

## ПЕДИАТРИЯ

УДК: 616.8-056.76

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ МИОТУБУЛЯРНОЙ МИОПАТИИ

Диана Гурамовна Аджам<sup>1</sup>, Лариса Николаевна Власова<sup>2</sup>, Екатерина Сергеевна Иванова<sup>3</sup>, Дарья Вадимовна Шамова<sup>4</sup>, Марина Витальевна Гладких<sup>5</sup>

<sup>1-4</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>5</sup>Государственное казенное учреждение здравоохранения Свердловской области «Специализированный дом ребенка», Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup>kkateivanovaa@mail.ru

#### Аннотация

**Введение.** Популяционная распространенность миотубулярной миопатии на сегодняшний день неизвестна. Прогноз неблагоприятный, около 75 % новорожденных с тяжелой формой заболевания умирает в первые несколько недель или месяцев жизни. У выживших детей заболевание не прогрессирует, однако имеется выраженное нарушение двигательной активности, дети редко овладевают навыком ходьбы, сохраняя тяжелую мышечную гипотонию. **Цель исследования** - представление клинического случая генетически подтвержденной миотубулярной миопатии. **Материалы и методы.** Типы исследования включали в себя клиническое наблюдение, где способом отбора участников исследования являлось монографическое исследование пациента с редкой генетической патологией. Клинической базой являлось государственное казенное учреждение здравоохранения Свердловской области города Екатеринбурга «Специализированного дома ребёнка». **Результаты.** Мальчик Д., 24.10.2018 г.р., находится в ГКУЗ СО «Специализированный дом ребенка» с 04.06.2019 г. по настоящее время. По результатам генетического обследования от 09.04.2020 г. был верифицирован диагноз: G71.2. Миотубулярная миопатия, обусловленная патогенным вариантом с.109 C>T в гене MTM1 в гемизиготном состоянии. Тип наследования X-сцепленный. Генетический риск по данному заболеванию для братьев по матери – 50 %. **Обсуждение.** Данный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину миотубулярной миопатии с органическим поражением центральной нервной системы тяжелой степени, сопутствующей соматической патологией и развитием паллиативного состояния. **Выводы.** Участковый педиатр, наблюдающего ребенка с ранним дебютом генерализованной мышечной гипотонии, рекомендуется включить в дифференциально-диагностический ряд различные варианты миопатии, в том числе, миотубулярную миопатию.

**Ключевые слова:** генетическое заболевание, миотубулярная миопатия, бульбарный синдром, смешанная гидроцефалия, апаллический синдром.

### A CLINICAL CASE OF GENETICALLY CONFIRMED MYOTUBULAR MYOPATHY

Diana G. Adzham<sup>1</sup>, Larisa N. Vlasova<sup>2</sup>, Ekaterina S. Ivanova<sup>3</sup>, Daria V. Shamova<sup>4</sup>, Marina V. Gladkikh<sup>5</sup>

<sup>1-4</sup>Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

<sup>5</sup>State state-owned healthcare institution of the Sverdlovsk region "Specialized children's Home", Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup>kkateivanovaa@mail.ru

## **Abstract**

**Introduction.** The population prevalence of myotubular myopathy is currently unknown. The prognosis is unfavorable, about 75% of newborns with a severe form of the disease die in the first few weeks or months of life. In surviving children, the disease does not progress, but there is a pronounced violation of motor activity, children rarely master the skill of walking, maintaining severe muscle hypotension.

**The aim of the study** - presentation of a clinical case of genetically confirmed myotubular myopathy. **Materials and methods.** The types of research included clinical observation, where the method of selecting study participants was a monographic study of a patient with a rare genetic pathology. The clinical base was the state public health institution of the Sverdlovsk region of Yekaterinburg "Specialized Children's Home". **Results.** The boy D., born on 24.10.2018, is in the State Institution of the SO "Specialized Children's Home" from 04.06.2019 to the present. According to the results of the genetic examination of 09.04.2020, the diagnosis was verified: G71.2. Myotubular myopathy caused by a pathogenic variant of C.109 C >T in the MTM1 gene in a hemizygous state. The type of inheritance X is concatenated. The genetic risk for this disease for maternal brothers is 50%.

**Discussion.** This clinical case demonstrates a typical clinical picture of myotubular myopathy with severe organic damage to the central nervous system, concomitant somatic pathology and the development of a palliative state. **Conclusions.** A district pediatrician observing a child with an early onset of generalized muscular hypotension is recommended to include in the differential diagnostic series various variants of myopathy, including myotubular myopathy.

**Keywords:** genetic disease, myotubular myopathy, bulbar syndrome, mixed hydrocephalus, apallic syndrome.

## **ВВЕДЕНИЕ**

«Миотубулярная миопатия» является генетическим гетерогенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Термин «миотубулярная миопатия» предполагает остановку созревания фетальных мышц на миотубулярной стадии развития, которая соответствует 8-15 недель внутриутробного периода. Ген картирован на X- хромосоме в локусе Xq28. Идентифицирована делеция в гене MTM1, ответственная за развитие заболевания. Этот ген кодирует белок миотубулярин с доменом пируваттирозинфосфатазы. При данной патологии у пациентов первично нарушается синтез миотубулярина, ответственного за активность тирозинфосфатазы. Кроме этого, MTM может также быть обусловлена снижением активности этого фермента [1]. Популяционная распространенность на сегодняшний день неизвестна. В современной научной литературе описаны

отдельные случаи тяжелой МТМ. Оба пола поражаются с одинаковой частотой. Специфического лечения заболевания не разработано. Проводится поддерживающая и паллиативная терапия. Прогноз неблагоприятный, около 75% новорожденных с тяжелой формой заболевания умирает в первые несколько недель или месяцев жизни. У выживших детей заболевание не прогрессирует, однако имеется выраженное нарушение двигательной активности, дети редко овладевают навыком ходьбы, сохраняется тяжелая мышечная гипотония.

Уже при рождении отмечается снижение мышечной массы и генерализованная мышечная гипотония. Дыхательные движения могут быть неэффективными, что требует перевода на ИВЛ. Может потребоваться зондовое питание в связи со слабостью мышц, ответственных за сосание и глотание. Часто выявляется крипторхизм. Возможна слабость мимической мускулатуры. В отдельных случаях наблюдается офтальмоплегия, готическое небо, тонкий язык, фасцикуляции в языке отсутствуют. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют [2].

**Цель исследования** – представить клинический случай генетически подтвержденной миотубулярной миопатии.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Ребенок с генетически подтвержденной миотубулярной миопатией с органическим поражением центральной нервной системы тяжелой степени, апаллическим синдромом. Состояние после клинической смерти (16.02.2020 г.) с исходом в вегетативный статус.

Типы исследования, которые были применены в ходе изучения клинического случая пациента, включали в себя клиническое наблюдение, т.е. подробное описание клинического случая, где способом отбора участников исследования являлось монографическое исследование пациента с редкой генетической патологией. Также была применена методика проведения измерений: антропометрические данные пациента, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, этические принципы при обследовании были соблюдены. Ребёнок осмотрен с разрешения заведующей отделения Государственного казенного учреждения здравоохранения Свердловской области города Екатеринбурга «Специализированного дома ребёнка» – М. В. Гладких. При обработке данных исследователями было выявлено, что данная патология достаточно редкая, частота встречаемости составляет 1 на 3500-5000 новорожденных. В литературных источниках описаны единичные клинические случаи.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Мальчик Д., 24.10.2018 г.р., находится в ГКУЗ СО «Специализированный дом ребенка» с 04.06.2019 г. по настоящее время.

Anamnesis vitae et morbi. Наследственность отягощена: аналогичная нервно-мышечная патология у полусибса (брата) по материнской линии. Ребенок от 2 беременности, 2 оперативных преждевременных родов в сроке 34 недели. Масса при рождении 2180 г, длина тела 47 см. Оценка по шкале Апгар 3/6 баллов. После рождения ребенок переведен в ОРИТ ГАУЗ СО ОДКБ, где в

течение 2 месяцев находился с диагнозом: Нервно-мышечное заболевание неуточненной этиологии: синдром диффузной мышечной гипотонии, бульбарный синдром. Энцефалопатия перинатальная, субкортикальная лейкоэнцефалопатия, судорожный синдром. Кровоизлияние в области серпа головного мозга. МВПР – аномалия развития правого легкого, добавочная доля непарной вены, аномальный венозный дренаж в левой лобной доле.

В возрасте 2 месяцев, учитывая неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья, переведен для проведения посиндромной и симптоматической терапии в ОРИТ ГАУЗ СО «ГБ г. Асбест», где находился до 04.06.2019 г.

В возрасте 7 месяцев ребенок по социальным показаниям переведен в дом ребенка. По результатам генетического обследования от 09.04.2020 г. был верифицирован диагноз: G71.2. Миотубулярная миопатия, обусловленная патогенным вариантом с.109 C>T в гене MTM1 в гемизиготном состоянии. Тип наследования X-сцепленный. Генетический риск по данному заболеванию для братьев по матери – 50 %.

Объективно: состояние тяжелое. Дыхательная недостаточность 3 степени, находится на ИВЛ. С аппаратом ИВЛ синхронизирован, кислородозависимости нет, сатурация 96-99 %. Судорожный синдром отсутствует. Наблюдаются грубые контрактуры мелких и крупных суставов. Положение вынужденное за счет тяжелой мышечной гипотонии. Голова гидроцефальной формы, сдавлена с боков. Большой родничок закрыт. Шея короткая. По трахеостомической канюле умеренное слизистое белесоватое отделяемое. Является носителем гастростомы. Кожа бледная, мраморная, высыпаний нет. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Имеется отечность лица, туловища, конечностей. Лимфатические узлы не увеличены. Слизистые оболочки чистые, влажные. Грудная клетка эмфизематозная. Дыхание жесткое, аппаратное, при аускультации – проводные хрипы, не локализованные, исчезают после санации верхних дыхательных путей. ЧДД заданное – 28 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 88-126 в мин. Живот округлой формы, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Кожа вокруг гастростомы без воспалительных изменений. Печень +2-3 см, край эластичный. Селезенка не увеличена. Мочеиспускания регулярные. Олигоурия 350-600 мл в сутки. Стул до 4 раз в сутки, полуоформленный, без патологических примесей. Двухсторонний крипторхизм.

Физическое развитие. Длина тела 121 см (высокое значение), масса 22,5 кг (среднее значение), окружность грудной клетки 72 см (высокое значение), окружность головы 51 см (среднее значение). Грубая задержка психомоторного развития.

Фактическое питание. Смесь Нутрилон Пепти Гастро в разведении 1 мл = 1 ккал, 5 раз в день через гастростому. Проводится дополнительное введение жидкости по 200-300 мл в сутки.

Общий анализ крови: лейкоциты  $10,9 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $5,19 \times 10^{12}/\text{л}$ . Гемоглобин 139 г/л, гематокрит 42,2%, тромбоциты  $421 \times 10^9/\text{л}$ , средний объем эритроцита (MCV) 81,3 вл, среднее содержание гемоглобина (MCH) 26,8 пг, средняя концентрация гемоглобина (MCHC) 329 г/л, ширина распределения

эритроцитов (RDW-CV)14,3%, базофилы 0,90%, эозинофилы 3,2 %, нейтрофилы 55,1 %, лимфоциты 31,0 %, моноциты 9,8 %; Биохимический анализ крови: глюкоза 5,63 ммоль/л, мочевины 1,87 ммоль/л, креатинин 33 мкмоль/л, общий белок 61 г/л, СРБ 16,7 мг/л, железо 7,1 мкмоль/л. Общий анализ мочи: лейкоциты до 85-90 в п/зр., эпителий плоский 2-4 в п.зр., белок – отрицательно, кетоны – отрицательно, оксалаты ++, бактерии ++, рН 6,0. УЗИ почек и мочевого пузыря: Конкременты обеих почек. Уретерогидронефроз слева.

Диагноз: Миотубулярная миопатия, обусловленная патогенным вариантом с.109 С>Т в гене MTM1 в гемизиготном состоянии. Органическое поражение ЦНС тяжелой степени. Состояние после клинической смерти от 16.02.2020г. с исходом в вегетативный статус. Смешанная гидроцефалия, стадия субкомпенсации. Перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия. Арахноидальная киста полюса левой височной доли. Атрофические изменения мозолистого тела. Синдром двигательных нарушений в виде вялой тетраплегии. Бульбарный синдром. Апатический синдром. Ангиопатия сосудов сетчатки. Пневмопатия (БЛД). МВПП – аномалия развития правого легкого: добавочная доля непарной вены, аномальный венозный дренаж в левой лобной доле. Синдром вегетативной дисфункции синусового узла (брадикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, значительное увеличение интервала QT). Дыхательная недостаточность 3 степени. Принудительная ИВЛ. Двухсторонний крипторхизм, брюшная ретенция с обеих сторон. Транзиторное иммунодефицитное состояние. Крупные контрактуры крупных и мелких суставов. Хронический вторичный пиелонефрит (уретерогидронефроз слева). Мочекаменная болезнь. Хронический канюленоситель. Носитель трахеостомы. Носитель гастростомы. Паллиативное состояние. Ребенок инвалид.

### **ВЫВОДЫ**

Данный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину миотубулярной миопатии с органическим поражением центральной нервной системы тяжелой степени, сопутствующей соматической патологией и развитием паллиативного состояния. Участковому педиатру, наблюдающему ребенка с ранним дебютом генерализованной мышечной гипотонии рекомендуется включать в дифференциально-диагностический ряд различные варианты миопатии, в том числе, миотубулярную миопатию.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Врожденные структурные миопатии / Влодавец Д.В., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Белоусова Е.Д. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2007.- №5.- С. 52-58.
2. Врожденные миопатии. Обзор клинико-генетических и морфологических особенностей отдельных форм/ Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., 3. Колынин В.О // Неврологический журнал. - 2018.- №1. –С.9-15.

### **Сведения об авторах**

Д. Г. Аджам – студент

Л. Н. Власова – студент

Е. С. Иванова – студент

Д. В. Шамова – ассистент кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней

М. В. Гладких – заведующий отделением ГКУЗ СО «Специализированный дом ребенка»

### **Information about the authors**

D. G. Adzham – student

L. N. Vlasova – student

E. S. Ivanova – student

D. V. Shamova – Assistant of the Department of Faculty Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases

M. V. Gladkih – manageress GKUZ SO “Specialized children's home”

УДК: 616.44

## **ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ**

Анастасия Евгеньевна Акберова<sup>1</sup>, Лидия Александровна Дряхлова<sup>2</sup>, Савелина Андреевна Саламатова<sup>3</sup>, Вероника Ильдаровна Шакирова<sup>4</sup>, Ольга Ивановна Мышинская<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup>savelina2000@yandex.ru

### **Аннотация**

**Введение.** В детской популяции сохраняется высокая распространенность заболеваний щитовидной железы во всех возрастных периодах. **Цель исследования** – оценка анамнеза, клиники и данных обследования у детей с распространенными формами йододефицитных заболеваний: субклиническим гипотиреозом и диффузным эндемическим зобом. **Материалы и методы.** Были проанализированы истории развития 15 детей с субклиническим гипотиреозом (СГ) и 15 детей с диффузным эндемическим зобом (ДЭЗ). **Результаты.** Высокая отягощенность перинатального анамнеза у детей с СГ - 53,3%, у детей с ДЭЗ – 80%. Пик развития СГ приходится на дошкольный возраст (33,3%), ДЭЗ – чаще регистрируется у младших школьников (33,3%). Дети имеют с СГ и ДЭЗ имеют схожие жалобы и клинику. **Обсуждение.** Наиболее частые жалобы касались нарушений обмена веществ и расстройств эндокринной (половой) системы, что по данным литературы также ассоциируется с патологией щитовидной железы. Также отмечено расстройство деятельности нервной системы в обеих группах. **Выводы.** Йододефицитные состояния регистрируются почти во всех возрастных группах. Большинство детей с СГ и ДЭЗ имеют жалобы. Частота выявления патологии ЩЖ на профосмотрах в 2-4 раза реже чем при самообращении.

**Ключевые слова:** йододефицитные состояния, субклинический гипотиреоз, диффузный эндемический зоб, дети.