

С.А. Рагимова¹, Д.А. Сухоручкин¹, А.Ю. Шуткова^{1, 2}, Е.В. Туш^{1, 2},
Е.Е. Яцышина^{1, 2}, М.А. Суслова^{1, 2}, О.В. Халецкая^{1, 2}

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Российская Федерация

Клинический случай митохондриальной миопатии, ассоциированной с недостаточностью фермента тимидинкиназы-2 у ребенка первого года жизни

Автор, ответственный за переписку:

Шуткова Алла Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета

Адрес: 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел. раб.: +7 (831) 465-66-72, тел. моб.: +7 (951) 912-24-38,

e-mail: a_shutkova@mail.ru

Обоснование. Митохондриальная миопатия, обусловленная мутациями в гене, кодирующем митохондриальный фермент тимидинкиназу-2, расположенном на 16-й хромосоме в локусе 16q21 (далее ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия, OMIM: #609560), — это редчайшая аутосомно-рецессивная генетическая патология, характеризующаяся нарушением репликации митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) с развитием спектра клинических проявлений, с ведущим в клинике миопатическим синдромом. Важна ранняя диагностика заболевания ввиду наличия патогенетического лечения: дотации специализированных продуктов питания, содержащих дезоксинуклеозиды. **Описание клинического случая.** В статье представлена клиническая картина младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у девочки М., 7,5 мес, наблюдающейся в ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода. Ребенок от третьей беременности, вторых домашних родов. До 2 мес медицинскими специалистами девочка не наблюдалась. До 5 мес психомоторное развитие соответствовало возрастным нормативам. Заболевание дебютировало с 5 мес с нарушений вскармливания, потери в массе тела, формирования мышечной слабости, потери возрастных навыков. Пациентка госпитализирована в возрасте 7,5 мес в тяжелом состоянии: адинамия, арефлексия, атония, офтальмопарез, частичный птоз, клиника бульбарного и псевдобульбарного синдромов, гепатоспленомегалия, психомоторные навыки отсутствуют. Обследование выявило выраженные признаки синдрома цитолиза и рабдомиолиза, переходящую гиперлактатемию, кардиомиопатию, признаки атрофии коры головного мозга. Диагноз ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: выявлены две патогенные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии в экзонах 2 и 6 гена ТК2 (с.144_145delGA, р.(Lys501IlefsTer99) и с.416C>T, р.(Ala139Val) соответственно), ассоциированные с развитием данного заболевания. Мутации валидированы с помощью секвенирования по Сенгеру «трио». В 8 мес ребенку назначена специализированная диета с повышенным содержанием дезоксинуклеозидов (тимидин, дезоксицитидин), на фоне которой отмечена стабилизация состояния. **Заключение.** Особенностью данного клинического случая является запоздалая диагностика заболевания в связи с поздним обращением родителей ребенка за медицинской помощью от момента дебюта заболевания, что отсрочило назначение патогенетической терапии. Пациентке показано пожизненное применение специализированной диеты. Прогноз при данном заболевании серьезный ввиду высокой вероятности развития дыхательных нарушений. Необходима настороженность педиатров в плане раннего выявления орфанной патологии при наличии синдрома «вялого ребенка».

Ключевые слова: дети, клинический случай, ген ТК2, ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия, младенческая форма, терапия дезоксинуклеозидами

Для цитирования: Рагимова С.А., Сухоручкин Д.А., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Яцышина Е.Е., Суслова М.А., Халецкая О.В. Клинический случай митохондриальной миопатии, ассоциированной с недостаточностью фермента тимидинкиназы-2 у ребенка первого года жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):198–214. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2896>

ОБОСНОВАНИЕ

Митохондриальная миопатия, ассоциированная с мутациями гена тимидинкиназы-2 (далее ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия, OMIM: #609560) — это аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, обусловленное мутациями в ядерном геноме в гене ТК2, кодирующем синтез фермента

тимидинкиназы-2 (ТК2). Дефицит данного фермента приводит к нарушению образования митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) с последующим развитием истощения мтДНК и/или делеций мтДНК и мультисистемным поражением органов и тканей с ведущим в клинике миопатическим синдромом. ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия —

это единственное митохондриальное заболевание, при котором существует патогенетическая терапия. Потенциальная курабельность ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии обуславливает необходимость знакомства педиатров с данным заболеванием для своевременного выявления патологии [1–3].

Историческая справка

Первое упоминание в научной литературе о ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии относится к 2001 г., когда в статье А. Saad и соавт. были представлены 4 ребенка из разных семей, трое из которых относились к арабам-мусульманам, а один — к евреям-ашкенази. У всех пациентов заболевание дебютировало в возрасте от 6 до 36 мес жизни и проявлялось тяжелым прогрессирующим миопатическим синдромом с последующим развитием адинамии, при этом в патологический процесс не были вовлечены другие органы и системы [4, 5]. Лабораторно данная клиника сопровождалась повышением креатинфосфокиназы (КФК) в 6–13 раз относительно нормы и нормальным или слегка повышенным уровнем лактата крови. Двое пациентов погибли в возрасте 1,5 и 4 лет при нарастании симптомов дыхательной недостаточности, а двум детям потребовалась искусственная вентиляция легких в возрасте 3 лет. В мышечной ткани у пациентов было обнаружено снижение ферментативной активности I, II, IV и V комплексов дыхательной цепи митохондрий, кодируемых мтДНК. У больных отсутствовали мутации

в митохондриальном геноме, но были найдены гомозиготные мутации в ядерном геноме в гене, кодирующем синтез фермента ТК2. Активность этого фермента у пациентов была резко снижена (до 14–45%) относительно его среднего уровня у здоровых людей контрольной группы [4].

В последующие годы проводились исследования, посвященные ТК2-ассоциированной миопатии. Были проанализированы структура и функции митохондриального фермента ТК2, его роль в формировании синдрома истощения мтДНК. Были описаны новые случаи ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с различным временем дебюта заболевания, определен спектр фенотипических проявлений патологии у пациентов разного возраста [5–7]. В 2019 г. была опубликована работа испанских исследователей с представлением клинико-генетических особенностей течения ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с поздним началом у 18 пациентов и проанализированы данные литературы с описанием подобных клинических случаев [8].

В России первое упоминание в медицинской литературе о пациентах с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией относится к 2019 г. [2]. Были представлены клинические, лабораторные, молекулярно-генетические особенности течения заболевания, а также дифференциально-диагностические отличия этой митохондриальной патологии от спинальной мышечной атрофии (СМА) [2, 6].

Svetlana A. Ragimova¹, Danila A. Sukhoruchkin¹, Alla Yu. Shutkova^{1, 2}, Elena V. Tush^{1, 2}, Elena E. Yacishina^{1, 2}, Marina A. Suslova^{1, 2}, Olga V. Khaletskaya^{1, 2}

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Children's Municipal Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Mitochondrial Myopathy Associated with Thymidine Kinase-2 Enzyme Deficiency in a Child of the First Year of Life: Case Report

Background. Mitochondrial myopathy caused by mutations in the gene encoding the mitochondrial enzyme thymidine kinase-2, located on chromosome 16 at locus 16q21 (hereinafter TK2-associated mitochondrial myopathy, OMIM: #609560), is a rare autosomal recessive genetic pathology characterized by impaired replication of mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA) with the development of the range of clinical manifestations, with the leading myopathic syndrome. Early diagnosis of the disease is important because there is a pathogenetic treatment in the form of the use of specialized foods containing deoxynucleosides.

Case report. The article presents the clinical features of the infantile form of TK2-associated mitochondrial myopathy in a 7.5-month-old girl. This girl M. is being observed at the Children's Municipal Clinical Hospital № 1 in Nizhny Novgorod. The child was born from the fourth pregnancy and the third home birth. The girl was not observed by medical specialists for up to 2 months. The girl's psychomotor development corresponded to age standards up to the age of 5 months. The disease debuted at 5 months of age with breastfeeding disorders, weight loss, muscle weakness, and loss of age-related skills. The patient was hospitalized at the age of 7.5 months in a severe condition: adynamia, areflexia, atony, ophthalmoparesis, partial ptosis, clinic of bulbar and pseudobulbar syndromes, hepatosplenomegaly, no psychomotor skills. The examination revealed syndromes such as severe cytolytic and rhabdomyolysis, transient hyperlactatemia, cardiomyopathy, and signs of cerebral cortex atrophy. The diagnosis of TK2-associated mitochondrial myopathy was confirmed by a molecular genetic study. Two pathogenic mutations in the compound heterozygous state were identified in exons 2 and 6 of the TK2 gene (c.144_145delGA, p.(Lys50IlefsTer99) and c.416C>T, p.(Ala139Val), respectively) associated with this disease. The mutations were validated using Sanger "trio" sequencing. The child was prescribed a specialized diet with a high content of deoxynucleosides (thymidine, deoxycytidine) at the age of 8 months, against which background the condition stabilization was noted. **Conclusion.** The delayed disease diagnosis due to the late parents' appeal for medical help from the moment of the disease onset with the belated appointment of pathogenetic therapy as the result, makes this clinical case special. The patient is prescribed lifelong use of a specialized diet. Due to the high probability of developing respiratory disorders the prognosis for this disease is doubtful. Pediatricians need to be vigilant in early detection of orphan pathology terms in the presence of "floppy infant syndrome".

Keywords: children, case report, TK2 gene, TK2-associated mitochondrial myopathy, infantile form, deoxynucleoside therapy

For citation: Ragimova Svetlana A., Sukhoruchkin Danila A., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Yacishina Elena E., Suslova Marina A., Khaletskaya Olga V. Mitochondrial Myopathy Associated with Thymidine Kinase-2 Enzyme Deficiency in a Child of the First Year of Life: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):198–214. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2896>

Эпидемиология

TK2-ассоциированная митохондриальная миопатия является редким заболеванием — точная распространенность в мире и в России неизвестна. Всего в мире описано около 120–150 случаев данной патологии [2, 5]. В России, по сведениям ФГБНУ «Медико-генетический научный центр (МГНЦ) им. акад. Н.П. Бочкова» на 2024 г., известно об 11 неродственных семьях, в которых есть пациенты с TK2-ассоциированной митохондриальной миопатией, а всего в нашей стране насчитывается около 20 больных с данной патологией [2]. Однако анализ баз данных результатов полноэкзомного секвенирования 150 пациентов с нейромышечными, неврологическими заболеваниями и патологией скелета, проведенный в 2024 г. в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», выявил 9 гетерозиготных носителей патогенных и вероятно-патогенных мутаций в гене *TK2*, а расчетная частота заболевания составила 1 : 563 900 [2]. Ряд исследователей склоняются к тому, что истинная частота встречаемости TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии остается недооцененной, так как люди с дебютом заболевания в подростковом и взрослом возрасте, как правило, имеют более легкое течение заболевания, и данная патология может быть не диагностирована [5]. Страдать этой болезнью могут люди любой национальности [7].

Этиология и патогенез. Развитие TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии обусловлено мутациями в ядерном гене тимидинкиназы-2 (ген *TK2*), расположенном на 16-й хромосоме в локусе *16q21* [2, 9, 10]. Ген *TK2* состоит из 10 экзонов и 42 410 пар нуклеотидных оснований. Патогенные мутации могут быть найдены в любом из этих 10 экзонов, но чаще — в экзонах 5 и 8. Наследование заболевания — аутосомно-рецессивное [2, 3, 7]. К настоящему моменту описаны более 70 патогенных мутаций гена *TK2*, ассоциированных с развитием рассматриваемой патологии. Наиболее

часто это миссенс-мутации, реже — делеции, вставки, приводящие к нарушению рамки считывания, нонсенс-мутации или нарушения сплайсинга [2].

Данный ген кодирует синтез фермента TK2, необходимого для нормальной репликации мтДНК. Этот фермент фосфорилирует превращение нуклеозидов дезокситимидина (dThd) и дезоксицитидина (dCtd) в дезокситимидинмонофосфат (dTMP) и дезоксицитидинмонофосфат (dCMP) соответственно. Полученные дезоксинуклеозидмонофосфаты (dNMP) далее последовательно фосфорилируются до образования дезоксинуклеозидтрифосфатов (dNTP), которые затем встраиваются в мтДНК. При снижении активности или отсутствии фермента TK2 процесс фосфорилирования нуклеозидов нарушается, что приводит к дефектам репликации мтДНК в виде резкого уменьшения ее количества в митохондриях (синдром истощения мтДНК) и/или формирования ошибок репликации (множественные делеции мтДНК) [2, 3, 5].

Интересно, что для пациентов с ранним дебютом заболевания на первом году жизни и более тяжелым течением характерен синдром истощения мтДНК, а при позднем дебюте в подростковом и взрослом возрасте у пациентов с более «мягким» фенотипом чаще диагностируются множественные делеции мтДНК [8, 9, 11]. Результатом дефекта репликации мтДНК является нарушение работы дыхательной цепи митохондрий и синтеза энергии в клетке с последующей деградацией тканей органов-мишеней (рис. 1).

Клинические проявления

Фермент TK2 присутствует во всех тканях организма, но наиболее яркие изменения при TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии происходят в поперечно-полосатой мускулатуре с формированием миопатического синдрома [1, 11, 12]. В меньшей степени в патологический процесс могут вовлекаться другие ткани и органы,

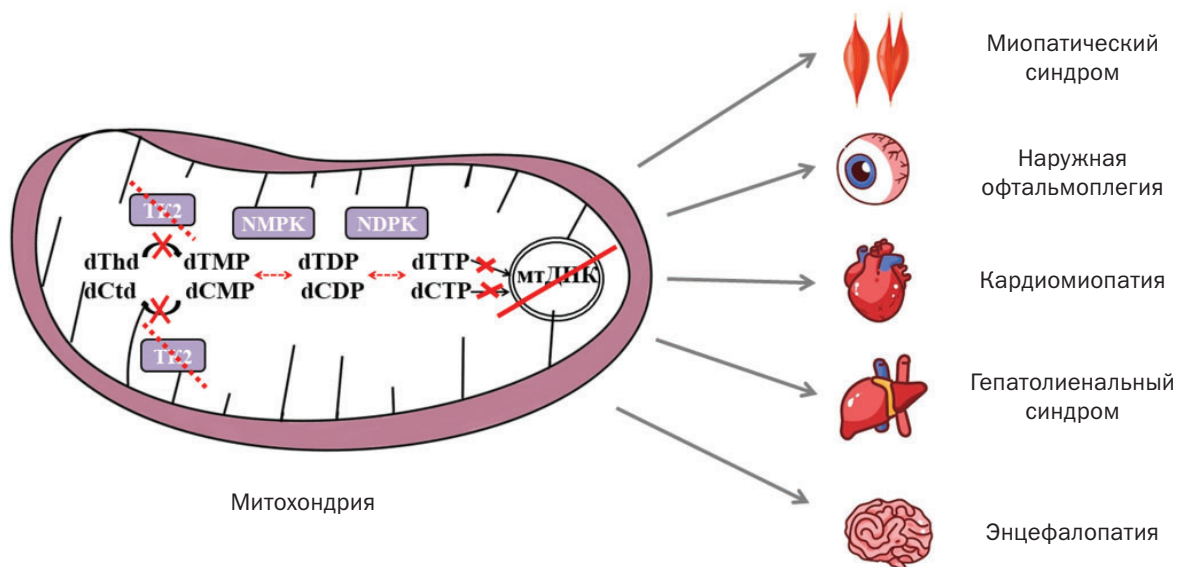


Рис. 1. Патогенез TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии

Примечание. мтДНК — митохондриальная ДНК; dThd — дезокситимидин; dCtd — дезоксицитидин; dTMP — дезокситимидинмонофосфат; dCMP — дезоксицитидинмонофосфат; dTDP — дезокситимидиндифосфат; dCDP — дезоксицитидиндифосфат; dTTP — дезокситимидинтрифосфат; dCTP — дезоксицитидинтрифосфат; TK2 — тимидинкиназа-2; NMPK — нуклеотидмонофосфаткиназа; NDPK — нуклеотиддифосфаткиназа.

Fig. 1. Pathogenesis of TK2-associated mitochondrial myopathy

Note. mtDNA (мтДНК) — mitochondrial deoxyribonucleic acid; dThd — deoxythymidine; dCtd — deoxycytidine; dTMP — deoxythymidine monophosphate; dCMP — deoxycytidine monophosphate; dTDP — thymidine diphosphate; dCDP — 2'-Deoxycytidine 5'-diphosphate sodium salt; dTTP — deoxythymidine triphosphate; dCTP — deoxycytidine triphosphate; TK2 — thymidine kinase-2; NMPK — nucleotide monophosphate kinase; NDPK — nucleotide diphosphate kinase.

такие как нервная система, сердце, печень, почки. Дебют заболевания может быть в любом возрасте — от первых месяцев жизни до взрослого возраста [5, 12].

С учетом времени дебюта выделяют 3 формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии: младенческую (инфантильную), детскую (ювенильную), взрослую [1–3, 6, 11–13]. Одинаково часто встречаются младенческая и детская формы болезни. На каждую из них приходится по 40–43% от всех пациентов. Взрослая форма считается более редкой и диагностируется в 14–19% случаев данной патологии [6–8, 12].

Младенческая форма характеризуется манифестацией клиники на первом году жизни и быстрым прогрессированием симптомов. Первыми признаками заболевания являются жалобы на срыгивание, трудности вскармливания, отказ от еды, потерю в массе тела, являющиеся следствием формирующегося миопатического синдрома. В дальнейшем становятся заметными нарастающая мышечная гипотония, снижение объема спонтанной двигательной активности, угнетение сухожильных рефлексов, потеря имеющихся возрастных двигательных навыков. По мере прогрессирования болезни развиваются гипомимия, птоз, офтальмопарез, нарушение глотания и фонации (гнусавый оттенок голоса, слабый крик). На поздних стадиях на фоне выраженной мышечной слабости формируются адинамия, арефлексия, прогрессируют клиника бульбарного синдрома, тяжелая недостаточность нутритивного статуса, слабость дыхательной мускулатуры. Такие дети быстро приобретают паллиативный статус и требуют постоянной респираторной поддержки. Летальный исход наступает через несколько месяцев от дебюта заболевания на фоне дыхательной недостаточности [1, 2, 7]. Указывается, что медиана выживаемости при младенческой форме составляет от 1 до 2 лет [3, 12].

Наряду с клиникой миопатического синдрома при младенческой форме заболевания в четверти случаев может развиваться поражение центральной нервной системы в виде эпилептических приступов, задержки психоречевого развития, нейросенсорной тугоухости [1, 3]. Более редким неврологическим нарушением может быть полинейропатия [12]. Около трети больных могут иметь кардиомиопатию, нарушение ритма сердца, нефропатию, гепатомегалию, печеночную недостаточность. В редких случаях у пациентов обнаруживаются также пороки развития центральной нервной системы, такие как лиссэнцефалия, микроцефалия [1, 3, 12].

Детская форма ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии характеризуется дебютом с 1 года до 12 лет и отличается от младенческой формы меньшей скоростью нарастания симптомов. Мышечная слабость развивается преимущественно в аксиальной мускулатуре и проксимальных отделах конечностей. Типичными признаками также являются наружная офтальмоплегия, бульбарный синдром, дисфагия, поражение дыхательной мускулатуры [1, 3, 5]. В некоторых случаях развиваются когнитивный дефицит, судороги, периферическая полинейропатия, снижение слуха, переломы костей [3, 6, 12]. Глубокая инвалидизация и невозможность передвигаться формируются у пациентов с детской формой заболевания в течение 10 лет от момента дебюта симптомов [13].

Для взрослой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии характерно появление клиники в очень широком возрастном диапазоне — с 12 до 72 лет [5, 8, 12] со средним временем дебюта около 30 лет [1, 3]. Эта форма заболевания считается наиболее благо-

приятной, так как слабость в мышцах лица, шеи и проксимальных отделах конечностей развивается медленно. Тем не менее, поражение дыхательной мускулатуры формируется быстрее и может быть более тяжелым по сравнению с поражением мышц конечностей, что способствует развитию рестриктивных нарушений легких и необходимости применения их неинвазивной вентиляции [3]. У пятой части пациентов в ходе заболевания формируются обездвиженность и нарушение глотания. Тяжелая дисфагия является показанием для постановки гастростомы у таких больных. Частыми и в некоторых случаях единственными проявлениями болезни могут быть птоз и хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия. Редкими признаками взрослой формы считаются сенсорная аксональная полинейропатия, нейросенсорная тугоухость и кардиомиопатия [3, 5, 8, 13]. При любой форме характерны частые респираторные инфекции [1].

Необходимо подчеркнуть, что по мере накопления научных данных о ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии исследователи указывают на то, что не существует строгой зависимости между временем дебюта заболевания и тяжестью симптоматики. Описываются «мягкие» формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у пациентов с ранним дебютом и, напротив, тяжелое течение с быстрым прогрессированием симптомов и полиорганностью поражения — у больных с дебютом во взрослом возрасте [14].

Методы диагностики

Лабораторным признаком разрушения миоцитов при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии является повышение уровня общей КФК — обычно более чем в 5 раз от нормы [1] (или > 1000 Ед/л) [3], а при вовлечении в патологический процесс мышцы сердца — повышение сердечной фракции КФК (КФК-МВ). Наряду с этим рабдомиолиз сопровождается также повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а в тяжелых случаях — миоглобинурией. Гибель клеток органов-мишеней проявляется лабораторным синдромом цитолиза в виде увеличения аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ. Признаком нарушения клеточного обмена также является повышение лактата сыворотки крови в сочетании с ацидозом. Лактацидоз может выявляться не у всех больных. Наиболее выраженные отклонения данных показателей отмечаются при младенческой и детской формах и могут быть незначительными или даже отсутствовать при взрослой форме заболевания [1, 3, 7, 11]. При младенческой и детской формах может регистрироваться повышение билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ) как результат поражения гепатоцитов [3]. Тем не менее, авторы отмечают, что нормальные значения КФК не исключают наличия ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии [3], а повышение КФК и лактата в сыворотке не являются патогномоничными только для данного заболевания [2].

Гистологическое исследование биоптатов мышц при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, как и при других митохондриальных заболеваниях, выявляет в миоцитах скопление пролиферирующих митохондрий, что определяется как феномен «рваных красных волокон», и/или волокна с дефицитом циклооксигеназы-1 [7, 11]. Также при данном заболевании характерными изменениями в мышечных клетках являются накопление саркоплазматических вакуолей, дистрофия, некроз, нарушение структуры и вариабельные размеры мышечных волокон, а кроме того, регенерация

миоцитов с гиперэкспрессией неонатального миозина [11]. Дистрофически измененные миоциты погибают и заменяются жировой и соединительной тканью. Степень и распространенность атрофии мышц можно оценить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3, 8].

На ультраструктурном уровне при младенческой форме заболевания в большей степени, чем при остальных формах, обнаруживаются диффузная воспалительная реакция в эндомизии и перимизии и снижение количества копий мтДНК. При детской и взрослой формах уменьшение количества копий мтДНК может сочетаться с наличием множественных делеций мтДНК, а при взрослой форме заболевания делеции мтДНК в клетках преобладают [2, 11, 12]. У части пациентов выявляется снижение активности одного или нескольких комплексов дыхательной цепи митохондрий [8].

При вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы при нейровизуализации обнаруживаются признаки атрофии коры головного мозга, мозжечка, нарушение миелинизации, диффузная лейкоэнцефалопатия [3].

В ряде публикаций указывается на необходимость максимально раннего выявления ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, так как при данном заболевании возможно применение патогенетического лечения дезоксинуклеозидами. Именно поэтому в настоящий момент ведется поиск биохимических маркеров, с помощью которых с высокой вероятностью можно было бы определить наличие данной патологии и/или оценить эффективность терапии. У пациентов с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией показано повышение уровня фактора дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15; GDF-15) и фактора роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21; FGF-21) по сравнению со здоровыми людьми [3, 8, 11]. На фоне лечения дезоксинуклеозидами выявлено более значимое снижение уровня GDF-15 по сравнению с FGF-21, что, возможно, позволит в дальнейшем использовать GDF-15 для оценки эффективности терапии заболевания [3, 8].

Для подтверждения диагноза обязательно проведение молекулярно-генетического исследования (секвенирования по Сенгеру) с целью поиска патологических мутаций в локусе *16q21* в гене *TK2*. Для установления диагноза необходимо выявить две патогенные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии или один вариант в гомозиготном состоянии. В некоторых случаях — при сомнении в диагнозе или дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, протекающими с миопатическим синдромом, — показано проведение массового параллельного секвенирования с анализом нуклеотидных последовательностей генов, ассоциированных с митохондриальными болезнями, врожденными миопатиями, пояснично-конечностными миопатиями [2]. Более подвержены мутациям экзоны 5 и 8 гена *TK2* [2, 12, 13]. При обнаружении у пациента патогенных мутаций, характерных для ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, проводится поиск этих мутаций у родителей ребенка методом секвенирования по Сенгеру «трио».

Терапия

После первого описания в научной литературе ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии активно изучаются не только особенности фенотипических проявлений болезни у обнаруженных пациентов,

но и возможности потенциальной терапии этой патологии. Моделирование заболевания на мышах с дефицитом ТК2, проведенное в 2008 г. группой ученых (Н.О. Акман и соавт., X. Zhou и соавт.), позволило изучить характер поражения различных органов и тканей при дефиците данного фермента, а также показало, что фермент ТК2 играет важнейшую роль в синтезе дезоксинуклеотидов для мтДНК, в то время как другие пути синтеза не могут компенсировать потерю этого фермента [3, 15, 16]. Было показано, что снижение активности ТК2 приводит к уменьшению количества дезокситимидинтрифосфата (dTTP) и дезоксицитидинтрифосфата (dCTP), что является основой нарушения синтеза мтДНК и дефекта активности дыхательной цепи митохондрий.

Используя результаты моделирования заболевания на мышах, С. Garone и соавт. (2014) разработали терапию пищевыми добавками, содержащими дезокситимидинмонофосфат (dTMP) и дезоксицитидинмонофосфат (dCMP) [3, 17]. Исследователи показали, что применение данной терапии перорально позволяло отодвинуть дебют заболевания на более поздний период и увеличивало продолжительность жизни подопытных животных в 2–3 раза в зависимости от дозы пищевой добавки. Одновременно с этим была выявлена особенность в виде быстрого распада dTMP и dCMP до дезоксинуклеозидов дезокситимидина (dThd) и дезоксицитидина (dCtd), что позволило предположить, что именно дезоксинуклеозиды могут быть более эффективными при коррекции недостаточности ТК2.

На животных была продемонстрирована различная активность фермента ТК2 в разных тканях, изучалась эффективность терапии дефицита ТК2 именно дезоксинуклеозидами [3]. Было обнаружено, что появление клиники и степень тяжести изменений в органах-мишенях, а также эффективность терапии дезоксинуклеозидами зависят от уровня других ферментов клетки, находящихся в цитоплазме, — тимидинкиназы-1 (TK1) и дезоксицитидинкиназы (dCk). Так, было показано, что при снижении активности ТК1 эффект от применения дезоксинуклеозидов также снижался. При сохранной активности ТК1 существующий дефицит ТК2 не проявлялся вообще (B. Dorado и соавт., 2010). Особенности взаимного влияния различных цитозольных и митохондриальных ферментов друг на друга и роль этих процессов в реализации фенотипа при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у человека требуют дальнейшего изучения [3, 18, 19]. На мышинных моделях также было показано, что введение только dCtd не влияет на продолжительность жизни подопытных животных, тогда как изолированное использование dThd ее достоверно увеличивает, так же как и совместное применение дезоксинуклеозидов [20].

Работы, посвященные применению дезоксинуклеозидов у людей с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией, относятся к 2019 г. Терапия данного заболевания представляет собой пероральное использование специфического лечебного питания в виде одновременного приема двух дезоксинуклеозидов — дезокситимидина и дезоксицитидина — в дозировке по 400 мг/кг/сут каждого. Побочным действием применения дезоксинуклеозидов могут быть повышение печеночных ферментов и диарея. Была показана эффективность применения дезоксинуклеозидов в виде стабилизации и улучшения двигательных функций, нарастания мышечной силы у ряда пациентов. Часть больных получили возможность ходить, у части пациентов были отмечены снижение потребности в искусственной вентили-

ляции легких и прекращение зондового питания [13, 21]. Однако на данный момент нельзя говорить о полном контроле над заболеванием, так как нет данных о длительном применении диетотерапии дезоксинуклеозидами.

В настоящий момент ведутся разработки генной терапии ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии. В 2021 г. впервые представлены результаты генной терапии заболевания на основе аденоассоциированных вирусных векторов на мышинных моделях (С. Lopez-Gomez и соавт., 2021). В эксперименте использовались аденоассоциированные вирусы 9-го и 2-го серотипов. При применении генной терапии было обнаружено восстановление активности фермента ТК2 в мозге, печени, мышцах животных, а в почках восстановления активности фермента не происходило. Сравнение эффективности совместного применения генной терапии и терапии нуклеозидами и эффективности каждого метода отдельно продемонстрировало, что максимальный эффект в виде значительного увеличения копий мтДНК в тканях, увеличения роста и продолжительности жизни мышей был показан при одновременном использовании генной терапии и перорального введения дезоксинуклеозидов (дезокситимидина и дезоксицитидина) [3, 22].

Продолжительность жизни

Продолжительность жизни при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии определяется возрастом дебюта и течением заболевания. Пациенты с младенческой формой обычно погибают в раннем возрасте. Основной причиной летального исхода чаще всего является декомпенсация дыхательной деятельности. Пациенты с детской (ювенильной) формой и тяжелым истощением мтДНК имеют более длительную выживаемость (более 13 лет). Больные с дебютом после 12 лет и медленным прогрессированием характеризуются средним возрастом выживаемости около 50 лет. Следует отметить, что строгой корреляции между возрастом дебюта и скоростью прогрессирования заболевания и, следовательно, продолжительностью жизни может не быть. Так, в литературе представлен случай ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с появлением первых симптомов заболевания в детстве (с 8 лет) и «мягким» течением с отсутствием дыхательных нарушений к возрасту 55 лет [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В Детской городской клинической больнице № 1 (ДГКБ № 1) г. Нижнего Новгорода с возраста 7,5 мес наблюдается пациентка М., 2023 года рождения. Из акушерско-биологического анамнеза известно, что девочка-пробанд рождена от третьей самостоятельной беременности. У матери первая беременность закончилась рождением здорового мальчика, которому в настоящий момент 5 лет, вторая беременность — выкидыш на сроке 6–8 нед. По материнской линии генеалогический анамнез отягощен наличием случаев смерти детей раннего возраста (причина смерти неизвестна).

Во время настоящей беременности мать в женской консультации наблюдалась с 26 нед, нерегулярно. Роды домашние на 41-й нед беременности, длительностью около 36 ч. Параметры физического развития ребенка и оценка по APGAR неизвестны, так как медицинскими работниками он не осматривался, закричал сразу, к груди был приложен. Со слов матери, масса тела девочки при рождении составила 4200 г. Родители после рождения ребенка в медицинские учреждения не обращались. Неонатальный скрининг не проводился. Лишь в возрасте 2 мес ребенок впервые осмотрен участковым педиатром и узкими специалистами детской поликлиники. Были исследованы уровни иммунореактивного трипсиногена, фенилаланина, галактозы общей, 17-гидроксипрогестерона, тиреотропного гормона, проведены общий анализ крови и мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, сердца, тазобедренных суставов, нейросонография (НСГ). Отклонений по результатам данных исследований обнаружено не было. Девочка не вакцинировалась в связи с категорическим отказом родителей от проведения профилактических прививок.

Ребенок вскармливался по требованию, грудным молоком, с промежутком между кормлениями от 40 мин до 3 ч, питание удерживал. Контроль объема грудного молока не проводился. Введение прикормов проводилось с нарушением сроков, кратности. К возрасту 7,5 мес ребенку были введены овощные и мясные пюре в объеме до 4–5 чайных ложек 3 раза в сутки. Каши в питание введены не были. До дебюта заболевания в возрасте с 3 до 5 мес отмечались низкие прибавки массы. Так, в 3 мес масса тела ребенка составила 5930 г, в 4 мес — 6300 г, с 4 до 5 мес прибавки массы отсутствовали (табл. 1).

До 5,5 мес в психомоторном развитии пациентки отклонений не отмечалось. В 1 мес ребенок удерживал голову в вертикальном положении, улыбался, четко реагировал на звук, с 3 мес гулил, прослеживал за предметами, к 4 мес начал переворачиваться со спины на живот, захватывать игрушки. В 5 мес девочка ползала на животе, активно переворачивалась, вставала на четвереньки, манипулировала игрушками, начала лепетать.

Заболевание дебютировало с 5 мес, когда появились снижение аппетита, избирательность в еде, слабость и вялость при сосании, уменьшение интереса к игрушкам, снижение объема активных движений в конечностях. С 5,5 мес девочка стала менее эмоциональной, хуже захватывала игрушки, реже переворачивалась, перестала гулить и лепетать. В 6 мес появились гиподинамия, нарушение фиксации взгляда, стали четко заметными потеря возрастных психомоторных навыков и значительное снижение двигательной активности.

По мере прогрессирования симптомов с 5,5 мес также регистрировались низкие прибавки массы тела, которая в 5 мес составила 6300 г, в 6 мес — 6100 г, в 7 мес — 5660 г (см. табл. 1). В 7 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции у пациентки отмечались резкое нарастание вялости, слабости, отказ от еды, полная потеря всех возрастных навыков, в связи с чем

Таблица 1. Прибавки пациентки М. в массе тела

Table 1. Patient M.'s weight gain

Возраст, мес	3	4	5	6	7
Фактическая масса тела, г	5930	6300	6300	6100	5660
Долженствующая масса тела, г	6400	7150	7890	8500	9100

бригадой скорой помощи ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. После купирования симптомов острой респираторной вирусной инфекции пациентка была переведена для обследования в ДГКБ № 1.

Физикальная диагностика

При объективном осмотре на момент госпитализации в возрасте 7 мес состояние ребенка очень тяжелое.

Соматический статус

Вес — 5470 г (Z-score — -3), рост — 63 см (Z-score — -2,2). Дефицит вес составил 20,5% от должного. Кожные покровы бледные, с сероватым оттенком, сухие. Видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Короткая уздечка языка. Повышенное слюноотделение, в ротовой полости слюна пузырится. Носовое дыхание не затруднено. Тургор тканей снижен. Подкожно-жировой слой умеренно истончен на туловище, конечностях. Периферические лимфоузлы пальпировались во всех группах. Шейные, подмышечные, затылочные лимфоузлы были размером до 0,2 см; паховые — до 0,7 см в диаметре, подвижные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. По ходу ребер рахитические «четки». При перкуссии звук над легкими ясный легочный. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, с обеих сторон выслушиваются грубые проводные хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) — 32/мин. Сатурация — 95%. Перкуторно границы относительной тупости сердца: верхняя — 2-е ребро, правая — по правой парастеральной линии, левая — на 0,5 см кнаружи от левой сосковой линии. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 132 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень

+3,5 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии, пальпируется нижний полюс селезенки. Мочеполовые органы сформированы правильно, по женскому типу, мочится свободно. Стул мазевидный, желтый, 1 раз в 3 дня.

Неврологический статус

Выраженная вялость, спонтанная двигательная активность минимальная. Девочка лежит в позе «лягушки» (рис. 2), сама не сосет, не глотает. Крик средней силы, монотонный, неэмоциональный. Возрастные навыки полностью отсутствуют: голову не удерживает, взгляд не фиксирует, не переворачивается, не сидит, на игрушку не реагирует, не гулит, не лепечет. Реакция на звук в виде кратковременных единичных поворотов головы, а не поворотов глаз. Глазные щели симметричные, движения глазных яблок в стороны отсутствуют, взгляд прямо, частичный двусторонний птоз век, непостоянное сходящееся косоглазие справа. Зрачки узкие, прямая и содружественная реакция зрачков на свет сохранены. Носогубные складки симметричные, язык расположен по средней линии, мягкое небо неподвижно, элементы тризма челюстей, кривошеи нет. В носоглотке скапливается слизь. Мышечный тонус симметричный, диффузно снижен по всем отделам. Сухожильные и брюшные рефлексы не вызываются. Рекурвация в крупных суставах. Опора на ноги отсутствует. В положении на животе кратковременный подъем головы. Защитный рефлекс вызывается не постоянно. При тракции за руки ребенок не группируется, голова свисает назад (см. рис. 2).

Предварительный диагноз

На основании данных анамнеза, объективного статуса при поступлении у ребенка был предположен синдромальный диагноз.



Рис. 2. Фото пациентки М., 7 мес: А — поза «лягушки»; Б — проба на тракцию за руки

Примечание. Публикуется с информированного согласия родителей.

Источник: Шуткова А.Ю., 2024.

Fig. 2. Photo of patient M., 7 months old: A — “floppy baby”; Б — hand traction test

Note. Photo is published with the informed consent of the parents.

Source: Shutkova A.Yu., 2024.

Основной диагноз: «Энцефаломиопатия неуточненного генеза, с миопатическим синдромом, наружной офтальмоплегией, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, синдромом грубой задержки в психомоторном и предречевом развитии».

Сопутствующий диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность хроническая, средней степени тяжести».

Диагностические процедуры

Ребенку был проведен ряд лабораторно-инструментальных обследований.

В общем анализе крови, копрограмме, общем анализе мочи на протяжении всего срока госпитализации отклонений не отмечалось. При исследовании кислотно-щелочного состояния крови выявлено однократное повышение уровня лактата (до 2,9 ммоль/л) при поступлении.

В биохимическом анализе крови диагностировано стойкое 5–10-кратное повышение АСТ и АЛТ в сочетании со значительным повышением уровня общей ЛДГ с нарастанием в динамике и максимальным значением до 2742,2 Ед/л. Эти данные свидетельствовали о наличии выраженного цитолитического синдрома. Наличие тяжелого повреждения скелетной мускулатуры было подтверждено обнаружением значительного повыше-

ния уровня общей КФК при поступлении (до 2271 Ед/л) с максимальным нарастанием в динамике (до 4485 Ед/л) в сочетании с высоким уровнем миоглобина (778,3–1430 мкг/л).

Маркером повреждения миокардиоцитов являлось повышение КФК-МВ (максимально до 375 Ед/л) и тропонина (до 401 Ед/л) (табл. 2). Нормальные значения гамма-глутамилтрансферазы и ЩФ указывали на отсутствие у пациентки лабораторного синдрома холестаза. Клинико-лабораторных признаков нарушения холестеринового, электролитного обмена выявлено не было.

Исследование крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител к хламидиям, микоплазмам, гельминтам, цитомегаловирусу, вирусу герпеса 1-го, 2-го типов, вирусу Эпштейна – Барр выявило наличие высокоавидных антител только к вирусу герпеса 1-го, 2-го типов без нарастания их титра в динамике.

Ревматоидный фактор составил менее 8 МЕ/мл (норма менее 8 МЕ/мл), уровень альфа-фетопroteина (АФП) — 10,5 МЕ/мл (норма менее 9,96 МЕ/мл). Уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин, свободный трийодтиронин) также был в пределах референсных значений, антитела к тиреопероксидазе отсутствовали.

Таблица 2. Данные биохимического анализа крови пациентки М.*

Table 2. The biochemical blood test data of patient M.*

Параметры	Нормативы	Дни госпитализации					
		1-й	7-й	10-й	14-й	21-й	28-й
Общий билирубин, мкмоль/л	до 20,5	13,0	–	–	6,7	5,0	6,1
Прямой билирубин, мкмоль/л	–	2,6	–	–	2,2	0,5	1,5
АСТ, Ед/л	0–48	284	363	428	390	205	207
АЛТ, Ед/л	0–39	164	187	228	246	162	125
ЛДГ общая, Ед/л	80–160	1963,5	2481	2742,2	2398,4	1355	1095,1
ГГТ, Ед/л	0–43	20	16	17,3	17,3	25,7	23,4
ЩФ, Ед/л	54–390	51	60	59	–	73	92
Креатинин, ммоль/л	40–115	42,5	46,3	36,1	36,6	24,8	30,8
Мочевина, ммоль/л	0–8,3	3,6	3,1	2,7	1,9	2,5	4,2
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1	5,5	5,4	4,3	5,9	5,0	4,8
Общий белок, г/л	60–80	64,6	71,2	–	–	63,8	66,1
Альбумины, г/л	30–54	37,2	39,8	–	–	42,2	40,6
КФК, Ед/л	0–270	2271	–	4485	3421	1720	1590
КФК-МВ, Ед/л	0–25	333	–	375	318	252	233
Тропонин, нг/л	до 20 нг/л	401	–	295	317	276	271,0
Миоглобин, мкг/л	0–70	–	778,3	1430	1231,5	399	343,4
Аммиак, мкмоль/л	0–60	23,5	–	23,6	–	23,5	27,1
Альфа-1-АТ, г/л	0,9–2,0	–	–	2,0	–	–	–
СРБ, мг/л	до 6,0	14,3	13,9	23,7	–	5,7	–
Прокальцитонин, нг/мг	< 0,05	0,050	–	–	–	–	–

Примечание. <*> — показатели, выходящие за пределы референсных значений, выделены жирным шрифтом. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ; альфа-1-АТ — альфа-1-антитрипсин; СРБ — С-реактивный белок.

Note. <*> — indicators that go beyond the reference values are shown in bold. AAT (АСТ) — aspartate aminotransferase; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; GGT (ГГТ) — gamma-glutamyltransferase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; CP (КФК) — creatine phosphokinase; CP-MV (КФК-МВ) — creatine phosphokinase-MV; alpha-1-AT (альфа-1-АТ) — alpha-1-antitrypsin; CRP (СРБ) — C-reactive protein.

Рентген грудной клетки: без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок усилен, сосудисто-го характера, с интерстициальным компонентом, сгущен в прикорневых зонах, справа корень легкого тяжистый, усилен, границы сердца не расширены.

УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря, щитовидной железы: патологии не выявлено.

УЗИ сердца: открытое овальное окно с умеренным лево-правым сбросом, диагональная трабекула в полости левого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана 0–1-й степени, минимальное количество жидкости по левым отделам до 2 мм.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовая тахикардия с аритмией, ЧСС — 120–152 уд./мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

Фиброгастродуоденоскопия: признаки атрофического гастродуоденита.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга: очаговых и объемных изменений вещества головного мозга не определяется.

НСГ: эхографические параметры боковых желудочков на верхней границе нормы.

MPT головного мозга: на томограммах головного мозга в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режиме T1, T2, В1 и FLAIR получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга. На фоне незавершенной миелинизации очагов патологически измененного МР-сигнала в веществе больших полушарий головного мозга, ствола и мозжечка не определяется. Дифференцировка серого и белого вещества мозга удовлетворительная. Срединные структуры без дислокации. Третий желудочек по средней линии, шириной 3 мм, боковые желудочки симметричные, незначительно расширены на уровне тел до 14 мм, четвертый желудочек обычных размеров и формы. Супраселлярная область без особенностей. Хиазма и зрительные нервы не расширены, отмечается подболобочный отек зрительных нервов на T2 В1. Сигнал от гипофиза, расположенного в полости турецкого седла, дифференцирован, размеры не увеличены. Супраселлярная цистерна не расширена. Внутренние слуховые проходы симметричны, не расширены, вестибулокохлеарные нервы не изменены. Кортикальные борозды больших полушарий визуализируются отчетливо. Конвекситальные субарахноидальные пространства неравномерно расширены (до 4 мм), не деформированы. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия, симметричны, вертебробазиллярный переход без особенностей. Заключение: данных за очаговые и диффузные изменения, объемное поражение головного мозга не выявлено, имеет место этап миелинизации вещества головного мозга, косвенные признаки внутричерепной гипертензии, признаки наружной заместительной гидроцефалии на фоне кортикальной атрофии.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): регистрируется замедление корковой ритмики относительно возраста, зональные различия сглажены, сон слабо модулирован по фазам и стадиям, физиологические паттерны сна регистрируются сниженным индексом, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Электронейромиография (ЭНМГ): выявлены признаки незначительной аксонопатии правого и левого большеберцовых нервов. Признаков нарушения проводимости по правому и левому малоберцовым и правому срединному нервам не выявлено.

Консультация окулиста. Глазные яблоки спокойные, оптические среды прозрачные, диски зрительных нервов

бледные, с четкими границами, прямой выход сосудистого пучка, ход ретинальных сосудов не изменен, сосуды узкие, $A : B = 1 : 2$, в макулярной зоне рефлекс просматриваются, фон сетчатки бледный. Заключение: признаки ангиопатии сетчатки обоих глаз.

Консультация кардиолога. Учитывая нормальные размеры сердца, нормальные границы сердца по рентгенографии грудной клетки и отсутствие изменений структуры миокарда и сердца по УЗИ сердца (фракция выброса — норма), отсутствие признаков сердечной недостаточности на фоне повышения маркеров мышечного распада, нельзя исключить нейромышечное заболевание с миопатическим синдромом.

Консультация невролога. По результатам клинико-лабораторного и инструментального исследования у ребенка ведущим в клинической картине является прогрессирующее поражение мышечной системы (поперечно-полосатая мускулатура, миокард). Выраженная мышечная слабость является основной причиной нарушений вскармливания с последующим развитием недостаточности нутритивного статуса, регресса возрастных психомоторных навыков, формирования клиники наружной офтальмоплегии, бульбарного синдрома. С учетом наличия атрофических изменений по данным МРТ в сочетании с псевдобульбарным синдромом (тризм челюстей) не исключается вовлечения в патологический процесс и центральной нервной системы. Также у пациентки имеется клиника экстрамышечного поражения в виде гепатолиенального синдрома. Таким образом, у ребенка имеет место энцефаломиопатия неуточненного генеза с миопатическим синдромом, наружной офтальмоплегией, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, синдромом грубой задержки в психомоторном и предречевом развитии. С учетом фенотипа ребенка и наиболее вероятной причины мышечной слабости в результате поражения мышечной системы по данным лабораторного обследования дифференциально-диагностический поиск должен проводиться между наследственными болезнями обмена, протекающими с миопатическим синдромом (лизосомные болезни накопления — болезнь Помпе), митохондриальными энцефаломиопатиями, наследственными и приобретенными миопатиями, СМА. Требуется исключение опухолевого процесса различной локализации, инфекционных, эндокринных заболеваний как причины вторичного миопатического синдрома.

Отсутствие очаговых и объемных изменений соматических органов и головного мозга по данным объективного осмотра и инструментальных исследований в сочетании с незначительным повышением уровня АФП позволило исключить у ребенка наличие опухолевых процессов как причины миопатического синдрома. На основании отсутствия клиники общинфекционного синдрома, воспалительных изменений в общем анализе крови, признаков активного инфекционного процесса по данным ИФА, нормальных значений прокальцитонина и незначительного повышения С-реактивного белка (СРБ) были исключены системные бактериальные процессы, вирусные и паразитарные инфекции. Клинико-лабораторно у ребенка было также отвергнуто наличие гипотиреоза как причины генерализованной мышечной слабости.

По результатам ЭНМГ данных за поражение периферического мотонейрона либо наличие полинейропатии как возможной причины миопатического синдрома получено не было. По данным нейровизуализации грубых структурных изменений головного мозга не найдено. Однако наличие МРТ-признаков корковой атрофии гово-

рило в пользу возможного наследственного нарушения обмена веществ.

Полиорганность поражения (генерализованная мышечная слабость, гепатолиенальный синдром, синдром задержки в психомоторном и физическом развитии), прогрессивность течения заболевания, наличие «светлого» промежутка с отсутствием клиники в первые месяцы жизни указывали на наличие у пациентки наследственного нарушения обмена веществ, в том числе и митохондриальной патологии.

На базе ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» в лаборатории селективного скрининга проведен ряд исследований с целью верификации диагноза.

Методом спектрофлуориметрии проведена энзимодиагностика с определением активности лизосомных ферментов (табл. 3), а также концентрации лизосфинголипидов (табл. 4) в пятнах высушенной крови. Никаких отклонений активности исследованных лизосомных ферментов и концентрации лизосфинголипидов обнаружено не было, что исключило наличие у пациентки болезней Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Ниманна – Пика (тип A/B, тип C), мукополисахаридоза 1-го типа, GM1-, GM2-ганглиозидозов. С учетом фенотипа ребенка и особенностей клинической картины наиболее значимым явилось исключение болезни Помпе, для которой характерно наличие тяжелого миопатического синдрома.

Методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) при исследовании сухих пятен крови данных за наличие аминокислотопатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот

найденно не было. Поскольку патология митохондриального обмена не ограничивается только заболеваниями с нарушением бета-окисления жирных кислот, полученные результаты ТМС не противоречат предположению о том, что у ребенка имеет место митохондриальная патология.

При исследовании концентрации органических кислот в образцах мочи методом газовой хроматографии (моча на органические кислоты) было выявлено повышение концентрации ряда метаболитов (2-гидроксиизобутират, 3-гидроксисебециновая, гликолевая, гомованилиновая, субериновая кислоты, сукцинат, этилмалоновая кислота). Данные изменения могут носить вторичный характер либо быть обусловленными рядом наследственных заболеваний, в частности митохондриальной или пероксисомной патологией.

На 20-й день госпитализации проведен телемедицинский консилиум с заведующей отделением медицинской генетики РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России С.В. Михайловой — врачом-неврологом, профессором, доктором медицинских наук. По заключению консилиума, на основании клинико-анамнестических данных, характера течения заболевания, данных нейровизуализации нельзя исключить заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, в том числе митохондриальных энцефаломиопатий. Для уточнения диагноза показано проведение молекулярно-генетического исследования по панелям «Наследственные болезни обмена веществ», «Метаболические миопатии». При отсутствии отклонений

Таблица 3. Результаты исследования активности лизосомных ферментов (лаборатория селективного скрининга, ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»)

Table 3. Results of the study of lysosomal enzyme activity (Laboratory of Selective Screening, N.P. Bochkov Moscow State Medical University)

Фермент	Нозология	Активность фермента	Референсные значения	Единицы измерения
Галактоцереброзидаза	Болезнь Краббе	3,74	0,7–10	мкМ/л/ч
Альфа-глюкозидаза	Болезнь Помпе	8,8	1–25	мкМ/л/ч
Альфа-галактозидаза	Болезнь Фабри	13,76	0,8–15	мкМ/л/ч
Бета-глюкоцереброзидаза	Болезнь Гоше	12,95	1,5–25	мкМ/л/ч
Сфингомиелиназа	Болезнь Ниманна – Пика, тип A/B	13	1,5–25	мкМ/л/ч
Альфа-идуронидаза	Мукополисахаридоз 1-го типа	9,68	1–25	мкМ/л/ч
Гексозаминидаза (тотальная)	Болезнь Тея – Сакса, Сандхоффа	448,4	50–453	нМ/мл/ч
Бета-D-галактозидаза	GM1-ганглиозидоз	88,6	6,3–175,7	нМ/мл/ч
Гексозаминидаза A	Болезнь Тея – Сакса	34,3	17–187	нМ/мл/ч

Таблица 4. Результаты исследования концентрации лизосфинголипидов (лаборатория селективного скрининга, ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»)

Table 4. Results of the lysosphingolipid concentration study (Laboratory of Selective Screening, N.P. Bochkov Moscow State Medical University)

Фермент	Нозология	Активность фермента	Референсные значения	Единицы измерения
Лизоглоботриазилсфингозин	Болезнь Фабри	0,32	0,05–3,0	нг/мл
Лизосфингомиелин	Болезнь Ниманна – Пика, тип A/B	2,55	0,2–15	нг/мл
Лизосфингомиелин-509	Болезнь Ниманна–Пика, тип A/B, тип C	0,91	0,15–3,7	МОМ
Гексаилсфингозин	Болезнь Гоше, болезнь Краббе	7,03	0,2–10	нг/мл

по результатам данных исследований требуется проведение полногеномного секвенирования. Скорректирована нейрометаболическая терапия (см. ниже).

На 27-й день госпитализации были получены результаты исследования по панелям «Наследственные болезни обмена веществ» и «Метаболические миопатии», выполненного в рамках программы «ОРИТ НБО», проводимой ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», методом массового параллельного секвенирования.

По панели «Наследственные болезни обмена веществ» на приборе Nextseq (Illumina) проведен анализ нуклеотидных последовательностей 71 гена, которые ассоциированы с развитием наследственных болезней обмена веществ, а именно: *ABCD4*, *ACAT1*, *ACSF3*, *AMT*, *ARG1*, *ASL*, *ASS1*, *BCKDHA*, *BCKDHB*, *BTBD*, *CA5A*, *CD320*, *CPS1*, *D2HGDH*, *DBT*, *DLD*, *DNAJC12*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *ETHE1*, *FAH*, *FLAD1*, *GCDH*, *GCH1*, *GCSH*, *GLDC*, *HCFC1*, *HLC5*, *HMGCL*, *IDH2*, *IVD*, *L2HGDH*, *LMBRD1*, *MCCC1*, *MCCC2*, *MCEE*, *MLYCD*, *MMAA*, *MMAB*, *MMACHC*, *MMADHC*, *MMUT*, *MTHFD1*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *NAGS*, *OAT*, *OTC*, *PAH*, *PCBD1*, *PCCA*, *PCCB*, *PPM1K*, *PRDX1*, *PTS*, *QDPR*, *SLC25A1*, *SLC25A15*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*, *SPR*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *SUCLG2*, *SUGCT*, *TAT*, *TCN2*. Патогенных и вероятно-патогенных нуклеотидных вариантов в этих генах у пациентки выявлено не было.

По панели «Метаболические миопатии» на приборе GenoLab M (GeneMind Biosciences) проведен анализ генов, ассоциированных с развитием наследственной миопатии. В экзоне 2 гена *TK2* (*NM_004614.5*) выявлен описанный ранее как патогенный (*HGMD_ID CD1812385*) вариант нуклеотидной последовательности *chr16:66582891TTC>T* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания *c.144_145delGA*, *p.(Lys50IlefsTer99)*. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v. 3.1.2) с аллельной частотой 0,000710%. Глубина покрытия точки $\times 237$. Согласно критериям ACMG, выявленный вариант является патогенным. В экзоне 6 гена *TK2* (*NM_004614.5*) выявлен описанный ранее как патогенный (*HGMD_ID CM065488*) вариант нуклеотидной последовательности *chr16:66562930G>A* в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене *c.416C>T*, *p.(Ala139Val)*. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v. 3.1.2 с аллельной частотой 0,002830%. Глубина покрытия точки $\times 271$. Согласно критериям ACMG, выявленный вариант является патогенным.

Варианты в гене *TK2* (16-я хромосома, локус *16q21*) в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с *TK2*-ассоциированной митохондриальной миопатией (синдромом истощения митохондриальной ДНК, ассоциированным с геном *TK2* — mitochondrial DNA depletion syndrome 2 (myopathic type), OMIM: #609560) либо с развитием прогрессирующей наружной офтальмоплегии с делециями митохондриальной ДНК, аутосомно-рецессивный тип 3 (progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions, autosomal recessive 3, OMIM: #617069).

Ребенок консультирован генетиком. С учетом возраста дебюта и тяжести течения заболевания, наличия тяжелого быстро прогрессирующего миопатического синдрома в сочетании с наружной офтальмоплегией, бульбарным, псевдобульбарным синдромами, вовлечением в патологический процесс соматических органов (гепатолиенальный синдром, кардиомиопатия) у пациентки имеет место *TK2*-ассоциированная митохондри-

альная миопатия, младенческая (инфантильная) форма. Показано проведение секвенирования по Сенгеру «трио» для подтверждения наличия выявленных мутаций, характера их наследования и определения генетического статуса родителей и сибса.

С целью валидации мутаций, обнаруженных у ребенка, проведено секвенирование по Сенгеру «трио». Были обследованы девочка-пробанд, ее мать, отец и сибс (брат 5 лет). У девочки подтверждено наличие ранее указанных патогенных мутаций в гене *TK2* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мать пациентки оказалась носительницей патогенной мутации в экзоне 6 гена *TK2* (*c.416C>T*, *p.(Ala139Val)*), а отец — в экзоне 2 данного гена (*c.144_145del*, *p.(Lys50IlefsTer99)*). Сибс не унаследовал патологических мутаций от родителей. Таким образом, наличие аутосомно-рецессивного наследования мутации было подтверждено.

Клинический диагноз

На основании данных анамнеза, объективного статуса, результатов лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического исследования ребенку выставлен диагноз.

Основной диагноз: «*TK2*-ассоциированная митохондриальная миопатия, младенческая (инфантильная) форма (синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 2, миопатический тип): миопатический синдром, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, энцефалопатия с синдромом грубой задержки в психомоторном и речевом развитии, псевдобульбарный, бульбарный синдромы, кардиомиопатия, гепатолиенальный синдром».

Сопутствующий диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность хроническая средней степени тяжести. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно, диагональная трабекула в полости левого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана 0–1-й степени».

Дифференциальная диагностика

У ребенка ведущим симптомом в клинической картине заболевания является мышечная слабость. С точки зрения топики поражения данный симптом может формироваться при поражении различных нервно-мышечных структур: на уровне периферического мотонейрона, периферического нерва, нервно-мышечного синапса либо непосредственно на уровне мышечного волокна.

Типичным примером поражения периферического мотонейрона в детском возрасте является СМА. Как известно, развитие СМА связано с мутациями гена выживаемости мотонейронов *SMN1*, что приводит к гибели альфа-мотонейронов спинного мозга с развитием симметричной мышечной слабости. Фенотипы младенческой формы *TK2*-ассоциированной митохондриальной миопатии и СМА 5q с дебютом на первом году жизни очень схожи [6]. Для обоих заболеваний характерны появление симптомов в первые месяцы жизни, нарушение вскармливания, регресс моторного развития, прогрессирующая симметричная мышечная слабость с последующей атрофией мышц, угасанием сухожильных рефлексов, формированием дыхательных нарушений на поздних стадиях заболевания. Тем не менее, для СМА клинически характерны более выраженное поражение аксиальной мускулатуры и проксимальных отделов конечностей, наличие фасцикуляций мышц в результате их денервации и отсутствие задержки психического развития [23, 24]. У нашей пациентки мы видим развитие диффузной мышечной гипотонии, отсутствие фасцику-

ляций, развитие клиники энцефалопатии, вовлечение в патологический процесс печени, сердца. Данные ЭНМГ (отсутствие изменения F-волны, характерные для СМА) и лабораторные признаки выраженного рабдомиолиза также опровергают диагноз СМА.

Поражение периферических нервов в виде моторной полинейропатии характеризуется мышечной слабостью, преимущественно в дистальных отделах конечностей, с формированием в динамике восходящего характера двигательных нарушений. Данные симптомы нехарактерны для представленного клинического случая, что позволяет исключить этот уровень поражения и заболевания, протекающие с поражением двигательных волокон периферических нервов.

Поражение нервно-мышечного синапса лежит в основе ряда врожденных и приобретенных патологий, таких как миастения, врожденные миастенические синдромы. При миастении результатом выработки антител к ацетилхолину и/или различным белкам миоцитов является формирование нервно-мышечного блока на уровне синапса. Заболевание может дебютировать в любом возрасте, в том числе и младенческом. В основе врожденных миастенических синдромов лежат различные аутосомно-рецессивные или аутосомно-доминантные мутации, приводящие к нарушению синтеза белков, являющихся ионными каналами, ферментами либо структурными, сигнальными или транспортными молекулами, формирующими работу синапса. Дебют заболевания может быть с рождения. Клинически для миастении и врожденных миастенических синдромов характерны патологическая утомляемость мышц и мышечная слабость различной степени выраженности в лицевой, глазной, бульбарной мускулатуре, аксиальных, дыхательных мышцах и мышцах конечностей. При врожденных миастенических синдромах также описаны когнитивные нарушения, дисморфизм, невропатия или эпилепсия [25, 26].

В отличие от ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, для миастении и врожденных миастенических синдромов характерны избирательность поражения отдельных мышечных групп, лабильность клинических симптомов с уменьшением мышечной слабости после отдыха или применения антихолинэстеразных препаратов и усилением после мышечной нагрузки. Признаки нарушения работы синапса на стимуляционной ЭНМГ (изменение характера М-ответа) помогают верифицировать уровень поражения и причину двигательных нарушений. Данные клинические и ЭНМГ-признаки отсутствуют у нашей пациентки, что позволяет исключить миастению и врожденные миастенические синдромы [26, 27].

Причинами развития двигательных нарушений с симптомами мышечной слабости могут быть первично-мышечная патология или собственно миопатии, при которых развивается функциональный и/или структурный дефект работы мышечного волокна, проявляющийся клиникой миопатического синдрома. Это очень обширная и гетерогенная по этиопатогенезу группа заболеваний. В зависимости от этиологии миопатии можно разделить на две основные группы — первичные и вторичные. Первичные миопатии — это генетически детерминированные заболевания с различным типом наследования. Различные генетические мутации в ядерном или митохондриальном геноме могут привести к дефектам работы различных структурных компонентов мышц — рецепторов, ферментов, ионных каналов, белков-переносчиков, структурных белков, нарушению синтеза или утилизации различных субстратов в клетке и т.д.

Поскольку у ребенка имели место системность и полиорганность поражения с вовлечением в патологический процесс наряду с мышечной системой еще и соматических органов (печень, сердце, центральная нервная система), прогрессирующее течение заболевания, это говорило в пользу наследственного характера патологии. Наряду с этим постепенное нарастание симптомов, отсутствие кризового течения болезни могли указывать на наличие у ребенка патологии из группы лизосомных болезней накопления, а именно болезни Помпе. Эта патология связана с дефицитом лизосомной кислой альфа-глюкозидазы и преимущественным накоплением гликогена в мышцах, сердце, печени, мозге.

Для инфантильной формы болезни Помпе, так же как и для младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, характерна генерализованная мышечная слабость, в том числе и дыхательной мускулатуры с развитием дыхательной недостаточности, в сочетании с кардиомиопатией, гепатомегалией, нейродегенерацией. Но необходимо подчеркнуть, что степень поражения сердца и печени при болезни Помпе должны быть значительно больше, нежели у нашей пациентки. Для болезни Помпе характерно развитие тяжелой гипертрофической кардиомиопатии с быстрым присоединением хронической сердечной недостаточности, более выраженной гепатомегалии, чего нет в представленном клиническом случае. Дополнительными признаками, опровергающими диагноз болезни Помпе, являются отсутствие макроголоссии и нормальные значения кислой альфа-глюкозидазы по данным ферментодиагностики.

Под вторичными миопатиями понимают страдание мышц как симптом, развившийся на фоне какого-либо первичного заболевания. В связи с этим вторичные миопатии делят на воспалительные, паранеопластические, лекарственно-индуцированные, эндокринные, метаболические. Примерами воспалительных миопатий могут быть поражения мышечной системы при болезнях соединительной ткани (дерматомиозит, полимиозит), при инфекционных заболеваниях (бактериальные, вирусные, паразитарные). Для воспалительных миопатий в клинике характерен болевой синдром, который отсутствует у нашей пациентки на протяжении всего периода наблюдения. Наряду с этим у ребенка отсутствуют характерные для болезней соединительной ткани клинические признаки (гелиотропная сыпь, симптом Готтрона, кальциноз, суставной синдром), воспалительные изменения со стороны крови, что позволяет исключить эту группу заболеваний. Отсутствие изменений в эпидемиологическом анамнезе, отсутствие клиники общинфекционного синдрома и воспалительных изменений в анализе крови, нормальные значения СРБ и прокальцитонина, а также отрицательные результаты обследований на группу оппортунистических и паразитарных инфекций позволяют исключить инфекционный генез миопатии.

Отсутствие объемных и очаговых изменений внутренних органов и головного мозга в сочетании с нормальными значениями АФП свидетельствуют об отсутствии паранеопластической природы мышечной слабости. Нормальные показатели гормонального статуса (гормоны щитовидной железы), отсутствие изменений на УЗИ щитовидной железы, внутренних органов исключают наличие гипо-, гиперфункции щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит как причину миопатии. По данным анамнеза у девочки также можно исключить лекарственно-индуцированные варианты миопатий.

Медицинские вмешательства

С учетом тяжести состояния, наличия выраженного миопатического синдрома, бульбарного и псевдобульбарного синдромов с момента поступления в стационар было начато кормление ребенка через назогастральный зонд адаптированной молочной смесью «Нутрилак» по 95 мл каждые 3 ч, 7 раз в сутки. Девочке проводился мониторинг жизненно-важных функций (ЧСС, ЧДД, сатурация кислорода), контроль учета питания, прибавок массы тела. С целью коррекции нутритивного статуса с первого дня госпитализации начата инфузионная терапия внутривенно капельно глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности и патологических потерь.

С первых дней госпитализации с гепатопротекторной целью вводилась урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк) в дозе 20 мг/кг/сут внутрь в 2 приема на протяжении всей госпитализации. С нейрометаболической целью начата терапия комплексным препаратом в виде смеси инозина, никотинамида, рибофлавина, янтарной кислоты (Цитофлавин) по 5,0 мл в/в капельно (1 мл/кг/сут) в течение 23 дней с последующим добавлением на 20-е сут госпитализации пиридоксина гидрохлорида 5% (витамин B₆) по 1,0 мл внутривенно струйно № 14.

После исключения нарушений окисления жирных кислот и обмена карнитина по данным ТМС для улучшения метаболизма и энергообеспечения тканей в лечение был введен левокарнитин (Элькар) в суточной дозе 100 мг/кг с 4-й нед госпитализации.

После установления диагноза ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с целью определения дальнейшей тактики ведения пациентки и получения разрешения на применение патогенетической терапии проведен телемедицинский консилиум с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Учитывая патогенез данного заболевания, для предотвращения истощения мтДНК, нормализации ее репликации, улучшения прогноза для жизни и здоровья ребенку была инициирована патогенетическая терапия в виде дотации специализированного пищевого продукта питания «Энергетический модуль «Тимидин» торговой марки «ОРФАНИК» и специализированного пищевого продукта питания «Энергетический модуль «Дезоксицитидин» торговой марки «ОРФАНИК». Данная терапия назначена по жизненным показаниям как безальтернативное лечение в данном клиническом случае.

Указанные специализированные продукты питания выпускаются российской компанией ООО «Промикс». Девочкой начат прием данных энергетических модулей на 38-й день от момента госпитализации с дозы «Тимидина» и «Дезоксицитидина» по 35 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы каждого пищевого продукта до 400 мг/кг/сут.

Динамика и исходы

На фоне коррекции объема кормления, проведения инфузионной, нейрометаболической терапии имелась некоторая положительная динамика в виде увеличения силы крика, появления кратковременной улыбки, тем не менее, выраженность двигательных нарушений оставалась прежней, сохранялись признаки цитолиза и рабдомиолиза. Через 2 нед после инициации терапии специализированными продуктами питания «Тимидин» и «Дезоксицитидин» 400 мг/кг/сут отмечено появление попыток сосать самостоятельно из бутылочки по 10–20 мл, уменьшились лабораторные признаки цитолиза и рабдомиолиза. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 5.

Для дальнейшего наблюдения и коррекции терапии ребенок в возрасте 9 мес переведен в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В дальнейшем на базе данного учреждения пациентка получала повторный курс лечения в возрасте 1 года 4 мес.

До 1 года 4 мес девочка вскармливалась через назогастральный зонд. На фоне сохраняющейся выраженной мышечной слабости имел место хронический аспирационный синдром. В возрасте 9 мес и 1 года 3 мес пациентка перенесла аспирационные пневмонии. При динамическом наблюдении по данным эзофагогастроуденографии диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В связи с наличием постоянной аспирации и высокого риска повторных аспирационных пневмоний было принято решение установить гастростому для антирефлюксной защиты. В возрасте 1 года 4 мес была проведена лапароскопическая пластика пищеводного отверстия диафрагмы с антирефлюксной защитой пищевода круглой связкой печени, выведена гастростома, прекращено зондовое питание.

На настоящий момент пациентке М. 1 год 6 мес. Состояние по заболеванию остается тяжелым, сохраняются выраженная диффузная мышечная гипотония, арефлексия, гиподинамия, гипомимия, клиника псевдобульбарного и бульбарного синдромов. Тем не менее,

Таблица 5. Динамика маркеров цитолиза и рабдомиолиза у пациентки М. на фоне патогенетической терапии

Table 5. Dynamics of cytolysis and rhabdomyolysis markers in patient M. against the background of pathogenetic therapy

Показатель	Максимальное значение	Значение через 2 нед терапии	Референсные значения
АСТ, Ед/л	428	123	0–48
АЛТ, Ед/л	246	100	0–39
КФК, Ед/л	4485	1113	0–270
КФК-МВ, Ед/л	375	170	0–25
ЛДГ, Ед/л	2742	1473	80–160
Миоглобин, мкг/л	1430	343	7–80
Тропонин, нг/л	401	271	0–20

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. AAT (АСТ) — aspartate aminotransferase; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; CP-MV (КФК-МВ) — creatine phosphokinase-MV; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

имеется тенденция к увеличению объема активных движений в конечностях, улучшился эмоциональный тонус, уменьшилась выраженность птоза век. Ребенок самостоятельно переворачивается со спины на бок, временно улыбается и гулит, реагирует на голос матери, при вертикализации в течение нескольких секунд удерживает голову, появились редкие спонтанные движения в руках и ногах. В положении на животе отмечаются элементы подъема плечевого пояса. Остальные возрастные навыки отсутствуют.

Девочке проводятся контроль сатурации кислорода, регулярная санация верхних дыхательных путей, ежедневная дыхательная гимнастика мешком Амбу, используется откашливатель. В динамике отмечено периодическое снижение сатурации кислорода до 92% во время сна, что требует регулярного использования аппарата неинвазивной вентиляции легких в ночное время.

В лечении ребенок продолжает получать дотацию специализированных пищевых продуктов питания — «Энергетического модуля «Тимидин» торговой марки «ОРФАНИК» в дозе 400 мг/кг/сут и «Энергетического модуля «Дезоксицитидин» торговой марки «ОРФАНИК» в той же дозе. На фоне диетотерапии сохраняются нормальные значения печеночных трансаминаз и мышечных ферментов.

Прогноз

Прогноз при младенческой форме ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у ребенка является неблагоприятным ввиду сохраняющегося высокого риска развития дыхательных нарушений и низкого реабилитационного потенциала в плане полного восстановления возрастных навыков. В связи с грубыми двигательными нарушениями пациентка имеет паллиативный статус. Тем не менее, применение специализированной диетотерапии с дотацией нуклеозидов позволило сохранить жизнь пациентке и стабилизировать показатели клеточного обмена.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки М. представлена на рис. 3.

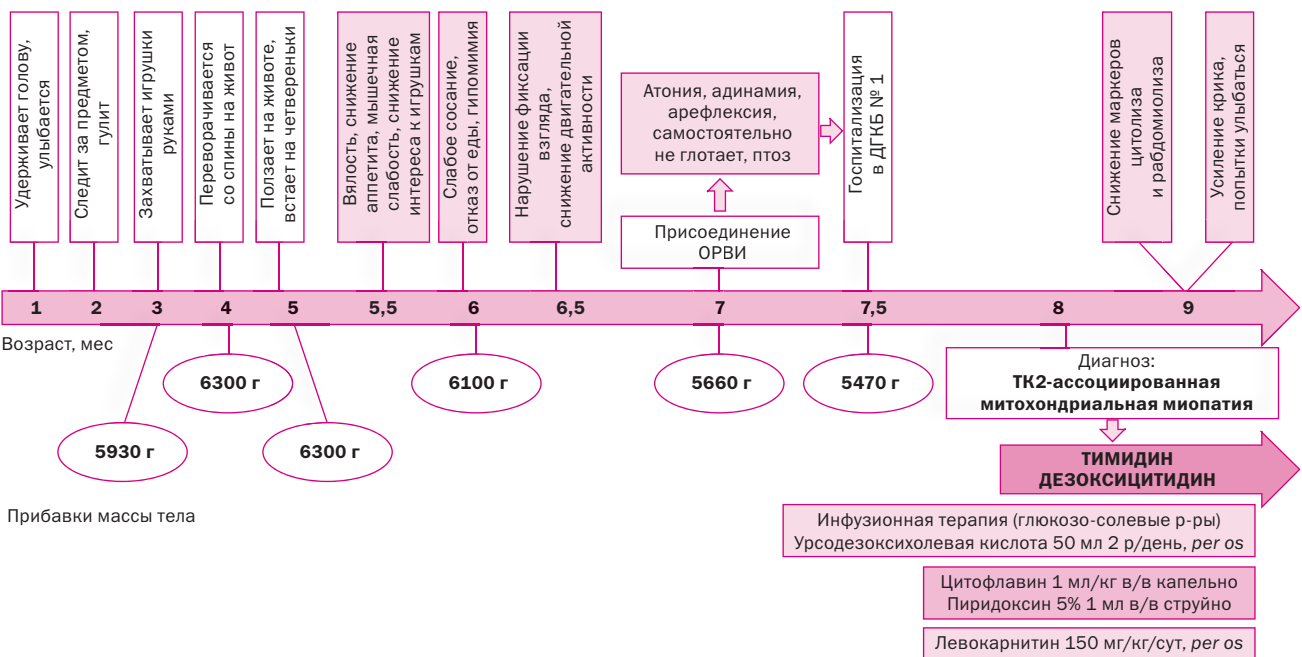


Рис. 3. Пациентка М.: хронология развития болезни
 Fig. 3. Patient M.: chronology of the disease development

Мнение пациента
 Неприменимо.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом случае представлена типичная картина младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, поскольку имеют место дебют заболевания в первые месяцы жизни пациентки с развитием тяжелого миопатического синдрома и вовлечением в патологический процесс печени, сердца, центральной нервной системы, быстрое прогрессирование симптоматики. Эти признаки согласуются со сведениями о данном заболевании, представленными в научной литературе [1–3, 7]. Диагноз ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии был верифицирован достаточно быстро — на 27-й день госпитализации ребенка.

При анализе литературы было найдено описание клинического случая пациентки 14 мес с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией, вызванной такой же мутацией в гене *TK2*, как и у представленной пациентки (*c.416C>T, p.(Ala139Val)*), но в гомозиготном состоянии [14]. Для этого ребенка характерным было повышение трансаминаз и КФК, которое было выявлено случайным образом при профилактическом обследовании. Изменения со стороны мышечной системы и соматических органов отсутствовали. Лишь к 3 годам ребенок испытывал некоторые трудности при ходьбе, к 4 годам развилась симметричная мышечная слабость. Однако авторы этой статьи указывают, что в литературе имеются сведения о «тяжелом» фенотипе у пациентов, имеющих ту же мутацию. Несомненно, требуется дальнейшее накопление научных данных о фенотипических проявлениях ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии и корреляции генотипа и фенотипа при данном заболевании [5]. Сведений об особенностях фенотипа при сочетании двух мутаций (*c.416C>T, p.(Ala139Val)* и *c.144_145del, p.(Lys50IlefsTer99)*) в компаунд-гетерозиготном варианте, как у нашей пациентки, мы не нашли.

Особенностью данного клинического случая явилось позднее поступление ребенка в стационар от момента появления первых симптомов ТК2-ассоциированной

митохондриальной миопатии. Заболевание дебютировало с нарушения вскармливания, снижения аппетита, избирательности в еде. Данные симптомы являются неспецифическими и могут встречаться при большом числе заболеваний нервной, мышечной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, наследственной обменной патологии. Только тщательный сбор анамнеза, анализ характера вскармливания, сроков, времени, кратности введения прикормов, оценка реакций ребенка на тот или иной продукт помогут врачу дифференцировать функциональные нарушения от органических и распознать орфанную патологию. «Красными флагами» для педиатра должны быть прогрессирующий характер нарушений вскармливания, присоединение нарушений глотания, потеря массы тела, формирование задержки физического развития, а также сочетание этих симптомов с отклонениями в нервно-психическом развитии. К сожалению, на данном этапе орфанное заболевание распознается далеко не всегда.

Клиническим признаком орфанной митохондриальной патологии может быть синдром «вялого ребенка» (floppy infant syndrome). Это симптомокомплекс, характеризующийся диффузной мышечной гипотонией вплоть до атонии, развивающейся постепенно или имеющейся с рождения. Синдром «вялого ребенка» может быть проявлением нескольких десятков различных болезней, в том числе и наследственных, имеющих преимущественно неблагоприятный прогноз [28]. Значимым для педиатра является выявление патологических поз и особенностей двигательной активности ребенка, говорящих о мышечной гипотонии.

Клинически синдром «вялого ребенка» проявляется ригидностью и гипермобильностью в суставах, позой «лягушки», когда ноги широко разведены и согнуты в суставах, а стопы развернуты друг к другу подошвенной стороной. Признаками мышечной гипотонии являются невозможность ребенка группироваться при тракции за руки либо свисание конечностей и головы при поддержке ребенка за туловище лицом вниз (проба на вентральную поддержку), провисание ребенка при взятии под плечи и ряд других.

Очень важна оценка сопутствующих гипотонии симптомов и их динамики. Неблагоприятными симптомами, говорящими о возможном дебюте наследственной патологии, являются прогрессирование мышечной гипотонии, сочетание синдрома «вялого ребенка» с задержкой психомоторного развития, изменением сухожильных рефлексов, органомегалией, особенностями фенотипа. В представленном клиническом случае имела место постепенная утрата возрастных двигательных и психических навыков по мере нарастания мышечной гипотонии, что требовало незамедлительной госпитализации в стационар на более ранней стадии развития заболевания.

Степень эффективности терапии дезоксинуклеозидами, несомненно, зависит от формы заболевания и времени начала диетотерапии. Отсроченное назначение патогенетической терапии ухудшает прогноз болезни.

На настоящий момент требуется продолжение динамического наблюдения за ребенком с оценкой степени выраженности патологических изменений со стороны органов-мишеней, с проведением МРТ головного мозга, ЭЭГ, УЗИ сердца и ЭКГ, контролем печеночных и мышечных ферментов. Поскольку при младенческой форме ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии возможно вовлечение периферических нервов, необходимо повторное проведение ЭНМГ с целью исключения развития полинейропатии.

Необходимо также упомянуть о проблеме обеспечения специализированными продуктами питания «Тимидин» и «Дезоксицитидин» больных с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией. Данное заболевание пока не входит список орфанной патологии, обеспечиваемой бесплатными медикаментами и специализированными продуктами питания. Таким пациентам требуется поиск спонсорских средств для продолжения патогенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует типичное течение младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии. Пациентка имеет «тяжелый» фенотип заболевания с формированием паллиативного статуса через 4 мес от момента дебюта. Ребенку требуется пожизненное применение патогенетической терапии дезоксинуклеозидами. Осведомленность педиатров о ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии позволит своевременно выявлять пациентов с этим потенциально курабельным состоянием, поможет расширить знания об этой патологии и совершенствовать методы ее терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, результатов обследования и лечения пациента (дата подписания: 09.04.2024).

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 09.04.2024).

INFORMED CONSENT

A written informed voluntary consent was received from the patient's parent to publish the description of the case report, the results of the examination and treatment of the patient (date of signing: 04.09.2024).

A written informed voluntary consent has been received from the patient's parent to publish his images in a medical journal, including its electronic version (date of signature: 04.09.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность за помощь в ведении и обследовании пациентки заведующей педиатрическим отделением ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода Л.А. Бакуновой, заведующей медико-генетической консультацией ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» г. Нижнего Новгорода Х.Ф. Аксяновой.

Авторы выражают признательность за помощь в верификации диагноза пациентки сотрудникам лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» и лично Ю.С. Иткис и заведующей лабораторией Е.Ю. Захаровой.

Авторы выражают признательность за консультативную помощь при ведении пациентки заведующей отделением медицинской генетики РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России врачу-неврологу С.В. Михайловой, врачу-неврологу ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Е.А. Мамаевой, а также сотрудникам ООО «Промикс», Россия, за предоставление ребенку возможности патогенетической терапии.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors of the article would like to thank Larisa A. Bakunova, Head of the pediatric Department at Nizhny

Novgorod Children's Municipal Clinical Hospital № 1, and Hasyanya F. Aksyanova, head of the medical and Genetic consultation at Nizhny Novgorod Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, for their help in managing and examining the patient.

The authors would like to thank the staff of the Selective screening Laboratory of the N.P. Bochkov Moscow State Medical University and personally Yuliya S. Itkis and the head of the laboratory, Ekaterina Y. Zakharova, for their help in verifying the patient's diagnosis.

The authors would like to thank neurologist Svetlana V. Mikhailova, Head of the Department of Medical Genetics at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, neurologist Ekaterina A. Mamayeva, neurologist at the V.A. Almazov National Research Medical Center, as well as employees of Promix LLC, Russia, for their advisory assistance in managing the patient. providing the child with pathogenetic therapy opportunities.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.А. Рагимова — сбор и анализ материала, написание текста.

Д.А. Сухоручкин — сбор и анализ материала, написание текста.

А.Ю. Шуткова — сбор и анализ материала, написание текста, его редактирование.

Е.В. Туш — написание текста, его редактирование.

Е.Е. Яцышина — написание текста, его редактирование.

М.А. Суслова — написание текста, его редактирование.

О.В. Халецкая — руководство написанием статьи, редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Svetlana A. Ragimova — collecting and analyzing the material, writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мамаева Е.А., Артамонова И.Н., Петрова Н.А. и др. Клинический случай инфантильной формы ТК2-ассоциированной миопатии, успехи терапии нуклеозидами // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2024. — Т. 4. — № 4. — С. 313–318. — doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318> [Mamaeva EA, Artamonova IN, Petrova NA, et al. Clinical case of infantile form of TK2 associated myopathy, success of nucleoside therapy. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2024;4(4):313–318. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318>]
2. Цыганкова П.Г., Кистол Д.В., Чаусова П.А., Захарова Е.Ю. Митохондриальная миопатия вследствие недостаточности тимидинкиназы 2 (ТК2). Результаты селективного скрининга // *Медицинская генетика*. — 2024. — Т. 23. — № 6. — С. 29–34. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.06.29-34> [Tsygankova PG, Kistol DV, Chausova PA, Zakharova EY. Mitochondrial myopathy due to thymidine kinase 2 deficiency (TK2). Diagnosis and the results of selective screening. *Medical Genetics*. 2024;23(6):29–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.06.29-34>]
3. Berardo A., Dominguez-Gonzalez C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. *J Neuromuscul Dis*. 2022;9(2):225–235. doi: <https://doi.org/10.3233/JND-210786>
4. Saada A, Shaag A, Mandel H, et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet*. 2001;29(3):342–344. doi: <https://doi.org/10.1038/ng751>
5. Ceballos F, Serrano-Lorenzo P, Bermejo-Guerrero L, et al. Clinical and Genetic Analysis of Patients With TK2 Deficiency. *Neurol Genet*. 2024;10(2):e200138. doi: <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000000200138>
6. Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Моллаева К.Ю. и др. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии

Danila A. Sukhoruchkin — collecting and analyzing the material, writing.

Alla Yu. Shutkova — collecting and analyzing the material, writing, editing.

Elena V. Tush — writing, editing.

Elena E. Yacishina — writing, editing.

Marina A. Suslova — writing, editing.

Olga V. Khaletskaya — article writing guidance, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

С.А. Рагимова

<https://orcid.org/0009-0006-7905-4301>

Д.А. Сухоручкин

<https://orcid.org/0009-0001-6023-5309>

А.Ю. Шуткова

<https://orcid.org/0000-0003-4953-4073>

Е.В. Туш

<https://orcid.org/0000-0002-5961-9794>

Е.Е. Яцышина

<https://orcid.org/0000-0003-0816-4248>

М.А. Суслова

<https://orcid.org/0000-0003-4983-8237>

О.В. Халецкая

<https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

- с мутациями в гене ТК2 с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России // *Нервно-мышечные болезни*. — 2019. — Т. 9. — № 3. — С. 67–76. — doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-3-57-76> [Kurbatov SA, Tsygankova PG, Molewa KY, et al. Infantile and early childhood onset of mitochondrial myopathy due to mutations in the TK2 gene with a phenotype of spinal muscular atrophy 5q: the first cases in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2019;9(3):67–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-3-57-76>]
7. Wang J, Kim E, Dai H, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidinekinase 2-related mtDNA maintenance defect. *Mol Genet Metab*. 2018;124(2):124–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.04.012>
8. Domínguez-González C, Hernández-Laín A, Rivas E, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1071-z>
9. Mancuso M, Filosto M, Bonilla E, et al. Mitochondrial Myopathy of Childhood Associated With Mitochondrial DNA Depletion and a Homozygous Mutation (T77M) in the TK2 Gene. *Arch Neurol*. 2003;60(7):1007–1009. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.1007>
10. #609560. Mitochondrial DNA depletion syndrome 2 (myopathic type); MTDP2. In: *OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man*. Available online: <https://omim.org/entry/609560>. Accessed on April, 26 20025.
11. Jou C, Nascimento A, Códina A, et al. Pathological Features in Paediatric Patients with TK2 Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11002. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911002>
12. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet*. 2018;55(8):515–521. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105012>

13. Manini A, Meneri M, Rodolico C, et al. Case Report: Thymidine Kinase 2(TK2) Deficiency: A Novel Mutation Associated With Childhood-Onset Mitochondrial Myopathy and Atypical Progression. *Front Neurol.* 2022;13:857279. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.857279>
14. Papadimas GK, Vargiami E, Dragoumi P, et al. Mild myopathic phenotype in a patient with homozygous c.416C > T mutation in TK2 gene. *Acta Myol.* 2020;39(2):94–97. doi: <https://doi.org/10.36185-2532-1900-012>
15. Akman HO, Dorado B, López LC, et al. Thymidine kinase 2 (H126N) knockin mice show the essential role of balanced deoxynucleotide pools for mitochondrial DNA maintenance. *Hum Mol Genet.* 2008;17(16):2433–2440. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn143>
16. Zhou X, Solaroli N, Bjerke M, et al. Progressive loss of mitochondrial DNA in thymidine kinase 2-deficient mice. *Hum Mol Genet.* 2008;17(15):2329–2335. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn133>
17. Garone C, Garcia-Diaz B, Emmanuele V, et al. Deoxypyrimidine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency. *EMBO Mol Med.* 2014;6(8):1016–1027. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201404092>
18. Dorado B, Area E, Akman HO, Hirano M. Onset and organ specificity of Tk2 deficiency depends on Tk1 down-regulation and transcriptional compensation. *Hum Mol Genet.* 2011;20(1):155–164. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq453>
19. Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. *EBioMedicine.* 2019;46:356–367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.037>
20. Blázquez-Bermejo C, Molina-Granada D, Vila-Julià F, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. *EBioMedicine.* 2019;46:342–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.042>
21. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. *Ann Neurol.* 2019;86(2):293–303. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25506>
22. Lopez-Gomez C, Sanchez-Quintero MJ, Lee EJ, et al. Synergistic Deoxynucleoside and Gene Therapies for Thymidine Kinase 2 Deficiency. *Ann Neurol.* 2021;90(4):640–652. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26185>
23. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов, Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи, Ассоциация медицинских генетиков, Российская Ассоциация педиатрических центров. — Минздрав России; 2023. — 118 с. [*Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q*: Clinical guidelines. All-Russian Society of Neurologists, Association of Professional Participants in Hospice Care, Association of Medical Geneticists, Russian Association of Pediatric Centers. Ministry of Health of Russia; 2023. 118 p. (In Russ).]
24. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma). *Cureus.* 2023;15(3):e36197. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.36197>
25. Петрухин А.С. Неврология детского возраста: учебник. — М.: Медицина; 2004. — 784 с. [Petrukhin AS. *Nevrologiya detskogo vozrasta*: Textbook. Moscow: Meditsina; 2004. 784 p. (In Russ).]
26. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):57. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1025-5>
27. Иванисова А.В., Заболотских Н.В., Хатхе Ю.А. и др. Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах // Кубанский научный медицинский вестник. — 2018. — Т. 25. — № 1. — С. 155–162. — doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-155-162> [Ivanisova AV, Zabolotskikh NV, Khatkhe YuA, et al. Diagnostic possibilities of researching the state of neuromuscular transmission in patients with myasthenia and myasthenic syndromes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018;25(1):155–162. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-155-162>]
28. Прыгунова Т.М., Радаева Т.М., Степанова Е.Ю. и др. Синдром «вялого ребенка»: значимость для дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ и дегенеративных поражений нервной системы // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14. — № 5. — С. 586–590. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1444> [Prygunova TM, Stepanova EYu, et al. Floppy Infant Syndrome: the Importance for the Differential Diagnosis of Hereditary Metabolic Diseases, and Degenerative Diseases of the Nervous System. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2015;14(5):586–590. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1444>]

Статья поступила: 09.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

The article was submitted 09.02.2025, accepted for publication 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шуткова Алла Юрьевна, к.м.н. [*Alla Yu. Shutkova*, MD, PhD]; **адрес:** 603024, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [**address:** 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (831) 465-66-72; **e-mail:** a_shutkova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1172-6732

Рагимова Светлана Анатольевна, студентка [*Svetlana A. Ragimova*, student]; **e-mail:** ragimovasvetlana.24@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4554-2780

Сухоручкин Данила Алексеевич, студент [*Danila A. Sukhoruchkin*, student]; **e-mail:** danielsukhoruchkin@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1438-8900

Туш Елена Валерьевна, к.м.н. [*Elena V. Tush*, MD, PhD]; **e-mail:** ltush@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4655-6099

Яцышина Елена Евгеньевна, к.м.н. [*Elena E. Yacishina*, MD, PhD]; **e-mail:** eeya16@list.ru

Суслова Марина Александровна, к.м.н. [*Marina A. Suslova*, MD, PhD]; **e-mail:** suslova37@mail.ru

Халецкая Ольга Владимировна, д.м.н., профессор [*Olga V. Khaletskaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ovh14@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9342-9261