

Р.А. Ушакова, С.П. Бочкарева, А.А. Верещинская

Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Синдром цитолиза в дебюте генетических заболеваний у детей: анализ первичной заболеваемости

Автор, ответственный за переписку:

Ушакова Рима Асхатовна, доктор медицинских наук, врач-педиатр высшей категории, доцент по специальности «педиатрия», доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и первичной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 620014, Екатеринбург, ул. Репина 3, rima.ushakova@mail.ru; +7 (343) 382-74-54

Аннотация.

Обоснование. Синдром цитолиза зачастую помогает педиатру начать поиск патологии гепатобилиарной системы, но под маской повышения уровня трансаминаз могут дебютировать и редкие генетические заболевания. При выполнении стандартного алгоритма обследования истинная причина болезни рискует оставаться нераспознанной продолжительное время, а при постановке диагноза «неопределенный гепатит» пациентам назначается нерациональное лечение, что, в свою очередь, приводит к ухудшению качества оказания медицинской помощи. **Цель исследования** — провести анализ данных анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей в дебюте генетических заболеваний и соотнести выявленный симптомокомплекс с повышенным уровнем трансаминаз крови. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных 17 историй болезни детей, находившихся под наблюдением в 2010–2019 гг. с диагностированными заболеваниями миодистрофия Дюшенна — Беккера, гликогенозы и мукополисахаридозы. Авторы учитывали жалобы, данные анамнеза жизни и болезни, клинические и лабораторные признаки в дебюте генетических заболеваний. Верификация наследственной патологии проведена молекулярно-генетическими методами, определяли также экскрецию гликозаминогликанов с мочой. Подтверждающие диагностические технологии применяли в лаборатории молекулярной диагностики и лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» имени академика Н.П. Бочкова (г. Москва). **Результаты.** Сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных проводили у 9 пациентов с миопатией Дюшенна — Беккера, 5 больных с гликогенозами и 3 детей с мукополисахаридозами. Продолжительную желтуху наблюдали у 22,2% новорожденных с миодистрофией Дюшенна. При миопатиях повышенный уровень трансаминаз имеет происхождение из разрушенных мышечных волокон и не связан с распадом клеток печени. Этот факт подтверждается нами обнаружением прямой корреляции показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r = 0,76$) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = 0,72$) с высокой активностью креатинфосфокиназы (КФК), где $p < 0,05$. При гликогенозах у 40% детей диагностирована продолжительная желтуха в периоде новорожденности. У всех больных выявлена гепатомегалия, за счет которой увеличивается объем живота, а на фоне избыточной массы тела у 80% пациентов отмечается отставание в физическом развитии за счет низкого роста. Характерен внешний вид детей, «кукольное лицо» описано у 100% больных. Установлена сильная связь между повышенными показателями щелочной фосфатазы и ферментов АСТ ($r = 0,78$), АЛТ ($r = 0,81$), $p < 0,05$. В третьей группе наблюдали 3 детей с мукополисахаридозом. Нами не выявлено достоверно высокого уровня трансаминаз в данной группе заболеваний. **Заключение.** На фоне прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — Беккера гиперферментемия обнаруживается у каждого пациента мужского пола, а повышенный уровень трансаминаз коррелирует с высокими показателями КФК. При гликогенозах синдром цитолиза наблюдается не у всех пациентов, а гиперферментемия встречается на фоне типичных клинических симптомов болезни. При мукополисахаридозе мы не регистрируем повышенной активности трансаминаз, но отмечаем гепатомегалию. При длительном неопределенном синдроме цитолиза педиатр обязан направить диагностический поиск на выявление либо исключение наследственно обусловленных заболеваний.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера; мукополисахаридоз; гликогеноз; синдром цитолиза

Благодарность. Авторы статьи признательны и благодарят Е.Б. Николаеву, главного врача ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», и М.Г. Сумину, заведующую педиатрическим отделением, за помощь при сборе материала и консультации в процессе написания данной статьи.

Для цитирования: Ушакова Р.А., Бочкарева С.П., Верещинская А.А. Синдром цитолиза в дебюте генетических заболеваний у детей: анализ первичной заболеваемости. *Российский педиатрический журнал.* 2020;1(4):18–24. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2192

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение активности печеночных трансаминаз характерно для многочисленных групп заболеваний [1, 2].

Данный лабораторный признак является как при поражениях гепатобилиарной системы, так и при редких наследственных заболеваниях, где патологическим

изменениям подвергаются другие органы и системы, но не исключено вторичное повреждение паренхимы печени. Обнаружение в сыворотке крови повышенного уровня трансаминаз в большинстве случаев направляет диагностический поиск педиатра на определение причин, где главным органом-мишенью является именно печень, а более широкий взгляд на эту проблему формируется лишь при попадании в «диагностический тупик». Вследствие выполнения стандартного алгоритма обследования и постановки диагноза «неопределенный гепатит» назначается нерациональное лечение, что, в свою очередь, приводит к ухудшению качества оказания медицинской помощи. В статье обсуждаются клинико-лабораторные проявления, характерные для течения прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — Беккера, мукополисахаридозов и гликогенозов. Сходство манифестации этих заболеваний с гепатитами любой этиологии приводит к тому, что истинная причина болезни рискует остаться нераспознанной продолжительное время.

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — Беккера — это X-сцепленное рецессив-

ное нервно-мышечное заболевание, возникающее из-за мутации гена *DMD* (Duchenne muscular dystrophy), который кодирует сарколеммный белок дистрофин, что приводит к отсутствию или недостаточной функциональной активности мышечных волокон. Дистрофин — это цитоскелетный белок, обеспечивающий прочность, стабильность и функциональность миофибрилл [3].

Распространенность ПМД составляет 15,9 случаев на 100 000 живорожденных мужчин в США и 19,5 случаев на 100 000 живорожденных лиц мужского пола в Великобритании [4]. Возраст дебюта заболевания варьирует и зависит от формы ПМД — Дюшенна или Беккера. Клиническая картина, как правило, начинается с атрофии и слабости мышц тазового пояса, бедер с развитием поясничного гиперлордоза. Болезнь проявляется нарушением походки, сложностью при подъеме по лестнице, отмечается симптом Говерса, когда ребенок не может быстро подняться из положения сидя на корточках, а только помогая себе руками, ступенчато и последовательно достигая желаемого. Наблюдается псевдогипертрофия мышц, чаще икроножных, постепенно поражаются другие мышечные группы [5].

Rima A. Ushakova, Svetlana P. Bochkareva, Anna A. Vereshhinskaja

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Children who have cytolysis syndrome in debut of genetic diseases: analysis of primary morbidity

Abstract.

Background. Cytolysis syndrome often helps to suspect liver pathology. However, a rare genetic disease may manifest under the guise of increased transaminases. No true etiology of the disease is then identified with the standard examination algorithm. It is not recognized for a long time. Patients diagnosed with unspecified hepatitis receive irrational treatment, which in turn leads to deterioration in the quality of medical care. **Purpose.** To analyze the medical history, laboratory test results and list of clinical symptoms in pediatric patients with genetic diseases in the debut, and to correlate an identified symptom complex with increased transaminases. **Methods.** The article presents the results of a retrospective study of 17 randomly selected cases of children with a first established diagnosis of Duchenne — Becker muscular dystrophy, glycogen storage disease, mucopolysaccharidosis followed up in 2010–2019. We used data from patient complaints, anamnesis vitae and anamnesis morbi, laboratory test results and list of clinical symptoms in the debut of genetic diseases. The statistical processing was performed by using parametric and nonparametric methods. Confirmation of the diagnosis was obtained by molecular genetic techniques and the test for expression of urine glycosaminoglycans. Confirming diagnostic technologies were used in the laboratory of molecular diagnostics and the laboratory of inherited metabolic diseases at the Bochkov Research Centre for Medical Genetics (Moscow). **Results.** A comparative analysis of medical history and clinical and laboratory data was performed in 9 patients with Duchenne — Becker muscular dystrophy, 5 patients with glycogen storage disease, and 3 children with mucopolysaccharidosis. Prolonged neonatal jaundice was observed in 22.2% of newborns with Duchenne muscular dystrophy. In myopathies, elevated transaminases originate from destroyed muscle fibers and are not associated with the breakdown of the liver cells. This fact is also confirmed by our discovery of a direct correlation between AST ($r = 0.76$) and ALT ($r = 0.72$) values with high activity of creatine phosphokinase (CPK), $p < 0.05$. Prolonged neonatal jaundice was observed in 40% of children with glycogen storage disease. Hepatomegaly was detected in all cases, due to which the volume of the abdomen increases giving a specific form to patients against the background of overweight, lag in physical development due to low growth in 80% of cases and a “puppet face” in 100% of children. There is strong correlation between the increased alkaline phosphatase and AST ($r = 0.78$), ALT ($r = 0.81$), $p < 0.05$. In the third group, there are three children with mucopolysaccharidosis. We did not find any significant increase in transaminases in this group of children. **Conclusion.** Against the background of progressive Duchenne — Becker muscular dystrophy, hyperenzymemia is detected in each male patient. There is correlation between elevated transaminases and high creatine phosphokinase. Cytolysis syndrome was found only in some cases of glycogen storage disease, and hyperenzymemia occurs against the background of typical clinical symptoms of the disease. In cases of mucopolysaccharidosis we have found no elevated transaminases, but there is hepatomegaly. In case of prolonged unexplained cytolysis syndrome, the pediatrician should conduct a diagnostic search to identify or exclude genetic diseases.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; mucopolysaccharidosis; glycogen storage disease; cytolysis syndrome

Acknowledgment. The authors express appreciation to E.B. Nikolaeva, the chief physician of the “Health Protection of Mother and Child” Clinical Diagnostic Center, and to M.G. Sumina, the head of the Pediatric Department, for their help in searching material and consultation in the writing of this article.

For citation: Ushakova Rima A., Bochkareva Svetlana P., Vereshhinskaya Anna A. Children who have cytolysis syndrome in debut of genetic diseases: analysis of primary morbidity. *Rossijskij pediatrijskij zurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020;1(4):18–24. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2192

Слабость мышц разгибателей бедра, сгибательные контрактуры в тазобедренных и коленных суставах приводят к компенсаторному отведению бедер, формированию эквиноварусной установки стоп, вследствие чего при передвижении больной наступает на наружный край стопы. Со временем процесс распространяется на мышцы плечевого пояса, что ведет к возникновению симптома «крыловидных лопаток». Можно наблюдать уплощение грудной клетки в переднезаднем направлении. Не исключено вовлечение лицевой группы мышц, когда описываются маловыразительность мимики, неполное смыкание век при закрытии глаз, отсутствие на лбу морщин, утолщение и выпячивание вперед нижней губы. В 30–50% случаев возникает задержка психоречевого развития. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы включают синусовую тахикардию, аритмии, миграцию водителя ритма, на поздних сроках болезни развивается острая сердечная недостаточность. Характерно резкое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК). В дальнейшем формируется клиника сердечной и/или легочной недостаточности, что является одной из главных причин смерти пациента [5].

Мукополисахаридоз (МПС) — это заболевание из группы наследственных нарушений обмена гликозаминогликанов (ГАГ), при котором происходит прогрессирующее накопление метаболитов в клеточных лизосомах различных тканей. Как правило, характер проявлений этих заболеваний связан с типом субстанций, накапливающихся в разных тканях организма. Фермент α -L-идуронидаза участвует в катаболизме 2 ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата [6]. Так, дерматан- и гепарансульфат откладываются при МПС I типа и синдроме Хантера (МПС II типа), гепарансульфат — при синдроме Санфилиппо (МПС III типа), кератансульфат и хондроитинсульфат — при синдроме Моркио (МПС IVa типа) и дерматансульфат — при синдроме Марото — Лами (МПС VI типа). В настоящее время существует 7 типов МПС, обусловленных дефицитом 10 гидролаз [7]. Накопление ГАГ происходит практически во всех органах и тканях: хряще, сухожилиях, надкостнице, эндокарде, сосудистой стенке, печени, селезенке, нервной системе [7].

Отек мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к формированию прогрессирующей наружной и внутренней гидроцефалии. Тугоподвижность суставов развивается из-за деформации метафизов, утолщение суставной капсулы обусловлено отложением в ней ГАГ с развитием фиброза. Обструкция дыхательных путей происходит вследствие сужения трахеи, утолщения голосовых связок, избыточности отека тканей верхних дыхательных путей [7]. Таким образом, большая часть МПС клинически проявляется поражением скелета. Патологическим изменениям подвергаются клетки коры головного мозга, таламуса, ствола, передних рогов спинного мозга. Данные нарушения проявляются задержкой физического и умственного развития, в дальнейшем приводя к деменции, потере двигательных и интеллектуальных навыков, которыми больные обладали ранее.

У пациентов с МПС обнаруживаются гепатоспленомегалия, патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде нарушения структуры митрального и аортального клапанов, диагностируются кардиомиопатия и кардиомегалия [8]. Наблюдаются поражения глаз в виде помутнения роговицы, изменения со стороны кожных покровов, у больных часто обнаруживают пупочную и/или паховую грыжу, в то время как при рождении такие изменения не были зарегистрированы.

Манифестация болезни напрямую зависит от тяжести МПС: при тяжелой форме симптомы появляются уже на первом году жизни, при легкой форме — в более старшем возрасте [7].

При разных типах МПС в зависимости от биохимической специфичности ГАГ будут преобладать различные так называемые «тропные симптомы»: гепарансульфат приводит преимущественно к неврологическим нарушениям при МПС I, II и III типов, кератансульфат провоцирует помутнение роговицы и изменения скелета без вовлечения нервной системы при МПС IV и VI типов, накопление дерматансульфата влечет за собой возникновение кардиомиопатий и порождение клапанных пороков сердца при МПС I, II и VI типов [7].

Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни, гликогенозы, ГБ) — это группа наследственных заболеваний, затрагивающих углеводный обмен, которые характеризуются избыточным накоплением гликогена в органах и тканях. В основе этиопатогенеза лежат мутации в генах, кодирующих синтез ферментов, участвующих в процессах расщепления. Эти мутации приводят к недостаточности или отсутствию активности ферментов [9, 10].

Клинические проявления зависят от типа гликогеноза. При ГБ I типа почечные поражения характеризуются формированием фокально-сегментарного гломерулосклероза с ухудшением функции почек, тубулярными нарушениями проксимального типа, отложением в почках солей кальция. Вследствие повторных гипогликемических состояний возникают патологические изменения в головном мозге. При ГБ Ia типа имеет место миопатический синдром, характерна мышечная гипотония с последующим ее прогрессированием до атрофии мышц рук и ног.

При ГБ III типа манифестация болезни происходит в периоде новорожденности либо раннем возрасте, проявляется гепатомегалией, гипогликемией, ухудшением липидного профиля, гипотрофией, отставанием в физическом развитии и небольшими нарушениями в психическом развитии.

ГБ IV типа протекает тяжело, развивается картина печеночной недостаточности, наблюдается многообразие клинических форм: фатальная перинатальная нервно-мышечная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией. Дебютируя в возрасте до 18 месяцев жизни, ГБ приводит к формированию раннего цирроза печени, быстро развивается печеночная недостаточность, смерть ребенка наступает в возрасте от 3 до 5 лет.

ГБ VI типа проявляется в раннем детстве в виде гепатомегалии, отмечается задержка роста. Течение болезни, как правило, доброкачественное, вплоть до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Гликогеноз IXa типа описан как одна из самых мягких форм ГБ и по своему течению проявляет сходство с ГБ VI типа. Отмечается гепатомегалия, задержка психомоторного развития, мышечная слабость. Гликогеноз IXc манифестирует в детском возрасте и характеризуется гепатомегалией, снижением мышечной силы, задержкой роста. В большинстве случаев симптоматика со временем угасает.

Гликогеноз O типа является редкой формой, первые проявления заметны в раннем возрасте в виде гипогликемических состояний, гиперкетонемии. Характерно снижение уровня аланина и лактата в сыворотке крови [11].

Цель исследования: проанализировать данные анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей в дебюте генетических заболеваний и соотнести

выявленный симптомокомплекс с повышенным уровнем трансаминаз крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных 17 историй болезней детей, находившихся под наблюдением в ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (главный врач Е.Б. Николаева) в 2010–2019 гг. с диагностированными болезнями миодистрофия Дюшенна — Беккера, гликогенозы и МПС. Учитывали данные анамнеза жизни и заболевания, жалобы, клинические и лабораторные признаки в дебюте болезни. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6.0. Применяли методы описательной статистики с вычислением среднего арифметического, стандартного отклонения, ошибки среднего. Для оценки корреляции вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Проверка данных проводилась через определение нулевой и альтернативной гипотез, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Верификация наследственной патологии была проведена молекулярно-генетическими методами, определяли экскрецию ГАГ с мочой при МПС. Подтверждающие диагностические технологии применяли в лаборатории молекулярной диагностики и лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» имени академика Н.П. Бочкова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных проводили у 9 пациентов с миопатией Дюшенна — Беккера, 5 больных с гликогенозами и 3 детей с мукополисахаридозами разных типов. В большинстве случаев у детей обнаруживали цитолиз различной степени выраженности.

Синдром цитолиза характеризовался повышением показателей трансаминаз. Уровень АСТ при ПМД достигал значений $300,6 \pm 53,9$ Ед/л, при ГБ — $316,5 \pm 177,7$ Ед/л, при МПС — $35,8 \pm 6,5$ Ед/л. Значение АЛТ при ПМД составило $309,4 \pm 37,7$ Ед/л, ГБ — $369,4 \pm 228,7$ Ед/л, МПС — $37,8 \pm 4,1$ Ед/л (табл. 1). Различия между показателями трансаминаз были статистически значимы при миодистрофии Дюшенна — Беккера гликогенозах и МПС.

Все пациенты были распределены на три группы, соответствующие их генетическому заболеванию. В первую группу вошли 9 детей с ПМД Дюшенна в возрасте от 2 до 10 лет, средний возраст манифестации болезни составил $5,38 \pm 1,06$ года. Данная патология диагностируется у мальчиков, описан X-сцепленный рецессивный тип наследования [12, 13]. В нашей выборке присутству-

ют только пациенты мужского пола. Диагноз установлен на основании данных молекулярно-генетической экспертизы и повышенного уровня КФК. Акушерский анамнез был отягощен у 44,4% (4) матерей, описаны такие проявления, как угроза прерывания беременности, анемия, преэклампсия. Средний возраст матерей в момент наступления беременности составил $28,2 \pm 1,8$ года, а чем старше был возраст матери, тем выше показатель АСТ у детей с миодистрофией Дюшенна — Беккера ($r = 0,61$, $p < 0,05$). При гликогенозах и МПС подобной взаимосвязи не установлено. Число беременностей более 3 отмечали у 44,4% (4) матерей.

Продолжительную желтуху в периоде новорожденности наблюдали у 22,2% детей. Была обнаружена прямая корреляция между показателями билирубина, сохраняющимися повышенные значения на сроках более 28 дней жизни ребенка, и высоким уровнем трансаминаз — АСТ ($r = 0,62$) и АЛТ ($r = 0,73$), где $p < 0,05$. Объективно гепатомегалию наблюдали лишь у 33,0% детей, при этом связь размеров печени с гиперферментемией была слабая — АСТ ($r = 0,32$) и АЛТ ($r = 0,36$), $p > 0,05$.

Частота описанных клинических признаков при миодистрофии Дюшенна — Беккера была следующей: снижение мышечной силы — у 66,7% больных, наличие псевдогипертрофии мышц голени — у 77,8%, затруднения при подъеме по лестнице — у 66,7%, гиперлордоз поясницы — у 66,7%, моторная неловкость — у 66,7%, диффузная мышечная гипотония — у 66,7%, миопатические приемы — у 55,0%, миопатическая походка — у 55,0%, задержка речевого развития — у 44,0%, астения — у 33,0%, отставание в массе тела — у 33,0%.

При миопатиях повышенный уровень трансаминаз имеет происхождение из нарушенных мышечных волокон и не связан с распадом клеток печени. Этот факт подтверждается также обнаружением нами прямой корреляции показателей АСТ ($r = 0,76$) и АЛТ ($r = 0,72$) с высокой активностью КФК, где $p < 0,05$.

Во вторую группу вошли 5 детей с гликогенозами в возрасте от 3 до 7 лет ($4,4 \pm 0,5$ года), 80% (4) из которых были мальчики. Диагноз поставлен на основании молекулярно-генетических исследований. Беременность у матерей наступала в возрасте $30,4 \pm 2,2$ года на фоне отягощенного акушерского анамнеза в 60% случаев: 1–2 выкидыша в анамнезе у 60% женщин, во время беременности были выявлены анемия II степени, гестационный сахарный диабет, маловодие, пневмония. Продолжительная желтуха в периоде новорожденности диагностирована у 40% пациентов.

При гликогенозах в 100% случаев была выявлена гепатомегалия, за счет которой увеличиваются размер и объем живота. У 60% больных отмечалась избыточная масса тела, а у 80% регистрировалось отставание в физическом развитии за счет низкого роста. Характерное проявление заболевания в виде «кукольного лица» было описано у всех пациентов. Наряду с этим дети часто жаловались на проявления диспепсии: тошноту и рвоту (60% больных), ощущение дискомфорта в животе выше пупка (40%), запоры (60%). Пациенты отмечали слабость в конечностях (80%), астению (60%) и диффузную мышечную гипотонию (40%). Такие симптомы, как тошнота и рвота, не наблюдались у пациентов с гиперферментемией. Сильные связи определялись между повышенным уровнем щелочной фосфатазы и показателями АСТ ($r = 0,78$) и АЛТ ($r = 0,81$), $p < 0,05$.

По нашему мнению, выявленные связи при ПМД Дюшенна и ГБ дают информацию к размышлению и требуют дальнейшего изучения проблемы.

Таблица 1. Среднее значение уровня трансаминаз в дебюте генетических заболеваний

Table 1. Mean transaminases in the debut of genetic diseases

Заболевания	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л
Миодистрофия Дюшенна — Беккера	$300,64 \pm 53,97$	$309,38 \pm 37,75$
Гликогенозы	$316,52 \pm 177,69$	$369,42 \pm 228,69$
Мукополисахаридозы	$35,76 \pm 6,46$	$37,80 \pm 4,06$

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Note. AST — aspartate aminotransferase, ALT — alanine aminotransferase.

В третьей группе наблюдали 3 детей с МПС, возраст которых варьировал от 8 мес до 14 лет, из них 2 (66,7%) были девочки. Существенного повышения уровня трансаминаз в данной группе заболеваний не выявили. Диагноз МПС был установлен на основании экскреции ГАГ, определения активности специфических ферментов и молекулярно-генетической экспертизы. В периоде новорожденности у одного младенца диагностировали церебральную ишемию II степени, перинатальную инфекцию. У второго пациента был выставлен диагноз: внутриутробная инфекция, задержка внутриутробного развития плода, отечный синдром. У третьего малыша наступил летальный исход в раннем возрасте. Как показали наблюдения, дети с МПС отставали в физическом развитии по длине (у 100% больных) и массе тела (у 66,7%). Была выявлена гепатомегалия в 66,7% случаев (у 2 детей), гипертрихоз — в 66,7%, сгибательная и разгибательная контрактуры коленных суставов — в 66,7%, деформация грудной клетки — в 66,7%, нарушение дыхания — в 66,7%, задержка речевого развития — 33,3%, гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей — 33,3%. У одного

больного отмечали макroglossию, эпилепт и плоскую переносицу.

Таким образом, нами выявлен ряд закономерностей, которые помогут врачу-педиатру в проведении дифференциальной диагностики представленных генетических заболеваний на этапе оказания амбулаторно-поликлинической помощи детям (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Синдром цитолиза обнаруживается у 100% больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна — Беккера и наблюдается у 60% детей с гликогенозами. У пациентов с МПС диагностически значимого повышения уровня трансаминаз не отмечается.

2. При миодистрофии Дюшенна — Беккера установлена прямая корреляция между гиперферментемией и активностью КФК, что имеет диагностическую значимость, поскольку причиной упорного цитолиза является нарушение структуры мышечных волокон.

3. При гликогенозах синдром цитолиза и гепатомегалия обнаруживаются часто, а показатели трансаминаз

Таблица 2. Дифференциальная диагностика генетических заболеваний по клинико-лабораторным критериям
Table 2. Differential diagnosis of genetic diseases according to clinical and laboratory criteria

Признаки	ПМД Дюшенна	Гликогенозы	Мукополисахаридозы
Биохимические показатели			
АЛТ	***	****	Норма
АСТ	****	***	Норма
ГГТП	Норма	***	Норма
КФК	****	***	Норма
ЩФ	Норма	****	Норма
Эфиры холестерина	Норма	***	Норма
Клинические признаки			
Гепатомегалия	**	****	***
Затяжная желтуха	**	****	Нет
«Кукольное лицо»	Нет	****	Нет
Астения	*	***	Нет
Запах ацетона изо рта	Нет	**	Нет
Запор	Нет	***	Нет
Тошнота, рвота	Нет	***	Нет
С трудом поднимается по лестнице	****	Нет	**
Моторная неловкость	***	Нет	**
Диффузная мышечная гипотония	***	**	Нет
Проксимальная мышечная гипотония	***	Нет	Нет
Мышечная сила, снижение	***	****	**
Миопатические приемы	***	Нет	Нет
Миопатическая походка	***	***	Нет
Гиперлордоз поясницы	***	Нет	*
Псевдогипертрофия голени	****	Нет	Нет
Гипертрихоз	Нет	Нет	***
Гипотрофия	*	*	***
Микроаномалии развития	Нет	*	****

Примечание. ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, КФК — креатинфосфокиназа, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. PMD — progressive muscular dystrophy, AST — aspartate aminotransferase, ALT — alanine aminotransferase, GGT — gamma-glutamyl transpeptidase, CPK — creatine phosphokinase, ALP — alkaline phosphatase.

сильно коррелируют с высоким уровнем щелочной фосфатазы. При этом у пациентов наблюдается низкорослость и характерное проявление заболевания в виде «кукольного лица».

4. При МПС на фоне выявленной гепатомегалии и диспептического синдрома не отмечается синдром цитолиза.

5. В анамнезе у детей, которым в последующем диагностировали ПМД Дюшенна — Беккера или гликогеновую болезнь, достоверно чаще регистрировали эпизоды затяжной желтухи и цитолиза неопределенной этиологии в период новорожденности и в первые месяцы жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе преимущественно представлены описательная статистика наследственно обусловленных заболеваний, протекающих с синдромом цитолиза и гепатомегалией, которая позволяет выявить ряд отличий их от классических гепатитов. На фоне прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — Беккера синдром цитолиза обнаруживается у каждого пациента мужского пола, а гиперферментемия коррелирует с высоким уровнем КФК. При гликогенозах синдром цитолиза наблюдается не у всех пациентов, но повышенный уровень трансаминаз регистрируется на фоне таких классических проявлений болезни, как феномен «кукольного лица». При МПС мы не обнаруживаем повышенной активности трансаминаз, но фиксируем увеличение размеров печени. При длительном неопределенном синдроме цитолиза врач-педиатр обязан направить диагностический поиск на выявление либо исключение наследственных заболеваний у ребенка. Представленные в табл. 2 признаки позволяют обозначить спектр клинико-лабораторных критериев для проведения первичного этапа дифференциальной диагностики генетических заболеваний у детей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие родителей пациентов на обработку данных получено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: пер. с англ. / под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.З. Бурневича и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 480 с. (Серия «Болезни печени по Шиффу»). [Shiff YuR, Sorrel MF, Meddrei US. *Alkohol'nye, lekarstvennyye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya*: per. s angl. Mukhin NA, Abdurakhmanova DT, Burnevicha EZ, et al. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 480 p. (Seriya "Bolezni pecheni po Shiffu") (In Russ).]
2. Каганов Б.С. Детская гепатология. — М.: Изд-во «Династия»; 2009. — 576 с. [Kaganov BS. *Detskaya gepatologiya*. M.: Izd-vo "Dinastiya"; 2009. 576 p. (In Russ).]
3. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. — 3-е изд. перераб. и доп. — М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия; 2007. — 448 с. [Kozlova SI, Demikova NS. *Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsultirovaniye: atlas-spravochnik*. 3-e izd. pererab. i dop. Moscow: T-vo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya; 2007. — 448 p. (In Russ).]
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251–267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30125-X.
5. Руденко Д.И., Поздняков А.В., Сулов В.М. Методы визуализации мышечной дистрофии Дюшенна (литературный обзор) // Международный неврологический журнал. — 2017. —

INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.А. Ушакова, А.А. Верещинская — концепция и дизайн исследования.

А.А. Верещинская, С.П. Бочкарева — сбор и обработка материала.

С.П. Бочкарева — статистическая обработка.

А.А. Верещинская, С.П. Бочкарева, Р.А. Ушакова — написание текста.

Р.А. Ушакова, А.А. Верещинская — редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

R.A. Ushakova, A.A. Vereshhinskaja — study concept and design.

A.A. Vereshhinskaja, S.P. Bochkareva — material acquisition and processing.

S.P. Bochkareva — statistical analysis.

A.A. Vereshhinskaja, S.P. Bochkareva, R.A. Ushakova — manuscript writing.

R.A. Ushakova, A.A. Vereshhinskaja — editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

SOURCE OF FUNDING

There is no source of funding.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest.

ORCID

Р.А. Ушакова

<https://orcid.org/0000-0002-3088-5327>

С.П. Бочкарева

<https://orcid.org/0000-0003-0314-8302>

А.А. Верещинская

<https://orcid.org/0000-0003-3620-3515>

№ 2(88). — С. 84–92. [Rudenko DI, Pozdnyakov AV, Suslov VM. Imaging methods in Duchenne muscular dystrophy (literature review). *The International Neurological Journal = Meždunarodnyj nevrološkičeskij žurnal*. 2017;(2(88)):84–92. (In Russ).]

6. Мукополисахаридоз I типа у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 36 с. [*Mukopolisakharidoz I tipa u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 36 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mps1.pdf. Ссылка активна на 17.04.2020.

7. Colmenares-Bonilla D, Colin-Gonzalez C, Gonzalez-Segoviano A, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: Evidence from the Bajío Region of Mexico. *Cureus*. 2018;10(11):1–12. doi:10.7759/cureus.3617.

8. Краснов М.В., Краснов В.М., Григорьева М.Н. и др. Мукополисахаридозы у детей // *Практическая медицина*. — 2010. — № 6(45). — С. 38–40. [Krasnov MV, Krasnov VM, Grigoryeva MN, et al. Mucopolysaccharidoses in children. *Practical Medicine*. 2010;(6(45)):38–40. (In Russ).]

9. Емельянова О.Н., Петрухина И.И., Боровик Н.Н. Клиническое наблюдение детей с гликогенозами // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2018. — Т. 20. — № 12. — С. 189–192. [Yemelyanova ON, Petrukhina II, Borovik NN. Clinical observation of children with glycogenosis // *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018;20(12): 189–192. (In Russ).] doi: 10.26787/nyd ha-2226-7425-2018-20-12-189-192.

10. Stone WL., Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459277>. Accessed on December 11, 2020.
11. Гликогеновая болезнь у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 53 с. [*Glikogenovaya bolezni' u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 53 p. (In Russ).] Доступно: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfgb.pdf. Ссылка активна на 17.04.2020.
12. Ryder S., Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3.
13. Месова А.М. Гипертрансфераземия при наследственных миопатиях у детей // *Вестник Казанского национального медицинского университета*. — 2016. — № 2 — С. 115–118. [Messova AM. Hypertransferasemia in hereditary myopathies in children. *Vestnik Kazanskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2016;(2):115–118. (In Russ).]

Статья поступила 24.03.2020, принята к печати 11.12.2020

The article was submitted 24.03.2020, accepted for publication 11.12.2020