Донецк, 2008. 240 с.)
 - Shaymurzin MR. New modified standards of diagnostics and therapy of myelino- and axonopathies in children with hereditary motor-sensory neuropathies (scientific review and own observations). *International Neurological Journal.* 2012; 1(47): 11-22. Russian (Шаймурзин М.Р. Новые модифицированные стандарты диагностики и терапии миелино- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными невропатиями (научный обзор и личные наблюдения) //Международный неврологический журнал. 2012. № 1(47). С. 11-22.)
 - Shatillo AV. Histochemical diagnosis in clinical picture of rare neuromuscular disorders brief information and case reports. *International Neurological Journal.* 2013; 1(55): 21-24. Russian (Шатилло А.В. Гистохимическая диагностика в клинике редких нервномышечных заболеваний //Международный неврологический журнал. 2013. № 1(55). С. 21-24.)
 - Bertini E, D'Amico A, Gualandi F, Petrini S. Congenital muscular dystrophies: a brief review. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18(4): 277-288.
 - Aatsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016; 53(3): 145-151. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387
 - Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016; 86(5): 465-472. doi: 10.1212/WNL.0000000000002337

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

СОКОЛОВСКАЯ Марина Афанасьевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

SOKOLOVSKAYA Marina Afanasievna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sokolovskaya61@bk.ru

МАКАРЦЕВА Екатерина Сергеевна, неонатолог, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

MAKARTSEVA Ekaterina Sergeevna, neonatologist, department of pathology of newborns and premature babies, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

ГАВРИЛОВА Елена Николаевна, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

GAVRILOVA Elena Nikolaevna, head of the department of pathology of newborns and premature babies, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru