

Случай спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией

Ю.Э. Пушкарева, И.А. Федоров

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Цель статьи: рассмотрение клинических особенностей течения спинальной мышечной атрофии (СМА) I типа в сочетании с врожденной цитомегаловирусной инфекцией у новорожденного мальчика.

Основные положения. Описан клинический случай сочетания СМА I типа (болезни Верднига — Гофмана) и врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденного ребенка. Тщательный анализ анамнеза и клинической симптоматики, а также проведенный диагностический поиск позволили своевременно поставить точный диагноз.

Заключение. Своевременная постановка клинического диагноза СМА дала возможность клиницистам правильно трактовать неврологическую симптоматику у больного с врожденной цитомегаловирусной инфекцией.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, внутриутробная инфекция, цитомегаловирус, новорожденный.

Для цитирования: Пушкарева Ю.Э., Федоров И.А. Случай спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 35–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-35-37

A Case of Spinal Muscular Atrophy, Type I, in Combination with Antenatal Cytomegalovirus Infection

Yu.E. Pushkareva, I.A. Fedorov

South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

Article Objective: to analyse clinical features of the progression of spinal muscular atrophy, type I (SMA-I), in combination with antenatal cytomegalovirus infection in a newborn boy.

Key Points. A case of SMA-I (Werdnig-Hoffmann disease) in combination with antenatal cytomegalovirus infection in a newborn is described. Thorough analysis of medical history and clinical symptoms as well as differential diagnosis allowed making a precise diagnosis.

Conclusion. Timely clinical diagnosis of SMA made it possible for clinicians to correctly interpret the neurological symptoms in the baby with antenatal cytomegalovirus infection.

Keywords: spinal muscular atrophy, antenatal infection, cytomegalovirus, newborn.

For reference: Pushkareva Yu.E., Fedorov I.A. A Case of Spinal Muscular Atrophy, Type I, in Combination with Antenatal Cytomegalovirus Infection. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 35–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-35-37

Проблема орфанных заболеваний в последние годы вызывает большой интерес у практических врачей, поскольку, при своей редкости, они имеют огромное значение для конкретного пациента и всей его семьи. Мы продолжаем серию статей, посвященных редким заболеваниям, которые манифестировали в период новорожденности и потребовали совместных усилий неонатологов и врачей других специальностей для проведения своевременной диагностики, в том числе с применением молекулярно-генетических методов [1, 2]. В настоящей статье представлено описание клинического случая спинальной мышечной атрофии (СМА) I типа у новорожденного ребенка.

СМА — группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, в основе которых лежит первичное поражение двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и ядер мозгового ствола в виде их прогрессирующей дегенерации и гибели. В зависимости от возраста манифестации выделяют пять типов заболеваний. СМА I типа, или острая злокачественная инфантильная спинальная амиотрофия Верднига — Гофмана, описанная G. Werdnig и J. Hoffmann еще в XIX в., —

это наиболее тяжелая и распространенная форма СМА [3, 4]. Она встречается с частотой от 1 : 10 000 до 1 : 6000 новорожденных [4] и характеризуется ранним началом (в возрасте до 6 месяцев) и смертью от дыхательной недостаточности до достижения двухлетнего возраста [3]. Генетическая основа заболевания — мутация и/или делеция в гене *SMN1* (ген фактора выживания мотонейрона 1), расположенном на длинном плече 5-й хромосомы. Диагноз СМА можно подтвердить путем обнаружения делеции 7-го и/или 8-го экзона гена *SMN1* в гомозиготном состоянии [5].

Цель статьи: рассмотрение клинических особенностей течения спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с врожденной цитомегаловирусной инфекцией у новорожденного мальчика.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Особенностью описываемого случая является чрезвычайно отягощенный инфекционный анамнез, который направлял диагностическую мысль в русло поиска инфекционного процесса, указывая на то, что в основе имеющейся

Пушкарева Юлия Эдуардовна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: upush@mail.ru

Федоров Игорь Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. E-mail: ifedorov@mail.ru



неврологической симптоматики может лежать инфекция нервной системы.

Мальчик С., поступил в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей городской клинической больницы № 1 г. Челябинска (*далее — отделение патологии новорожденных*) в возрасте 18 суток по поводу гнойного отделяемого из пупочной ранки и вялости.

Из анамнеза известно, что мальчик от второй беременности (первая закончилась регрессом на сроке 8 недель), протекавшей на фоне носительства IgG к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа и цитомегаловирусу (с нарастанием титра в 12 недель, по поводу чего женщина получила курс интерферона альфа-2b), обострения хронической герпетической инфекции 1-го типа в 35–36 недель. Роды в 39–40 недель, самостоятельные. При рождении вес — 3690 г, рост — 54 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Закричал сразу, к груди был приложен в родзале. Группы крови матери и ребенка — 0(I), резус-положительная.

С 3-х суток жизни отмечалось появление желтушного синдрома, максимальные цифры общего билирубина на 4-е сутки жизни составили 330 мкмоль/л за счет непрямой фракции. В роддоме мальчик получал фототерапию, находился на грудном вскармливании. На 6-е сутки жизни концентрация общего билирубина снизилась до 194 мкмоль/л, ребенок был выписан домой. Масса тела при выписке — 3640 г.

После выписки из роддома состояние ребенка было удовлетворительным, у матери жалобы отсутствовали, хотя ретроспективно она отмечала, что мальчик всегда был вялым и гиподинамичным, много спал. После 14 суток жизни мать стало беспокоить появление отделяемого из пупка, что заставило ее обратиться к участковому педиатру. Ребенка направили к хирургу, было проведено дренирование пупочной ранки, после чего мальчик поступил в отделение патологии новорожденных для лечения омфалита.

При поступлении в отделение: состояние ребенка средней тяжести за счет неврологического статуса, сознание ясное. Двигательная активность была сниженной, движения отмечались только в дистальных отделах конечностей, обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония и тихий, неохотный крик. Из физиологических рефлексов вызывались некоторые рефлексы орального автоматизма (поисковый, хоботковый, сосательный) и слабый рефлекс Робинсона, остальные рефлексы отсутствовали. Отмечалась субиктеричность склер и кожи до 2-й степени по Крамеру. Большой родничок имел размеры 1 × 1 см и не был напряжен. Печень до 1,5 см выступала из-под реберной дуги, пальпировался край селезенки. В пупочной ранке был установлен дренаж, отмечались умеренная гиперемия и отечность тканей пупочного кольца, пупочные сосуды не пальпировались.

Со слов матери, у ее сестры, которая проживала с ними в одной квартире и была в постоянном контакте с ребенком, в течение последних 2 недель наблюдалось обострение герпетической инфекции 1-го типа.

Учитывая явления омфалита, а также неврологический статус ребенка и данные анамнеза (высокий риск инфицирования вирусом простого герпеса), мальчику назначили следующее лечение: цефотаксим внутримышечно, интерферон альфа-2b (свечи), ацикловир внутривенно, местная обработка пупочной ранки.

При проведении обследования со стороны общих анализов крови и мочи патологических изменений не отмечалось, биохимический анализ крови показал небольшое повышение показателей общего билирубина (до 68,6 мкмоль/л,

прямая фракция — 7,5 мкмоль/л) и щелочной фосфатазы (до 492 Ед/л). В бакпосеве из пупочной ранки отмечен золотистый стафилококк в диагностическом титре. При анализе крови методом ПЦР обнаружена ДНК цитомегаловируса; ДНК вируса простого герпеса не выявлена. Ребенку провели люмбальную пункцию: по данным клинического анализа ликвора, патологические изменения отсутствовали; исследование ликвора методом ПЦР на вирусы простого герпеса и цитомегаловирус дало отрицательные результаты. В анализах крови на иммуноглобулины классов М и G к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу были обнаружены только IgG с высокой авидностью (90% и 95% соответственно). Гистологическое исследование плаценты выявило признаки очагового лимфоцитарного хориодецидуита, острого лимфоцитарного базального децидуита.

На нейросонограмме у ребенка отмечалась венстрикулодилатация (высота тел боковых желудочков — 10 мм, поперечный размер 3-го желудочка — 8 мм). При УЗИ органов брюшной полости обнаруживалась умеренная спленомегалия. Ребенок был осмотрен неврологом, который рекомендовал проведение электромиографии. Стимуляционная электромиография выявила грубое аксональное диффузное поражение моторных волокон верхних и нижних конечностей при сохранном сенсорном ответе, признаки переднервового поражения.

Учитывая результаты проведенного обследования, ребенок был направлен на консультацию генетика, который рекомендовал проведение молекулярно-генетического обследования — поиск делеции в гене *SMN1* для исключения СМА. Семейный анамнез по наследственным (генетическим) заболеваниям, сопровождающимся мышечной слабостью, со слов матери ребенка и ближайших родственников, не был отягощен.

Мальчика осмотрел детский инфекционист, поставивший диагноз: *внутриутробная активная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная, острое течение, возможно, в сочетании с герпес-вирусной инфекцией*. К лечению был добавлен антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека (ребенок получил 5 введений через день). Результат контрольного анализа крови на цитомегаловирус методом ПЦР после лечения был отрицательным.

Через 2,5 недели после поступления ребенка в отделение пришел результат генетического исследования из Центра молекулярной генетики (г. Москва): «У пробанда зарегистрирована делеция экзонов 7–8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Диагноз спинальной мышечной атрофии подтвержден молекулярно-генетическими методами».

За время пребывания в отделении состояние ребенка улучшилось: явления омфалита купировались в течение 5 суток, исчезла желтуха, регрессировали симптомы активной цитомегаловирусной инфекции. Мальчик находился на грудном вскармливании, стабильно набирал вес (за 3 недели пребывания в отделении прибавил 820 г). К моменту выписки со стороны неврологического статуса какой-либо существенной динамики не отмечалось: сохранялись диффузная мышечная гипотония и гипорефлексия. Активные движения наблюдались только в дистальных отделах конечностей, пальцах рук и ног, шейном отделе позвоночника, при этом пассивные движения в конечностях присутствовали в полном объеме. Мальчик адекватно реагировал на осмотр, фиксировал взгляд, следил за предметом, улыбался, начал гулить. Обращало на себя внимание очень тихое, слабое чихание.

Ребенок был выписан из отделения в возрасте 1 месяца 7 дней с диагнозом: *внутриутробная цитомегаловирусная инфекция, активная, генерализованная, период реконвалесценции. Спинальная мышечная атрофия Вердника — Гофмана. Гнойный омфалит. Реципиент препаратов крови. Гармоничное физическое развитие, мезосоматотип. Группа здоровья V.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, на сегодняшний день не существует патогенетических методов лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), способных улучшить течение заболевания, хотя и проводятся многообещающие исследования с применением методов генной инженерии, направленные на «исправление» мутации гена *SMN1* [6, 7].

В приведенном клиническом случае имело место сочетание у одного больного двух конкурирующих диагнозов, несомненно, оказывавших влияние на клиническую симптомати-

ку. Наличие у новорожденного ребенка синдрома угнетения в неврологическом статусе, особенно на фоне отягощенного инфекционного анамнеза матери, наводило врачей на мысли о внутриутробной инфекции. Вместе с тем привлечение к диагностическому поиску узких специалистов, прежде всего невролога, которого насторожила выраженная мышечная гипотония, а также генетика, заподозрившего наличие СМА, оказало неоценимую помощь врачам-неонатологам в постановке точного диагноза. Проведение электромиографии и молекулярно-генетического исследования позволило диагностировать у больного СМА, несмотря на наличие у него внутриутробной цитомегаловирусной инфекции.

Своевременная диагностика редких болезней, в данном случае — СМА, имеет огромное значение для определения риска рождения больного ребенка и необходимости проведения пренатальной диагностики в конкретной семье в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкарева Ю.Э., Федоров И.А. Случай синдрома Блоха — Сульцбергера у новорожденного ребенка. *Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2017; 3(18; 1): 57–61. [Pushkareva Yu.E., Fedorov I.A. Sluchai sindroma Blokha — Sul'tsbergera u novorozhdennogo rebenka. *Vestn. sojeta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti.* 2017; 3(18; 1): 57–61. (in Russian)]
2. Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарева Ю.Э. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка. *Человек. Спорт. Медицина.* 2012; 42(301): 127–8. [Fedorov I.A., Stepanov O.G., Pushkareva Yu.E. Vrozhdenная al'veolyarno-kapillyarnaya displaziya legkikh u novorozhdennogo rebenka. *Chelovek. Sport. Meditsina.* 2012; 42(301): 127–8. (in Russian)]
3. Забненкова В.В. Значение определения числа копий генов локуса 5q13 в диагностике спинальных мышечных атрофий I–IV типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 24 с. [Zabnenkova V.V. Znachenie opredeleniya chisla kopii genov lokusa 5q13 v diagnostike spinal'nykh myshechnykh atrofiy I–IV tipa: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. 24 s. (in Russian)]
4. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни.* 2013; 3: 65–74. [Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya tipov I–IV: osobennosti molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2013; 3: 65–74. (in Russian)]
5. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. *Нервные болезни.* 2015; 3: 9–17. [Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Spinal'nye myshechnye atrofiy: ponyatie, differentsial'naya diagnostika, perspektivy lecheniya. *Nervnye bolezni.* 2015; 3: 9–17. (in Russian)]
6. Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Омеляненко А.А., Симонян В.А., Луцкий И.С. Спинальные мышечные атрофии и боковой амиотрофический склероз как проявление болезни двигательного нейрона у детей. *Международ. неврол. журн.* 2013; 6(60): 15–28. [Evtushenko S.K., Morozova T.M., Shestova E.P., Omelyanenko A.A., Simonyan V.A., Luckij I.S. Spinal'nye myshechnye atrofiy i bokovoi amiotroficheskii skleroz kak proyavlenie bolezni dvigatel'nogo neirona u detei. *Mezhdunar. неврол. zhurn.* 2013; 6(60): 15–28. (in Russian)]
7. Артемьева С.Б. Спинальная мышечная атрофия, профилактика и лечение осложнений, новые возможности патогенетического лечения. *Consilium Medicum. Прил.: Педиатрия.* 2010; 2: 24–8. [Artemeva S.B. Spinal'naya myshechnaya atrofiya, profilaktika i lechenie oslozhnenii, novye vozmozhnosti patogeneticheskogo lecheniya. *Consilium Medicum. Pril.: Pediatriya.* 2010; 2: 24–8. (in Russian)]