

5. Редькин Ю.А. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение, профилактика / Ю. А. Редькин, В. В. Богомолов, И. В. Бахарев // Качество жизни. Медицина. 2003. - №: 1. - С. 42-47

УДК 61:001.89

**Калмыкова Ю.А., Михайлова Е.П., Овсова О.В.
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ КАРТИНЫ
ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ФОРМАМИ МЫШЕЧНОЙ
ДИСТРОФИИ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)**

Кафедра неврологии, медицинской генетики и нейрохирургии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kalmykova Y.A., Mikhailova E.P., Ovsova O.V.
FEATURES OF THE CLINICAL AND LABORATORY PICTURE
PATIENTS WITH CONGENITAL FORMS OF MUSCLE
DYSTROPHY (CLINICAL OBSERVATIONS)**

Department of neurology, medical genetics and neurosurgery
Ural state medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: july324@ya.ru

Аннотация. В статье рассмотрены современные представления о наследственных миопатиях, представлена диагностика отдельных нозологических форм врожденных мышечных дистрофий и структурных миопатий. Приведены клинические примеры наиболее распространенных врожденных мышечных дистрофий, подходы современной классификации, молекулярно-генетической диагностики, клинические и лабораторно-инструментальные особенности нервно-мышечной патологии.

Annotation. The article deals with modern ideas about hereditary myopathies, presents diagnostics of certain nosological forms of congenital muscular dystrophy and structural myopathies. Clinical examples of the most common congenital muscular dystrophy, approaches to modern classification, molecular genetic diagnostics, and clinical and laboratory- instrumental features of neuromuscular pathology are presented.

Ключевые слова: врожденные мышечные дистрофии, структурные миопатии, молекулярно-генетическая диагностика

Key words: congenital muscular dystrophy, structural myopathies, molecular genetic diagnostics

Введение

Миопатии – большая группа наследственных заболеваний, в основе которых лежит первичное нарушение мышечной ткани. В настоящее время выделяют врожденные мышечные дистрофии (ВМД), представляющие клинически и генетически гетерогенную группу мышечных заболеваний, с дебютом в раннем возрасте, с наличием признаков дистрофии при патогистологическом исследовании, с поражением скелетной мускулатуры, в ряде случаев сочетающиеся с признаками вовлечения головного мозга, сердца и глаз. На сегодняшний день известно 26 генов, ответственных за ВМД. Болезни, вызванные мутациями в них, классифицируются на коллагенопатии, обусловленные патологией коллагена VI (3 гена); мерозинопатии, связанные с первичным дефицитом мерозина (MDC1A) и дистрогликанопатии, приводящие к нарушению гликозилирования α-дистрогликана. Другая группа заболеваний мышц с ранним дебютом - врожденные миопатии или непрогрессирующие структурные миопатии, общими признаками данной патологии являются симптомокомплекс «вялого ребенка», аномалии скелета, наличие специфических морфологических признаков в биоптате скелетных мышц. Диагностика основывается на данных патофизиологических, патоморфологических, иммуногистохимических исследований и МРТ мышц, что в дальнейшем определяет выбор молекулярно-генетического анализа.

Цель исследования - оценить клинико-лабораторную и инструментальную картину пациентов с врожденными мышечными дистрофиями, определение выбора молекулярно-генетического исследования для верификации наиболее распространенных наследственных миопатий.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа содержит данные отделения медико-генетического консультирования и регистра наследственных заболеваний на территории Свердловской области за 2011-2020 г.г. на базе ГБУЗ СО КДЦ ОЗМР г. Екатеринбурга. На момент исследования в медико-генетическом центре наблюдается 6 пациентов (n=6) с верифицированным диагнозом врожденной миопатии. В том числе 3 больных с мерозин-негативной врожденной мышечной дистрофией, 2 пробанда с болезнью Ульриха и 1 пациент с миотубулярной миопатией. Проведен выборочный анализ амбулаторных генетических карт детей. Протокол исследования включал: данные анамнеза, неврологический и соматический статус, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, молекулярно-генетического исследования на базе Центра молекулярной генетики МГНЦ РАМН г. Москва.

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех наблюдаемых случаях основными жалобами при направлении пациентов в медико-генетический центр были мышечная гипотония диффузного характера, выявляемая при рождении ребенка, гипотрофии мышц конечностей, скелетные дисплазии, микроаномалии развития, задержка становления статико-моторных навыков. Приводим описание клинических

случаев пациентов с разными формами диагностированной врожденной мышечной дистрофии и миопатии.

Клинический случай 1

Пациент, мальчик 3,5 года, направлен в медико-генетический центр с жалобами на выраженную задержку статико-моторного развития, мышечную слабость, плохо держит голову, не поворачивается, сидит с опорой. При осмотре ребенка определяются микроаномалии развития - высокий свод твердого неба, тонкие губы, широкое пупочное кольцо, гиперэластичность кожи, гипомимия лица, тихий голос, диффузная мышечная гипотония, гипотрофия мышц конечностей, поясничный гиперлордоз, контрактуры в локтевых, коленных и голеностопных суставах. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Соматический статус без особенностей. Из анамнеза с 1-х недель жизни отмечалась диффузная мышечная гипотония, течение настоящей беременности и родов без особенностей. В возрасте 6-и месяцев регистрировалась гиперферментемия в биохимическом анализе крови - АСТ до 96 ммоль/л, КФК до 1623 Ед/л. В 2 года на МРТ головного мозга обнаружены данные за лейкодистрофию с преимущественным поражением глубокого белого вещества полушарий мозга. По данным ЭНМГ регистрировался миопатический паттерн. Ребенку заподозрено нейродегенеративное заболевание, рекомендовано дообследование на базе медико-генетического центра. Мальчику проведено молекулярно-генетическое обследование и ферментдиагностика ряда наследственных заболеваний (МГНЦ РАМН г. Москва): исключены делеции экзонов 7-8 гена SMN1 – наиболее частая причина спинальной мышечной атрофии; определена активность ряда ферментов, связанных с ЛБН - в пределах референсных значений. Проведено генетическое тестирование методом массового параллельного секвенирования - панель «лейкодистрофии» (лаборатория НБО) – значимых изменений не обнаружено. С учетом имеющегося у ребенка симптомокомплекса «вялого» ребенка была продолжена ДНК-диагностика наследственной нервно-мышечной патологии. Методом NGS (Next Generation Sequencing), панель «Нервно-мышечные заболевания» обнаружена ранее описанная, патогенная мутация в гене LAMA2 в гетерозиготном состоянии и ранее не описанная, вероятно патогенная, мутация в гетерозиготном состоянии в этом же гене. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене LAMA2 приводят к мерозин-негативной мышечной дистрофии (laminin alpha 2), локус 6q22, белок - β -цепь ламинина, локализован в базальной мембране ППМ. Молекулярный диагноз валидизирован методом секвенирования по Сэнгеру - у родителей выявлено по 1-й мутации в гене LAMA2 в гетерозиготном состоянии, идентичные тем, которые выявлены у ребенка. Тип наследования мерозин-негативной мышечной дистрофии - аутосомно-рецессивный, генетический риск для sibсов составляет 25%. С учетом известного молекулярного диагноза в данной семье при планировании повторного деторождения рекомендована пренатальная ДНК-диагностика.

Клинический случай 2.

Пациентка, 4 года, наблюдается в КДЦ «ОЗМР» у врача невролога и генетика в связи с ЗСМР (самостоятельно не ходит, не ползает), двусторонним вывихом бедра, миотоническим синдромом, бульбарными расстройствами (поперхивание при приеме пищи, дисфония), гипермобильностью фаланг пальцев рук. Ребенок от 3 беременности (1 беременность – медицинский аборт, 2 беременность срочные роды), протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, проводилась инсулинотерапия с 28 недели гестации, отмечалась ХФПН. Роды в 40 недель, методом кесарева сечения (рубец на матке), при рождении вес - 3360 г, рост - 52см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Семейный анамнез не отягощен. С рождения девочка наблюдалась у невролога по поводу мышечной гипотонии, держит голову с 5 месяцев, переворачивается с 7 месяцев, самостоятельно не садится, не ходит. В возрасте 1 года пациентка впервые консультирована генетиком, при осмотре выявлены особенности фенотипа – светлые волосы, голубые склеры, воронкообразная деформация грудной клетки, крупные ушные раковины, высокое небо, уплощенное переносье, 2-сторонний вывих бедер. В неврологическом статусе: со стороны черепных нервов – непостоянное сходящееся косоглазие, дисфония; диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. По результатам ЭНМГ выявлены признаки миопатического паттерна. Проведена тандемная масс-спектрометрия, аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты бета-окисления жирных кислот исключены. Ребенку поставлен предварительный диагноз - синдром соединительно-тканной дисплазии. Дифференциальный диагноз с врожденной миопатией. В 2 года 3 месяца девочка повторно консультирована генетиком. При осмотре сохраняется синдром мышечной гипотонии, ЗСМР, выраженная гипермобильность фаланг пальцев кистей, тугоподвижность локтевых и коленных суставов, легкие бульбарные расстройства, «крыловидные» лопатки, «пяточные стопы». В биохимическом анализе крови повышен уровень КФК до 376 Ед/л. Говорит около 15 слов, 2-3 сложные фразы. На базе МГНЦ РАМН (г.Москва), было проведено секвенирование ДНК методом NGS-панель «Нервно-мышечные заболевания». Патогенных, вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности и вариантов с неопределенным клиническим значением не выявлено. При анализе покрытия гена COL6A1 предполагалось наличие делеции экзона 29 в гомозиготном состоянии. В возрасте 2 года 6 месяцев пациентке диагноз валидизирован референсным методом. При проведении прямого автоматического секвенирования по Сенгеру с праймеров, последовательности которых выбраны из экзонов 28 и 30 гена COL6A1 (NM_001848.2) проведен поиск делеций, выявлена делеция 29 нуклеотидов g.47420668_4742069del29, захватывающая последовательность экзона 29 гена COL6A1 в гомо(геми)зиготном состоянии, описанная как причина мышечной дистрофии Ульриха. В настоящее время ребенок продолжает наблюдаться специалистами КДЦ «ОЗМР», проводится симптоматическая и реабилитационная терапия.

Клинический случай 3.

Пациент, мальчик 6 лет с жалобами на отставание развития двигательных навыков (ходит 1,5 лет), мышечную гипотонию, слабость, гипотрофию мышц, периодически дыхательные расстройства, частые ОРВИ. В неврологическом статусе - гипомимия, 2-х сторонний птоз, офтальмоплегия, бульбарный синдром. Диффузная мышечная гипотония, атрофия всех групп мышц. Сухожильные рефлексы с ног снижены, с рук не вызываются. Походка с элементами атаксии. Множественные МАР (долихоцефалия, эпикант, высокое небо, синдактилия, дисморфичные ушные раковины). НПП по возрасту. Из анамнеза во время настоящей беременности мать отмечала слабое шевеление плода. С рождения состояние ребенка оценивалось как тяжелое, отмечался синдром угнетения ЦНС, брадикардия, стридор, вялое сосание. В стационаре на 18 сутки жизни проведена проба с прозеринем, на фоне которой регистрировалось ухудшение состояния. В биохимическом анализе крови уровень КФК 45 Ед\л. По данным МРТ головного мозга выявлена ретроцеребеллярная арахноидальная киста, внутренняя открытая тетраентрикулярная гидроцефалия. На ЭНМГ - первично-мышечное поражение. Ребенок консультирован в МГЦ, проведен анализ на кариотип, выявлена сбалансированная Робертсоновская транслокация в результате слияния хромосом 14 и 21 - 45,XY,der(14;21)(q10;q10), pat. Такая же транслокация выявлена у отца ребенка (клинически - здоров). Проведена ТМС - НБО исключены. Сделана ДНК-диагностика на СМА (ЦМГ МГНЦ РАМН) - делеций экзонов 7-8 гена SMN не выявлено. В 4,5 года проведена ДНК-диагностика, методом секвенирования по Сэнгеру выявлена мутация с205С>Т - р.Р69С в экзоне 4 гена MTM 1. У матери обнаружена мутация с205С>Т-р.Р69С в экзоне 4 гена MTM 1 (гетерозиготная носительница). Ребенку верифицирован диагноз миотубулярной миопатия (OMIM:310400 белок миотубуларин 1, локус Xq28), с X-сцепленным, рецессивным типом наследования, болезнь унаследована от матери. Ребенку проводится симптоматическое лечение - назначен аппарат для перкуSSIONной вентиляции легких, получает сальбутамол из расчета 0,1 мг/кг в сутки (4мл).

Выводы:

1. Таким образом, наследственные миопатии составляют генетически и клинически гетерогенную группу наследственных нервно-мышечных заболеваний, дебютирующих с рождения, проявляющихся главным образом задержкой статико-моторного развития, диффузной мышечной гипотонией, снижением сухожильных рефлексов, признаками миопатического паттерна при проведении ЭНМГ.

2. Диагностический поиск определяется выявлением характерной клинической картины, наличием или отсутствием признаков поражения центральной нервной системы, нормальным или умеренно повышенным уровнем креатинфосфокиназы.

3. Подтверждение диагноза возможно только при проведении молекулярно-генетического исследования, при этом с учетом выраженной генетической гетерогенности данных заболеваний предпочтительнее использование метода массового параллельного секвенирования.

Список литературы:

1. Заболевания нервной системы у детей: в 2-х т. Т1./ Под ред. Ж. Айкарди и др.; пер.с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013 – с. 568: ил.

2. Francois Rivier. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика /Francois Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Monse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy // Нервно-мышечные болезни. -2014. - №1. - С.6-20

3. Lampe A.K., Bushby K.M.D. Collagen VI-related muscle disorders // J. Med. Genet. – 2005. – Vol.42. – P.673-685

4. Харламов. Д.А. Симптомокомплекс «вялый ребенок» – взгляд детского невролога//«Практика педиатра». – 2010. - №2. - С. 21-25

УДК 616.8-089

**Костромина П.Г.², Лазарев А.Ю.^{1,2}, Колотвинов С.В.^{1,2}
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
БОЛЬНИЦЫ № 40 В ДЕТСКОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ С 2016 ПО 2018
ГОД**

¹Муниципальное автономное учреждение здравоохранения
Городская клиническая больница № 40

²Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская федерация

**Kostromina P.G.², Lazarev A.Yu.^{1,2}, Kolotvinov S.V.^{1,2}
NEUROSURGERY DEPARTMENTS STATISTICS OF CITY CLINICAL
HOSPITAL IN THE CHILDREN'S AGE GROUP FROM 2016 TO 2018**

¹Municipal autonomous healthcare institution
City clinical hospital № 40

²Department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: chusovitina.polina@gmail.com

Аннотация. В данной статье изложены данные, которые дают представление о структуре и объеме хирургической помощи детской