

Клиническое наблюдение ребенка с сочетанной генетической патологией: муковисцидозом и лице-лопаточно-плечевой прогрессирующей миодистрофией

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, А.М. Мамедьяров, Х.М. Каримова
ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

Контакты: Ольга Андреевна Клочкова klochkova_oa@nczd.ru

В статье представлено описание редкого клинического наблюдения ребенка с сочетанной подтвержденной наследственной патологией: муковисцидозом (мутации F508del и E92K) и лице-лопаточно-плечевой миодистрофией (ЛЛПМ) (мозаичная делеция 4q35 хромосомы). На примере описываемого случая представлена клиническая картина инфантильной формы ЛЛПМ, приведены результаты катamnестического наблюдения пациентки. Собственные клинические наблюдения сопоставлены с данными литературы о ЛЛПМ, обсужден вопрос генетической гетерогенности ЛЛПМ. Также рассматривается необходимость мультидисциплинарного подхода при реабилитации и лечении подобных пациентов в условиях сопутствующей наследственной патологии.

Ключевые слова: лице-лопаточно-плечевая миодистрофия, миодистрофия Ландузи–Дежерина, муковисцидоз, электромиография, прогрессирующая миодистрофия

Case report of a child with combined genetic pathology: cystic fibrosis and facioscapulohumeral progressive muscular dystrophy

O.A. Klochkova, A.L. Kurenkov, A.M. Mamedyarov, H.M. Karimova
Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents a rare case of a child with a laboratory confirmed combination of several inherited diseases: cystic fibrosis (mutations F508del and E92K) and facioscapulohumeral progressive muscular dystrophy (FSHD). Through the example of the case authors describe the clinical findings of the infantile form of FSHD and the results of prolonged patient's follow-up. Own clinical data are compared to the literature review. There is also a discussion about genetic heterogeneity of FSHD and complex rehabilitation approaches in case of associated genetic pathology.

Key words: facioscapulohumeral muscular dystrophy, Landouzy–Dejerine muscular dystrophy, cystic fibrosis, electromyography, progressive muscular dystrophy

Сочетание нескольких наследственных синдромов у 1 пациента — явление казуистическое и сложное как с точки зрения своевременной диагностики всех заболеваний, так и с точки зрения выбора приоритетных подходов в лечении, учитывающих специфику сопутствующей патологии. Наличие и выявление 2 и более несвязанных мутаций у 1 ребенка наблюдается редко. Это обусловлено тем, что накопление генетических «ошибок» у плода ведет к значительному риску спонтанного прерывания беременности, а ребенок, родившийся с сочетанной генетической патологией, может не дожить до верификации всех диагнозов в связи с тяжестью состояния и сложностями молекулярно-генетической диагностики отдельных синдромов. Большой интерес представляет предлагаемый клинический разбор пациентки, длительное время наблюдавшейся по поводу подтвержденного муковисцидоза и демонстрировавшей с раннего детского возраста характерные признаки нервно-мышечного забо-

левания, «маскировавшегося» под симптомы установленной наследственной патологии.

Муковисцидоз — моногенное наследственное заболевание, встречающееся в России с частотой 1:4900 новорожденных. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлен мутацией в гене *CFTR* на длинном плече 7-й хромосомы (7q31.2). Описано более 1,5 тыс. мутаций, из которых в России наиболее распространена F508del, составляющая около 55 % всех мутаций при муковисцидозе. Мутация E92K также относится к сравнительно часто встречающимся для гена *CFTR*. Учитывая полиорганный характер поражения при муковисцидозе, высокую частоту встречаемости и эффективность своевременно начатого лечения, с 2006 г. скрининг на муковисцидоз включили в обязательное обследование новорожденных в России [1, 2].

Мутация гена муковисцидоза приводит к нарушению функции белка, локализуемого в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных и потовых

железах, поджелудочной железе, кишечнике и обеспечивающих трансмембранный транспорт ионов хлора. Результатом нарушения функции становится блок транспорта ионов хлора и увеличение абсорбции ионов натрия, что приводит к снижению или полному прекращению секреции жидкости через мембрану эпителиальных клеток и, соответственно, увеличению вязкости секретов затронутых органов. В отсутствие лечения данный генетический дефект приводит к мультисистемному поражению, развитию хронических инфекционных процессов в дыхательной системе, патологическим изменениям структуры и функции органов желудочно-кишечного тракта, снижению нутритивного статуса ребенка, ранней тяжелой инвалидизации [3].

Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия (ЛЛПМ), также известная как миодистрофия Ландузи – Дежерина, является редким наследственным заболеванием, встречающимся, по разным данным, с частотой от 0,2 до 2 случая на 100 тыс. населения [4–6]. Приоритет описания данной патологии по-прежнему вызывает дискуссии. Ряд авторов отдают предпочтение Ландузи и Дежерину (1884 г.) [7], другие – Дюшенну (1862 г.) [8], представившему эту болезнь под названием «прогрессирующая мышечная атрофия детства». По мнению Д.И. Руденко и соавт., проводивших подробный анализ работ, посвященных ЛЛПМ, Ландузи и Дежерин описали необычный вариант мышечной дистрофии, названный исследователями лице-лопаточно-перонеальной конечностной миодистрофией (ЛЛПКМ нисходящая, с «перескакиванием») и отличавшийся от постепенно нисходящего варианта, который впервые был распознан Дюшенном [9]. Позднее эти 2 различные миопатии, с различной последовательностью поражения мышц, были включены в 1 группу, которая получила название лице-лопаточно-плечевой мышечной дистрофии.

ЛЛПМ – генетически и клинически гетерогенное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. В 90–95 % семей болезнь обусловлено делецией в хромосомном локусе 4q35, это так называемая ЛЛПМ 1-го типа, или FSHD1, FSHD1A (OMIM 158900 [5, 10]). Еще в 5–10 % семей клинически сходная картина обусловлена мутациями в локусе 10q26 – FSHD2, FSHD1B (OMIM 158901). В некоторых семьях с типичными проявлениями заболевания показано отсутствие сцепления с маркерами области 4q35 и 10q26, что указывает на еще большую генетическую гетерогенность.

У здоровых лиц в субтеломерной области 4q35 имеется от 11 до 150 повторяющихся участков, названных D4Z4 (фрагменты EcoRI от 41 до 350 kВ), тогда как пациенты с ЛЛПМ 1-го типа имеют от 1 до 10 фрагментов D4Z4 (EcoRI от 10 до 35 kВ) [11]. Ряд авторов описывают обратную зависимость между размерами делеции

у больных ЛЛПМ и возрастом появления симптомов [12, 13], а также тяжестью клинических проявлений [14–16], другие исследователи не находят описанной закономерности [9, 17, 18]. Нередким является соматический мозаицизм, более выраженный среди женщин с ЛЛПМ и встречающийся у 24–40 % пациентов с *de novo* мутацией [19, 20]. Точные биохимические механизмы патогенеза болезни остаются неясными.

При микроскопическом исследовании биоптатов скелетных мышц 20-летней пациентки с ЛЛПМ D.M. Slipetz и соавт. [21] обнаружили атрофию и выраженную неравномерность диаметра мышечных волокон. P. Reed с коллегами [22], используя конфокальную и электронную микроскопию мышечных биоптатов больных с ЛЛПМ, описали реорганизацию сарколеммы и подлежащего цитоскелета (увеличение более чем в 5 раз по сравнению с контролем расстояния между сарколеммой и ближайшими миофибриллами). Также были показаны изменения в структуре митохондрий и биохимической активности клеток печени и фибробластов кожи в отсутствие значимых мутаций митохондриальной ДНК у пациентов с ЛЛПМ [21].

Клиническая картина

В целом ЛЛПМ 1-го типа является относительно доброкачественной медленно прогрессирующей миодистрофией с началом в позднем детском или взрослом возрасте (средний возраст дебюта от 10 до 20 лет), существенно не нарушающей повседневную активность пациентов, не влияющей на репродуктивную функцию и приводящей к выраженной инвалидизации на поздних этапах течения.

Экспрессивность гена лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофии варьирует. В немалом проценте случаев (52,4 %) болезнь длительное время протекает бессимптомно [9]. Пациенты не предъявляют жалобы на двигательные нарушения даже на фоне инструментального выявления разной степени атрофии отдельных мышц или их порций, которые вовлекаются на ранней стадии у больных с развитой формой мышечной дистрофии. Изменения нормальной мимики и деформация плечевого пояса (опущенные надплечья, впалая грудная клетка и др.), возникающие в результате неравномерной атрофии мышц, появляются намного раньше, чем двигательные нарушения, заметные для больного.

В классическом «взрослом» варианте ЛЛПМ 1-го типа слабость в первую очередь затрагивает мышцы лица, верхних конечностей и плечевого пояса. Одним из ранних симптомов также может быть слабость мышц передней брюшной стенки, вначале не имеющая функциональных последствий, но проявляющаяся в виде положительного симптома Бивура*. G.I. Awerbuch

*Тест, предложенный английским неврологом Бивуром для определения уровня поражения спинного мозга. В случае ЛЛПМ слабость нижней части прямой мышцы живота, имеющая иную этиологию, тем не менее, также приводит к смещению пупка в краниальном направлении у пациента, лежащего на спине и пытающегося приподнять верхнюю часть тела.

и соавт. [23] рассматривали данный симптом как один из наиболее характерных для ЛЛПМ и не встречавшийся у пациентов с другими нервно-мышечными заболеваниями в описанной авторами группе.

Рано вовлекаются круговая мышца рта, нижние порции трапециевидных и передних зубчатых мышц, стернокостальные порции больших грудных мышц, плечелучевые, широчайшие мышцы спины и передние большеберцовые мышцы. На поздней стадии болезни присоединяется слабость мышц задней группы бедер, больших ягодичных мышц и иногда двуглавых мышц плеч. Четырехглавые мышцы бедер и средние ягодичные, как правило, не изменяются [9]. Большинство пациентов имеют гипотрофию и слабость мышц нижних конечностей, что, однако, не отражено в классическом названии ЛЛПМ. Характерна асимметричность вовлечения мышц.

Слабость мышц плечевого пояса вызывает как ограничение движений в суставах, так и появление выступающих «крыловидных» лопаток. Слабость лицевой мускулатуры у пациентов с ЛЛПМ приводит к формированию «застывшего» выражения лица, а также к невозможности надуть щеки, наморщить лоб, посвистеть и выполнить другие функциональные пробы. При этом дыхательные, бульбарные, экстраокулярные мышцы, как правило, остаются интактными. Нарушения глотания редки и описаны М. Wohlge-muth и соавт. у 10 из 87 пациентов в связи со слабостью жевательных мышц и мышц языка [24]. Описаны случаи врожденной аплазии части или целых мышц (большой грудной мышцы), причины которых неясны [25], атрофии мышц языка [26]. Наряду с этим у некоторых пациентов отмечаются псевдогипертрофии мышц голени на поздних стадиях развития болезни, что придает данной патологии клиническое сходство с миодистрофией Беккера [27].

Сопутствующими внемышечными симптомами ЛЛПМ могут быть сенсоневральная тугоухость умеренной и выраженной степени, аномалии сосудов сетчатки: телеангиэктазии, микроаневризмы, окклюзии и разрывы капилляров, наружный экссудативный ретинит Коатса [28–34]. Описаны спорадические случаи ЛЛПМ, сопровождающиеся снижением интеллекта [35], выраженной предсердной тахикардией, потребовавшей установки водителя ритма сердца [36].

При лабораторном исследовании выявляют повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови в среднем до 1,5–2 норм.

При электромиографическом исследовании проведение по периферическим нервам не страдает, при игольчатом исследовании выявляют признаки первично-мышечного поражения.

Наиболее тяжелой и быстро прогрессирующей является инфантильная форма ЛЛПМ 1-го типа, при которой первые симптомы заболевания возникают в среднем на 3–4-м годах жизни и приводят к обезд-

виженности пациентов к 15–20-летнему возрасту. Симптомы иногда появляются еще в грудном возрасте в виде двустороннего пареза мимических мышц, что может имитировать врожденное поражение лицевых нервов. В дальнейшем развиваются ринолалия, а иногда птоз [5]. Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость возникает спустя 1–2 года после дебюта и в первую очередь захватывает плечи, а затем мышцы таза. Для инфантильной формы в большей степени характерно возникновение контрактур, псевдогипертрофий мышц, сколиоза. В наиболее тяжелых из описанных случаев заболевание манифестирует на первом году жизни в виде гипомимии и инфантильных спазмов с дальнейшим развитием атрофии скелетных мышц, языка, парезом глазодвигательных мышц и выраженным снижением интеллекта [37].

В рамках нескольких поколений одной семьи неоднократно описаны случаи выявления как «взрослых», так и инфантильных форм ЛЛПМ, а также наличие «бессимптомных» родителей-носителей мозаичных мутаций у детей с ранним дебютом заболевания [38].

Представляем вниманию читателей описание собственного клинического наблюдения — уникального случая сочетания инфантильной формы ЛЛПМ 1-го типа у ребенка с ранее установленным другим наследственным заболеванием — муковисцидозом.

Клинический случай

Девочка П., 6 лет 8 мес, с 6 мес наблюдается в НЦЗД РАМН по поводу муковисцидоза.

Из анамнеза: родилась от 2-й беременности (1-я беременность завершилась искусственным прерыванием) у соматически здоровых родителей, не состоящих в кровном родстве. В родословной случаев нервно-мышечных заболеваний не отмечалось. Беременность протекала с анемией на всем протяжении; наличие производственных и иных вредностей до и во время беременности мать пациентки отрицает. Роды первые, самостоятельные, в срок. Масса тела при рождении — 3070 г, рост — 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вакцинация БЦЖ, против вируса гепатита В проведена в роддоме.

С рождения находилась на искусственном вскармливании в связи со слабостью сосания и выявленным сразу после рождения периферическим парезом левого лицевого нерва. Проводилось физиотерапевтическое лечение с умеренной положительной динамикой — сохранялся парез лицевых мышц, лагофталм слева.

По результатам неонатального скрининга заподозрено наличие муковисцидоза. В 3 мес диагноз подтвержден молекулярно-генетически (мутация F508del). Начато симптоматическое лечение (креон, пульмозим, ингаляции с гипертоническим раствором NaCl, урсофальк). В 5 мес перенесла пневмонию с формированием ателектаза верхней доли правого легкого, получала консервативную терапию. С 6 мес проходила курсы обследования и комплексной реабилитации в пульмонологическом отделении НЦЗД РАМН. Раннее

психомоторное развитие протекало соответственно возрасту.

В 2 года в связи с наличием у ребенка хронического заболевания легких, риском формирования легочной гипертензии было проведено эндоваскулярное закрытие ранее выявленного дефекта межпредсердной перегородки. Примерно в этом же возрасте родители заметили у девочки появление и нарастание воронкообразной деформации грудной клетки. Также с 2-летнего возраста появился гнусавый оттенок голоса, который связывали с разрастанием аденоидов II–III степени. После проведения аденэктомии гнусавость незначительно уменьшилась, но продолжала прогрессировать в дальнейшем.

Ребенок получал вакцинопрофилактику по индивидуальному графику. В 4 года после одномоментного введения вакцин против гепатита В и 5-валентной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции мать заметила быструю утомляемость ребенка. Девочка отказывалась ходить на большие расстояния, жаловалась на слабость ручек (неохотно поднимала ручки при одевании и раздевании); изменилась походка – ходила «на носочках», «утиной» походкой, с рекурвацией в коленных суставах.

К 5 годам ребенок практически перестал самостоятельно подниматься по лестнице, прогрессировали слабость проксимальных мышц конечностей, поясничный гиперлордоз (рис. 1), стали заметны отстоящие «крыловидные» лопатки (рис. 2), сохранялась остаточная ассиметричная слабость мимических мышц лица (рис. 3).

Ребенок был осмотрен неврологом, исследован уровень КФК в крови (1131 Ед/л). Заподозрено наличие сопутствующей нервно-мышечной патологии. При обследовании молекулярно-генетическими методами исключен велокардиофациальный синдром, наличие мутаций в генах SMN1 (спинальная амиотрофия) и CAPN3 (поясно-



Рис. 1. Пациентка П., 5 лет. Формирование гиперлордоза в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки



Рис. 2. Пациентка П., 5 лет. «Крыловидные» лопатки. Слабость мышц плечевого пояса и проксимальных мышц рук

конечностная миодистрофия 2А типа). Кариотип 46, XX, нормальный женский.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного, спинного мозга, позвоночника не выявила объемного



Рис. 3. Пациентка П., 5 лет. Двусторонняя ассиметричная слабость мимических мышц лица, иннервируемых лицевыми нервами, лагофталм слева

и очагового поражения вещества головного мозга, патологических изменений со стороны шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. МРТ мышц не проводилась. При игольчатой электромиографии (дельтовидная мышца, передняя большеберцовая мышца) выявлен первично-мышечный характер поражения.

Родителями ребенка было принято решение о дальнейшем лечении за рубежом в Израиле. Там же была выявлена 2-я мутация, ответственная за развитие муковисцидоза (E92K). На основании клинической картины и ранее проведенных исследований был продолжен поиск нервно-мышечного заболевания, включавший биопсию прямой мышцы бедра с иммуногистохимическим исследованием. Патологии не выявлено.

К моменту возвращения в Россию и прохождения планового обследования и лечения в 6 лет у пациентки отмечалось дальнейшее прогрессирование поясничного гиперлордоза, проксимальной мышечной слабости и слабости мимических мышц лица (перестала надувать щеки, не могла провести исследование функции внешнего дыхания (слабость круговой мышцы рта), хуже жевала жесткую пищу, сохранялся лагофтальм слева). Появилась тугоподвижность в голеностопных суставах с формированием эквинусной установки стоп.

Девочка была повторно осмотрена генетиками. На основании вышеописанных жалоб и симптомов клинически установлен диагноз: прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи — Дежерина. Для молекулярно-генетического подтверждения диагноза пациентка была направлена на обследование в клиники «Шарите» (Берлин, Германия) и Институт миологии (Париж, Франция). При исследовании локуса FSHD выявлена мозаичная делеция 4q35 хромосомы (укорочение повторяющегося региона D4Z4 в размере 2 +/- 1 повторяющихся единиц в состоянии соматического мозаицизма в высокой частоте), т. е. диагноз ЛЛПМ был подтвержден. Учитывая отсутствиеотягощенного наследственного анамнеза, а также клинических признаков заболевания у родителей, последним также рекомендовали молекулярно-генетическое обследование с целью уточнения сегрегации выявленных аллелей. На настоящее время исследование еще не проведено.

Диагноз у ребенка: лице-лопаточно-плечевая прогрессирующая миодистрофия (мозаичная делеция хромосомы 4q35: укорочение повторяющегося региона D4Z4). Муковисцидоз (гетерозигота F508del, E92K), легочно-кишечная форма, течение средней тяжести. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки. Состояние после операции закрытия дефекта межпредсердной перегородки окклюдером 24.12.2008. НК0. Воронкообразная грудная клетка II степени. Вторичный левосторонний лордосколиоз. Двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость I степени.

Клинический статус ребенка на данный момент (возраст 6 лет 8 мес). В сознании. Менингеальных и обще-мозговых симптомов нет. В окружающей обстановке

ориентирована. Тревожна и эмоционально зависима от матери. Интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Речь фразовая. Сон спокойный. Эпизодов судорог не отмечалось. Черепные нервы: глазные щели, D < S. Прямая и содружественная реакция зрачков на свет в норме. Правостороннее сходящееся косоглазие. Нистагма нет. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Отмечается асимметричная слабость мышц лица, иннервируемых лицевыми нервами, D < S, лагофтальм слева, сглаженность носогубной складки слева. Слух умеренно снижен (сенсоневральная тугоухость I степени). Определяется слабость жевательных мышц, речь нечеткая, отмечается гнусавость голоса. Язык и язычок (uvula) по средней линии, сила мышц языка удовлетворительная, атрофий или фибрилляций языка не отмечается. Небно-глоточный рефлекс снижен. Глотание свободное, жесткую пищу жует с некоторым трудом. Повороты головы и шеи в полном объеме. Двигательная сфера: ходит самостоятельно, преимущественно на носочках, балансируя руками, поддерживая руками поясницу, несколько лучше — в полужестком корсете. В положении стоя для равновесия вынуждена опираться на окружающие предметы, отставлять ногу (рис. 4), отмечается выраженный поясничный гиперлордоз, который частично корректируется корсетом (рис. 4б). В положении сидя девочка самостоятельно удерживает спину прямой. Тугоподвижность в голеностопных суставах с тенденцией к формированию эквинусной установки. Сила мышц снижена, симметрична: в плечевом и тазовом поясе — 3 балла, в проксимальных отделах рук и ног — 4 балла, в дистальных отделах рук — 4–5 баллов, в перонеальной группе — 3 балла. Сухожильные рефлексы с рук значительно снижены, симметричные, с ног — отсутствуют; патологические рефлексы не вызываются. Брюшные рефлексy ослаблены. Координаторные

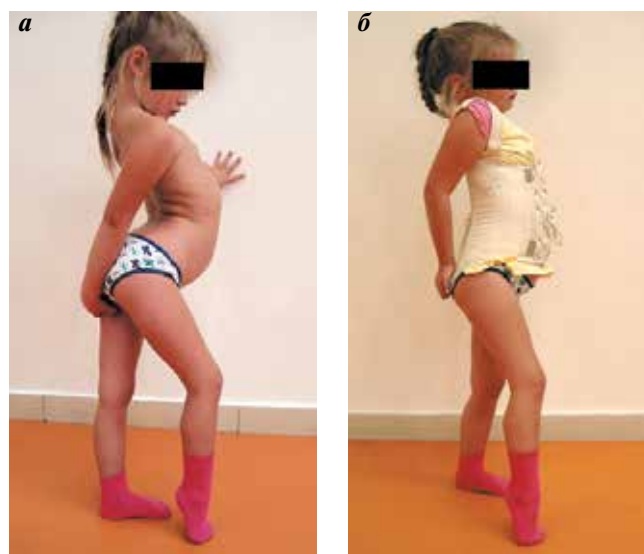


Рис. 4. Пациентка П., 6 лет 8 мес, без корсета (а) и в полужестком корсете (б). Для удержания равновесия девочка принимает вынужденную позу с опорой на стену и отставленную ногу

пробы выполняет четко. Тазовые функции: контролирует. Дефекация и мочеиспускание свободные, безболезненные, регулярные. Чувствительность сохранена. Вегетативная сфера: гипергидроз ладоней и стоп. Дермографизм белый, нестойкий.

Лечение. В настоящее время использует ортопедическую обувь с жесткой фиксацией стопы, ночные лонгеты на голеностопные суставы в положении нормокоррекции, полужесткий корсет. При перемещении на большие расстояния ребенок пользуется самокатом. От использования специализированных кресел-каталок и ходунков мать ребенка до настоящего времени отказывалась.

Проводимое лечение: креон, ингаляции пульмозима — постоянно, курсами — урсодезоксихолиевая кислота, элькар, кудесан, цитофлавин, витамин E; физические методы реабилитации, психолого-педагогические занятия, занятия с логопедом.

После проведения очередного обследования и реабилитации, учитывая прогрессирующую мышечную слабость, нарастающий сколиоз, невозможность постоянного пребывания в корсете, ребенку подобрали индивидуальные кресла-каталки для прогулок и пребывания в помещении с анатомической спинкой и фиксацией тазового пояса. Рекомендовано чередование сидения в креслах с активным перемещением в корсете. На время пребывания в кресле разрешено снимать корсет. С учетом формирующейся эквинусной установки стопы и компенсаторного использования данного положения для удержания баланса рекомендовано изготовление индивидуальных скошенных стелек-подпяточников для увеличения опорности стоп.

При обследовании гастроэнтерологом выявлены фиброзные изменения в печени, обусловленные, по-видимому, течением муковисцидоза, а также выраженный рефлюкс-эзофагит. Назначено симптоматическое лечение.

При обследовании сурдологом выявлена сенсоневральная тугоухость I степени, рекомендовано слухопротезирование. При обследовании офтальмологом и кардиологом патологии не выявлено.

Обсуждение

Описанный клинический случай представляет характерный пример развития инфантильной формы ЛЛПМ 1-го типа. Клиническим дебютом заболевания, по-видимому, можно считать слабость мимических мышц лица после рождения, осложнявшую кормление. У девочки также отмечался врожденный парез лицевого нерва. Несмотря на наличие описанных в литературе случаев слабости мышц лица, симулирующих двусторонние парезы лицевого нерва у детей с инфантильной формой ЛЛПМ [39], отчетливая сторонность поражения в нашем случае и его относительно благоприятное течение не позволяют нам однозначно отнести данный симптом на счет клинической картины ЛЛПМ. Дальнейшим этапным развитием заболевания было усугубление слабости лицевой му-

скулатуры, присоединение в 2 года ринолалии. Отчетливая слабость скелетной мускулатуры была замечена родителями только к 4 годам и соотнесена с проведением профилактической вакцинации. Несмотря на отсутствие достоверной взаимосвязи данных событий, нами было найдено аналогичное описание заметного прогрессирования ЛЛПМ у пациента с инфантильной формой заболевания после введения антирабической сыворотки [40]. Автором данного наблюдения было сделано предположение о возможном триггерном механизме воздействия иммунной реакции на вакцинацию на течение основного заболевания.

К 5-летнему возрасту у описываемой девочки сформировался характерный фенотип пациента с инфантильной формой ЛЛПМ со слабостью мышц лица, обоих поясов конечностей, гиперлордозом в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, функциональными ограничениями. Отсутствие своевременной клинической настороженности относительно возможного наличия прогрессирующего нервно-мышечного заболевания, несмотря на постоянный медицинский контроль за ребенком, по-видимому, можно объяснить наличием у пациентки уже подтвержденной генетической патологии — муковисцидоза.

В описываемом нами клиническом случае наличие у пациентки муковисцидоза длительное время заставляло врачей относить многие неспецифические симптомы (мышечную слабость, утомляемость, функциональные ограничения) на счет установленного генетического заболевания. И лишь яркая клиническая картина прогрессирующей мышечной дистрофии, подтвержденная результатами электромиографии и уровнем КФК в крови, направила диагностический поиск в нужное русло.

Примечательным является и тот факт, что проведение мышечной биопсии не приблизило к уточнению диагноза нервно-мышечного заболевания. Возможно, это было связано с тем, что биоптат был взят из прямой мышцы бедра в относительно ранние сроки течения заболевания. Отсутствие специфических патоморфологических признаков ЛЛПМ, а также длительная сохранность функции проксимальных мышц ног [9] могли быть причиной «ложноотрицательных» результатов биопсии. Характер распределения и развития мышечной гипотрофии при ЛЛПМ заставляет рассматривать в качестве мышцы-мишени для биопсии при данной патологии другие, в частности надостные, мышцы [41].

Подтверждение диагноза ЛЛПМ было получено только после дальнейшего прогрессирования характерной клинической картины и настойчивого поиска молекулярно-генетической причины заболевания. Полученные результаты — мозаичная делеция 4q35 хромосомы (укорочение повторяющегося региона D4Z4 в размере 2 +/- 1 повторяющихся единиц в состоянии соматического мозаицизма в высокой частоте

те) соответствуют описанной мутации при ЛЛПМ 1А типа [42]. Соматический мозаицизм также более характерен для спорадических случаев (что, по-видимому, имеет место в описываемом наблюдении), а малое число выявленных повторов региона D4Z4, вероятно, служит причиной ранней и выраженной манифестации заболевания. Однако в описываемом случае не отмечается снижения интеллектуальных способностей ребенка, наличия судорог.

Несмотря на отсутствие патогенетического лечения ЛЛПМ, значительное влияние на качество жизни пациентов и их родителей оказывает проведение симптоматического лечения и мероприятий по подбору технических средств реабилитации [5, 9, 42]. Симптоматическое лечение должно быть направлено прежде всего на предотвращение развития контрактур и сколиоза, поддержание имеющейся мышечной силы и на снижение скорости развития атрофии. Необходимо максимально продлить период самостоятельного передвижения, что особенно актуально для нашей пациентки с хроническим заболеванием органов дыхания. Несмотря на то, что для ЛЛПМ не характерно развитие кардиомиопатии, наличие и прогрессирование сколиоза требует обязательного регулярного контроля функции сердца и легких. Терапевтический комплекс должен включать лечебную гимнастику, массаж, физиотерапевтическое лечение, медикаментозную терапию, сбалансированное питание. Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с прогрессирующим нервно-мышечным заболеванием предполагает максимально возможную про-

филактику, предвидение будущих осложнений и проведение оперативных вмешательств по строгим показаниям. Как видно на представленном примере, ряд деформаций опорно-двигательной системы у ребенка носит приспособительный характер, компенсирует слабость определенных групп мышц и зависит от положения тела в пространстве. Механистический подход при дальнейшем выборе оперативных методов лечения может привести к усугублению имеющихся деформаций или потере двигательной функции при кажущемся улучшении внешнего вида. В связи с этим выбор вспомогательных средств реабилитации в нашем случае был основан на максимальном учете компенсаторных возможностей ребенка и сопутствующей соматической патологии. Важную роль играет и психологическая поддержка больного, правильная профессиональная ориентация и социальная адаптация.

Обсуждение данного клинического случая, на наш взгляд, представляет интерес не только с точки зрения описания редкого сочетания 2 несвязанных наследственных заболеваний, опровергающего мнение о невозможности наличия у 1 ребенка нескольких генетических патологий, тем более при отсутствии отягощенного наследственного анамнеза и благоприятном течении беременности. Настойчивый поиск и подтверждение нервно-мышечной патологии в данном случае были важны и с точки зрения правильного выбора дальнейшей тактики лечения, учитывающей совокупность всех имеющихся и ожидаемых в будущем симптомов обоих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. Педиатр фармакол 2006;3(4):50–5.
2. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз в России. Фармака 2008;1:38–44.
3. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2013;1:42–6.
4. Петров А., Лаудж Д., Васецкий Е. Генетика и эпигенетика лице-лопаточно-бедерной прогрессирующей мышечной дистрофии Ландузи–Дежерина. Генетика 2003;39(2):202–206.
5. Кириллова Л.Г., Шевченко А.А., Яковлева С.М. и др. Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи–Дежерина в клинике невропедиатрии. Здоровье ребенка 2011;1:124–8.
6. Morton N.E., Chung C.S. Formal genetics of muscular dystrophy. Am J Hum Genet 1959;11:360–79.
7. Landouzy L., Dejerine J. De la myopathie atrophique progressive (myopathie hereditaire debutant dans l'enfance par la face, sans alteration des systemes nerveux. CR Acad Sci 1884;98:53–5.
8. Duchenne G.-B. Album de photographies pathologiques complementaire de liver intitule de l'electrisation localisee. Paris: J.-B. Bailliere (pub.), 1862.
9. Руденко Д.И. Взаимосвязь лице-плечевой и лице-лопаточно-перонеальной мышечных дистрофий, сцепленных с хромосомой 4q35 (история, клиника, генетика и дифференциальная диагностика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 42 с.
10. Zeng W., de Greef J.C., Chen Y.-Y. et al. Specific loss of histone H3 lysine 9 trimethylation and HP1-gamma/cohesin binding at D4Z4 repeats is associated with facioscapulohumeral dystrophy (FSHD). PLoS Genet. 5: e1000559, 2009.
11. Mostacciolo M.L., Pastorello E., Vazza G. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. Clin Genet 2009;75:550–5.
12. Zatz M., Marie S.K., Passos-Bueno M.R. et al. High proportion of new mutations and possible anticipation in Brazilian facioscapulohumeral muscular dystrophy families. Am J Hum Genet 1995;56:99–105.
13. Pou A., Munoz J.A., Cano A. et al. Phenotype-genotype correlations studies in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Acta Myol 1999;III:95.
14. Lunt P.W., Jardine P.E., Koch M. et al. Phenotype-genotype correlation will assist genetic counseling in 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve 1995a; Suppl 2:103–9.
15. Tawil R., Forrester J., Griggs R.C. et al. Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Ann Neurol 1996;39:744–8.
16. Ricci E., Galuzzi G., Deidda G. et al. Progress in the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotype. Ann Neurol 1999;45:751–7.
17. Tonini M.M.O., Pavanetto R.C.M.,

- Gurgel-Giannetti J. et al. Homozygosity for autosomal dominant facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) does not result in a more severe phenotype. *J Med Genet* 2004; 41:17.
18. Sposito R., Pasquali L., Galluzzi F. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1A in northwestern Tuscany: a molecular genetics based epidemiological and genotype-phenotype study. *Genet Test* 2005;9:30–6.
19. van der Maarel S.M., Deidda G., Lemmers R.J.L.F. *De novo* facioscapulohumeral muscular dystrophy: frequent somatic mosaicism, sex-dependent phenotype, and the role of mitotic transchromosomal repeat interaction between chromosomes 4 and 10. *Am J Hum Genet* 2000;66:26–35.
20. Lemmers R.J.L.F., van der Wielen M.J.R., Bakker E. et al. Somatic mosaicism in FSHD often goes undetected. *Ann Neurol* 2004;55:845–50.
21. Slipetz D.M., Aprille J.R., Goodyer P.R., Rozen R. Deficiency of complex III of the mitochondrial respiratory chain in a patient with facioscapulohumeral disease. *Am J Hum Genet* 1991;48:502–10.
22. Reed P., Porter N. C., Strong J. et al. Sarcolemmal reorganization in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2006;59:289–97.
23. Awerbuch G.I., Nigro M.A., Wishnow R. Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Neurol* 1990;47:1208–9.
24. Wohlgenuth M., de Swart B.J.M., Kalf J.G. et al. Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2006;66:1926–8.
25. Justin-Besancon L., Pequignot H., Contamin F. et al. Myopathie du type Landouzy-Dejerine. Rapport d'une observation historique. *Sem Hop. Paris*, 1964;40:2990–9.
26. Yamanaka G., Goto K., Matsumura T. et al. Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2001;57:733–5.
27. Reardon W., Temple I.K., Harwood G., Baraitser M. Atypical facio-scapulo-humeral muscular dystrophy – a counselling dilemma. *Clin Genet* 1991;39:172–7.
28. Small R.G. Coats' disease and muscular dystrophy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryng* 1968;72:225–31.
29. Meyerson M.D., Lewis E., III K. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and accompanying hearing loss. *Arch Otolaryng* 1984;110:261–6.
30. Fitzsimons R.B., Gurwin E.B., Bird A.C. Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a general association with genetic and therapeutic implications. *Brain* 1987;110:631–48.
31. Voit T., Lamprecht A., Lenard H.G., Goebel H. H. Hearing loss in facioscapulohumeral dystrophy. *Europ J Pediat* 1986;145:280–5.
32. Brouwer O.F., Padberg G.W., Ruys C.J.M. et al. Hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1991;41:1878–81.
33. Padberg G.W., Brouwer O.F., de Keizer R.J.W. et al. Retinal vascular disease and sensorineural deafness are part of facioscapulohumeral muscular dystrophy (abstr). *Am J Hum Genet* 1992;51 (suppl):104.
34. Shields C.L., Zahler J., Falk N. et al. Neovascular glaucoma from advanced Coats disease as the initial manifestation of facioscapulohumeral dystrophy in a 2-year-old child. *Arch Ophthalmol* 2007;125:840–2.
35. Matsuzaka T., Sakuragawa N., Terasawa K., Kuwabara H. Facioscapulohumeral dystrophy associated with mental retardation, hearing loss, and tortuosity of retinal arterioles. *J Child Neurol* 1986;1:218–23.
36. Shen E.N., Madsen T. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and recurrent pacemaker lead dislodgment. *Am Heart J* 1991;122:1167–9.
37. Miura K., Kumagai T., Matsumoto A. et al. Two cases of chromosome 4q35-linked early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy with mental retardation and epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:239–41.
38. Zatz M., Marie S.K., Cerqueira A. et al. The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet* 1998;77:155–61.
39. Krasnianski M., Eger K., Neudecker S. et al. Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. *Arch Neurol* 2003;60:1421–5.
40. Tupler R., Barbierato L., Memmi M. et al. Identical *de novo* mutation at the D4F104S1 locus in monozygotic male twins affected by facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) with different clinical expression. *J Med Genet* 1998;35:778–83.
41. Bodensteiner J.B., Schochet S.S. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: the choice of a biopsy site. *Muscle Nerve* 1986;9:544–7.
42. Richards M., Coppee F., Thomas N. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): an enigma unravelled? *Hum Genet* 2012;131:325–40.