

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.74-009.54:616.127-053.71

## ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В СТРУКТУРЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ БЕККЕРА

**Афони́на Я. Г., Васи́чкина Е. С., Костарева А. А., Вершинина Т. Л.,  
Первунина Т. М., Алексеева Д. Ю.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

### **Контактная информация:**

Афони́на Яна Геннадьевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава  
России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: janeafo@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 05.02.2023  
и принята к печати 22.02.2023.

### **РЕЗЮМЕ**

В статье представлен случай клинического наблюдения ребенка с дилатационной кардиомиопатией (КМП) в структуре прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Беккера, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Отражены этиология, патогенез, клиника, диагностика, особенности дифференциальной диагностики и новые подходы к лечению прогрессирующих нейромышечных дистрофий, актуальных в детской кардиологической практике.

**Ключевые слова:** воспаление, дети, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости сердца, наследственные заболевания, нейромышечные заболевания.

*Для цитирования:* Афони́на Я.Г., Васи́чкина Е.С., Костарева А.А., Вершинина Т.Л., Первунина Т.М., Алексеева Д.Ю. Дилатационная кардиомиопатия в структуре прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(2):127-138. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-127-138.

## DILATED CARDIOMYOPATHY IN THE STRUCTURE OF BECKER'S PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY

**Afonina Y. G., Vasichkina E. S., Kostareva A. A., Vershinina T. L., Pervunina T. M., Alekseeva D. Yu.**

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Afonina Yana G.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: janeafo@yandex.ru

Received 05 February 2023; accepted  
22 February 2023.

### ABSTRACT

A case of clinical observation of a child having with) dilated cardiomyopathy in the structure of Becker's progressive muscular dystrophy, complicated by chronic heart failure of the second A degree, the second functional class. The etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, features of differential diagnostics and new approaches to the treatment of progressive neuromuscular dystrophies, which are relevant in pediatric cardiology practice, are reflected.

**Key words:** cardiomyopathy, children, hereditary diseases, inflammation, muscular degenerative diseases, rhythm and conduction disorders of the heart.

*For citation: Afonina YG, Vasichkina ES, Kostareva AA, Vershinina TL, Pervunina TM, Alekseeva DYU. Dilated cardiomyopathy in the structure of Becker's progressive muscular dystrophy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):127-138. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-127-138.*

**Список сокращений:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КСР — конечный систолический размер, КФК — креатинфосфокиназа общая, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НМЗ — нейромышечные заболевания, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПЖ — правый желудочек, ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧД — частота дыхания, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

## ВВЕДЕНИЕ

Нейромышечные заболевания (НМЗ) — клинически и генетически гетерогенная группа врожденных заболеваний, характеризующаяся прогрессирующей мышечной слабостью, дистрофией и атрофией мышечной ткани. На первом десятилетии жизни дебютирует большинство клинических форм ПМД и амиотрофий, имеющих прогрессирующее течение и на сегодняшний день неизлечимых. К 2001 году смертность от сердечно-сосудистых нарушений вышла на первое место при всех формах мышечных дистрофий [1]. Вместе с тем в последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении молекулярных механизмов наследственных нейромышечных заболеваний и их терапии с применением методов геномной инженерии. Для большинства описанных клинических форм нейромышечной патологии выявлены гены, патогенные варианты в которых ассоциированы с развитием заболевания. При этом в спектре нейромышечной патологии существует множество аллельных форм заболеваний, при которых мутации в одном и том же гене ассоциированы с различными клиническими формами нейромышечной патологии (врожденные миопатии, миодистрофии, полинейропатии). В то же время одна и та же клиническая форма заболевания, например, врожденные миопатии, может быть обусловлена патогенными вариантами целого

ряда генов [2, 3]. Так, многие из форм врожденных миопатий и миодистрофий имеют в качестве причин возникновения мутации в генах, описанных в связи с развитием различных форм кардиомиопатий — дилатационной, рестриктивной, аритмогенной и, реже, гипертрофической [4].

Проблема поражения сердечно-сосудистой системы при НМЗ актуальна, поскольку летальный исход многих из них обусловлен именно вовлечением сердца в патологический процесс. Сердечная мышца поражается первично вследствие дефицита того же белка, которого нет в скелетной мышце, поскольку структурная организация миоцитов и кардиомиоцитов во многом сходна. В настоящее время не вызывает сомнений, что большинство ПМД сопровождается развитием КМП, и нередко дебют миопатии начинается именно с кардиологических проявлений (например, с блокады ножек пучка Гиса по ЭКГ, с диастолической дисфункции миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)), в то время как симптомы поражения скелетных мышц могут быть маскированными [5, 6].

Несмотря на клиническую представленность и прогностическую значимость КМП у больных ПМД, поражение сердца долгое время оставалось «за кадром» проявлений миодистрофического синдрома. Только с восьмидесятых годов прошлого столетия исключение стала составлять ПМД Дюшенна, при которой раньше всего системно начали изучаться сердечно-сосудистые нарушения. Для дистрофинопатий Дюшенна и Беккера характерно развитие дилатационной КМП с ранней сердечной декомпенсацией, нарушениями ритма и ишемией миокарда со стенокардитическим синдромом (у 6 % и 8 % больных соответственно) [7–8].

Патогенез ПМД различен в зависимости от клинической формы и конкретного генетического дефекта. Каждая форма миодистрофии обусловлена отдельным точечным генетическим дефектом, нарушающим способность мышечных клеток синтезировать необходимые белки. Существенное значение в манифестации заболевания принадлежит острым и хроническим инфекциям, травмам, алиментарным дистрофиям, физическим перегрузкам и другим факторам внешней среды, которые могут являться триггерами для развития и прогрессирования наследственно детерминированного процесса. Точная нозологическая диагностика ПМД невозможна без использования современного арсенала молекулярно-генетических методов, методов иммунобиохимического, иммуногистохимического анализа и, в ряде случаев, электронной микроскопии. Однако, учитывая ограниченный доступ к проведению высокотехнологичного генетическо-

го скрининга, достоверная молекулярно-генетическая диагностика в ряде случаев все еще не представляется возможной. Поэтому для диагностики ранних проявлений прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий необходимо использование первичного алгоритма клинического обследования, включающего клинический осмотр, спектр лабораторных показателей (маркеры миоцитоллиза: креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа МВ (КФК МВ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), уровень тропонина), определение иммунного и тиреоидного статуса и показателей коагулограммы. Инструментальное обследование таких пациентов обязательно должно включать ЭКГ, ЭхоЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), рентгенографию грудной клетки с определением кардиоторакального индекса, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, электронейромиографию, позволяющую выявить «феномен положительных острых волн», магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) сердца, МРТ мышц, биопсию мышц (нервно-мышечного лоскута) с последующими световой и электронной микроскопиями, ультразвуковую доплерографию, дуплексное сканирование, денситометрию костей и исследование функции внешнего дыхания. Определение точного генетического дефекта, особенно при миодистрофиях Дюшенна, Беккера, Эмери-Дрейфуса, а также при миодистрофии Верднига-Гоффмана, является ключевым исследованием, так как именно при этих заболеваниях получены генно-терапевтические препараты или имеют место многообещающие данные об их разработке [9–12].

В качестве примера из клинической практики приводим случай динамического наблюдения в течение 1,5 лет за пациентом К. 12 лет с дилатационной КМП в структуре ПМД Беккера (замена в гене дистрофина R141 P (NM 004009:exon6:c.G422C, chrX-32834681, HG7)), осложненной хронической сердечной недостаточностью 2 А степени, II ФК. Сопутствующая патология представлена дисфункцией синусового узла, редкой желудочковой экстрасистолцией, хроническим тонзиллитом в стадии компенсации, дискинезией желчевыводящих путей.

**Клиническое наблюдение.** При первом обращении в отделение педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России пациент предъявлял жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенную утомляемость, миалгии, преимущественно в двуглавых мышцах плеча, икроножных и задней группы мышц бедра, возникающие, как правило, после физических нагрузок (ходьбы в умеренном темпе, подъ-

ема по лестнице). Наряду с этим — боли в левой половине грудной клетки колющего характера, чаще при глубоком дыхании, возникающие без четкой периодичности, вне связи с физическими, психоэмоциональными нагрузками, изменением положения тела в отсутствие иррадиации, которые купировались самостоятельно. Периодически отмечалась пастозность голеней в вечернее время в течение последних 6 месяцев. За 3 месяца до обращения в наш Центр появились ограничения объема движения и усиление болевого синдрома в левом коленном суставе, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, сохранение болевого синдрома в левой половине грудной клетки аналогичного характера.

Обращает на себя внимание, что ребенок предъявлял жалобы на миалгии в нижних конечностях, общую слабость и утомляемость с раннего возраста, однако родители расценивали это как особенности поведения и стремились приобщить мальчика к занятиям физической культурой и спортом.

Жалобы на ощущение перебоев в работе сердца, наличие синкопальных и пресинкопальных состояний, эпизоды лихорадки отрицает.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза первой и второй половины, неоднократных угроз прерывания. Наследственность, со слов, неотягощена. Родители вредные привычки отрицают. Профессиональных вредностей не зарегистрировано. Мать на внутриутробные инфекции не обследована. Роды первые, путем операции кесарева сечения, на 39/40 неделе, по выписным документам — без патологии. Закричал сразу, масса тела при рождении 3240 г, длина — 54 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Естественное вскармливание до 5 месяцев. Рос и развивался по возрасту. При анализе медицинской документации в возрасте 3 лет перенес ветряную оспу, в 6 лет — грыжесечение под наркозом, ОРВИ — 3–4 раза в год. Наблюдался отоларингологом по поводу хронического компенсированного тонзиллита; гастроэнтерологом — в связи с дискинезией желчевыводящих путей по смешанному типу. Физическое развитие среднее, гармоничное. Наличие судорог до настоящего времени мать пациента и сам ребенок отрицают. Семейный анамнез по наличию НМЗ неотягощен. Второй ребенок, девочка 6 лет, здорова.

**Анамнез заболевания.** В возрасте 10 лет при проведении диспансеризации в школе впервые направлен к кардиологу в связи с выявленной по ЭКГ неполной блокадой правой ножки пучка Гиса

(НБПНПГ), что на тот момент было расценено как вариант нормы. По результатам осмотра выслушан систолический шум сердца без экстракардиального проведения, незначительное увеличение печени (+ 1,0 см). ЭхоКГ — не проводилась.

По данным ЭКГ от ноября 2015 года (10,4 года) — сохранение НБПНПГ, обращало внимание появление глубокого зубца Q в I, aVL, aVR, V4-V6. По результатам ЭхоКГ — выраженная дилатация левого желудочка (ЛЖ) и резкое снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ — 60 мм (z-score 6.24), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ — 180 мл, ФВ ЛЖ — 40 % по Симпсону, зоны гипокинеза с дискинезом верхушки, митральная, трикуспидальная

регургитации 1 степени (табл. 1). Признаков гипертрофии миокарда не выявлено. Спустя 1 месяц госпитализирован в плановом порядке в отделение детской кардиоревматологии по месту жительства. При поступлении: отмечалось нарастание дилатации ЛЖ — КДР 62 мм, прогрессирующее снижение сократительной способности миокарда — ФВ ЛЖ 25 %; диффузный гипокинез стенок ЛЖ, повышение давления в легочной артерии до 32 мм рт. ст., митральная регургитация 1 степени (табл. 1). При проведении СМЭКГ: средняя ЧСС — 85 в минуту, максимальная ЧСС — 115 в минуту, минимальная ЧСС — 58 в минуту (в дневные часы) и соответственно 57, 81 и 50 в минуту в ночные часы. Эктопическая активность представлена 57 полиморфными

**Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей**

|                           | Догоспитальный этап   |                      | I госпитализация      |                        | Межгоспитальный период |                        |                        |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                           | Ноябрь 2015 г.        | Декабрь 2015 г.      | Май 2016 г.           | Июнь 2016 г.           | Март 2017 г.           | Июль 2017 г.           | Сентябрь 2017 г.       |
| КДР ЛЖ, мм                | 60<br>(Z-score 6.24)  | 62<br>(Z-score 6.99) | 59,2<br>(Z-score 5)   | 58,1<br>(Z-score 4.65) | 60,9<br>(Z-score 5.36) | 61,5<br>(Z-score 5.49) | 59,6<br>(Z-score 4.7)  |
| КДО ЛЖ, мл                | 180<br>(Z-score 4.34) |                      | 175<br>(Z-score 3.88) | 167<br>(Z-score 3.66)  | 186<br>(Z-score 3.98)  | 190<br>(Z-score 3.81)  | 177<br>(Z-score 3.36)  |
| ФВ (Т)                    |                       |                      | 30 %                  | 38 %                   | 32,3 %                 | 33,7 %                 | 27 %                   |
| ФВ (S)                    | 40 %                  | 25 %                 | 27 %                  | 35 %                   | 30 %                   | 36 %                   | 30 %                   |
| МЖП, мм                   |                       |                      | 7,3<br>(Z-score 0.17) | 6,3<br>(Z-score -1.07) | 6<br>(Z-score -1.55)   | 8<br>(Z-score 0.66)    | 7,3<br>(Z-score -0.21) |
| ЗСЛЖ, мм                  |                       |                      | 8<br>(Z-score -1.47)  | 9<br>(Z-score -2.85)   | 7,5<br>(Z-score 0.59)  | 7,2<br>(Z-score -0.01) | 7,7<br>(Z-score -0.58) |
| ЛП, мм                    |                       |                      | 37 x 40               | 33 x 37                | 31,8x<br>36,7          | 37,9x<br>44,6          | 44 x 46                |
| TAPSE, мм                 |                       |                      |                       |                        | 11<br>(-6.35)          | 14<br>(-4.62)          | 9<br>(-7.03)           |
| МК рег.                   | 1 ст                  | 1 ст                 | 1 ст                  | 1 ст                   | 1 ст                   | 1 ст                   | 1 ст                   |
| ТК рег.                   | 1 ст                  |                      | 1 ст                  | 1 ст                   | 1 ст                   | 1 ст                   | 1 ст                   |
| Давление в ЛА, мм рт. ст. |                       | 32                   | 25                    | 24                     | 24                     | 25                     | 26                     |

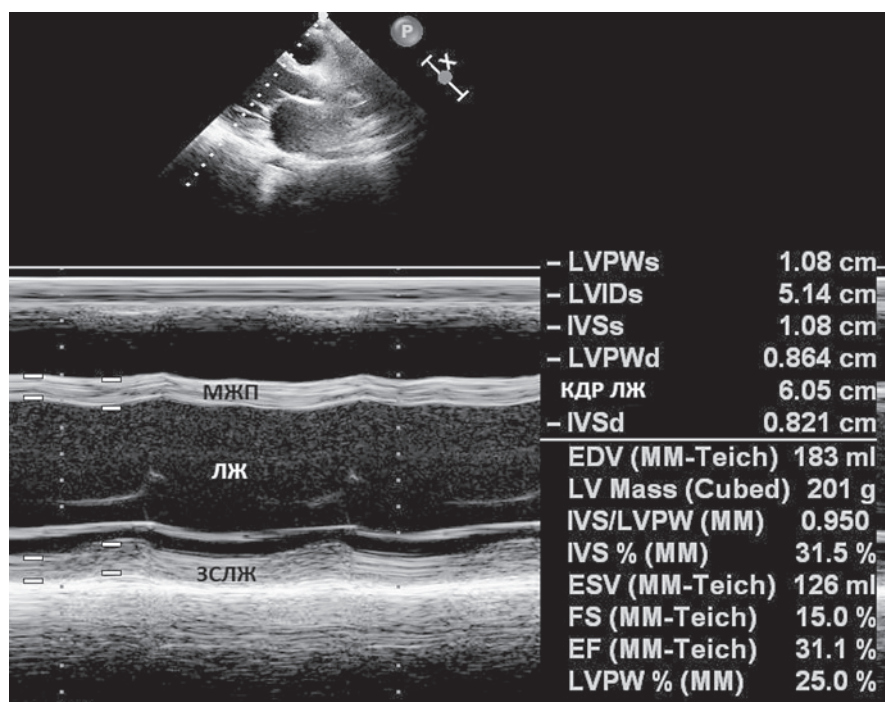
Примечания: КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВ (Т) — фракция выброса по Тейхольц; ФВ (S) — фракция выброса по Симпсону; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ЛП — левое предсердие; TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; МК рег. — регургитация митрального клапана; ТК рег. — регургитация трикуспидального клапана; ЛА — легочная артерия.

желудочковыми экстрасистолами. По месту жительства был установлен диагноз: дилатационная КМП, ХСН 2А II ФК. Назначена терапия селективными бета-блокаторами (бисопролол в суточной дозе 2,5 мг/сутки постоянно), ингибиторами АПФ (эналаприл в суточной дозе 5 мг/сутки постоянно).

Впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ» им. В. А. Алмазова Минздрава России в возрасте 11 лет. На основании жалоб, анамнестических данных, результатов клинко-лабораторных и инструментальных исследований состояние было расценено как КМП дилатационного фенотипа, причиной которой, кроме генетической, мог быть воспалительный процесс в миокарде. Кроме того, с учетом пола и раннего дебюта заболевания, а также характерных жалоб на утомляемость и мышечную слабость в дифференциальный ряд были включены НМЗ. По результатам проведенных обследований: в клиническом анализе крови — без патологии. При оценке биохимических показателей крови обращало внимание наличие выраженного повышения кардиоспецифических ферментов при неоднократно проводимом динамическом контроле (лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 704 → 802 → 747 Ед/л при норме до 220 Ед/л; креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) до 194,9 → 340,9 → 377,9 → 115,5 Ед/л при норме до 24 Ед/л; тропонина I до 0,0750 → 0,0657

нг/мл при норме до 0,0340 нг/мл), а также значительное повышение миогенных маркеров — общей КФК до 4 267 → 13 882 Ед/л при норме до 200 Ед/л (табл. 2). Тесты стрептококковой серологии отрицательные. Показатели тиреоидного статуса — без патологии. При исследовании крови методом ПЦР на вирусы Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа получены отрицательные результаты. По данным иммунограммы обращало внимание повышение уровня CD45+лимфоцитов до 2 739 кл/мкл с нарастанием до 2 819 кл/мкл при контроле в динамике. Остальные показатели иммунограммы, включая уровни иммуноглобулинов G, M и A, комплемента, оставались в пределах нормы. По данным ЭхоКГ — сохранялась выраженная дилатация левых камер сердца (КДР ЛЖ 60 мм, левое предсердие — 37 x 40 мм); сократительная способность ЛЖ резко снижена (ФВ по Симпсону 27 %, по Тейхольцу — 31 %) (рис. 1, табл. 1). Данных за врожденный порок сердца не получено. Признаков гипертрофии миокарда не выявлено.

По данным СМЭКГ, средняя ЧСС — 70 в минуту, максимальная ЧСС — 106 в минуту, минимальная ЧСС — 48 в минуту в дневные часы и 53, 106 и 47 в минуту в ночные часы соответственно, пауз — 85, длительностью от 1 504 до 1 760 мс за счет синусовой аритмии. Эктопическая активность



**Рис. 1. Результаты эхокардиографии (парастернальная позиция по длинной оси): М-режим, снижение сократительной способности ЛЖ, дилатация полости левого желудочка)**

представлена 54 одиночными желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ). На рентгенограмме грудной клетки — без инфильтративных изменений. По результатам УЗИ брюшной полости данных за гепатоспленомегалию не получено. С учетом полученных данных, были определены показания к проведению МРТ сердца и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). По результатам МСКТ данных за наличие воспаления не получено, выявлена дилатация ЛЖ (рис. 2).

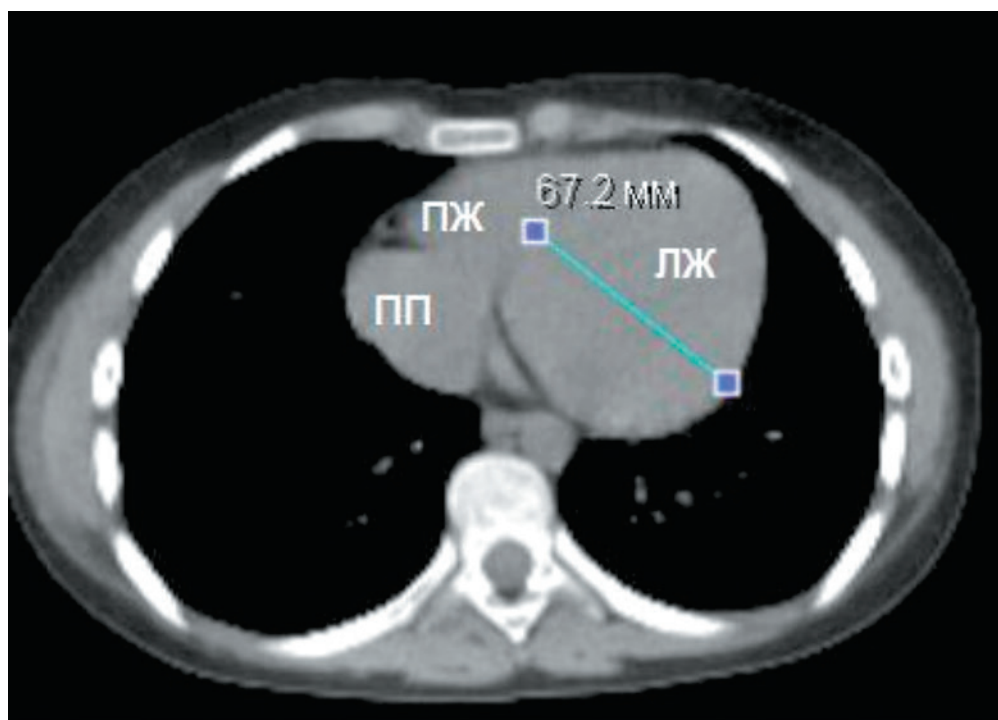
При проведении МРТ с внутривенным контрастированием дилатация ЛЖ (КДР ЛЖ — 55 мм, конечный систолический размер (КСР ЛЖ) — 48 мм), выраженное снижение сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ — 27 %, ФВ правого желудочка (ПЖ) — 35 %).

Принимая во внимание резко высокие показатели кардиоспецифических и мышечных ферментов, в том числе КФК, результаты ПЭТ и МРТ сердца, ребенку выполнена электронейромиография, по результатам которой убедительных данных за полинейропатию получено не было, однако был зарегистрирован мышечный паттерн. По данным МРТ мягких тканей голени, бедра у ребенка также нельзя было исключить наличие мышечной дистрофии (снижение толщины диаметра мышц бедер, голени, стопы, умеренная и выраженная дегенерация вышеперечисленных мышечных групп). С целью верификации НМЗ, ассоциированного с поражен-

ем сердечно-сосудистой системы, было проведено генетическое исследование, по получении результатов которого запланирована биопсия скелетных мышц. На данном этапе ребенок был выписан под наблюдение кардиолога и невролога по месту жительства, на фоне поликомпонентной терапии сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ, спиронолактон, мочегонные и бета-блокаторы).

Через 3 месяца после выписки, при обследовании по месту жительства, на фоне проводимой терапии отмечал субъективное улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение эпизодов и интенсивности миалгий. По результатам биохимических показателей в динамике — повышение АЛТ до 92,0 Ед/л при норме до 55 Ед/л; АСТ до 97,0 Ед/л при норме до 34,0 Ед/л (при отрицательных результатах исследования крови на HBS Ag, HCV). Наряду с этим отмечалось динамическое снижение показателей ЛДГ (747->399 Ед/л), общей КФК крови (13 882 —>5 476 Ед/л) при умеренном нарастании уровня КФК МВ до 155,2 Ед/л (табл. 2).

При повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России через 1,5 года состояние расценено как средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Положение активное, эмоциональный фон положительный. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Обращало внимание наличие гипотонуса мышц нижних конечностей, ограничение подвижности колен-



**Рис. 2. МСКТ сердца: дилатация полости левого желудочка**

ного сустава при активных движениях. Пальпация мышц доступных групп — безболезненна. Пульс аритмичный 55–64 в минуту, симметричный, удовлетворительного наполнения. АД — 90/60 мм рт. ст. Патологических пульсаций не зарегистрировано. Перкуторно — расширение границ сердца влево. Тоны сердца приглушены, аритмичные. Дефицита пульса не зафиксировано. Систолический шум с эпицентром в точке Боткина-Эрба, без экстракардиального проведения. ЧД — 18 в минуту. В легких дыхание везикулярное, без участия вспомогательной мускулатуры и локального ослабления, проводится во все отделы, хрипов не зафиксировано. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень не увеличена. Край при пальпации плотный, поверхность гладкая. Селезенка не пальпировалась. Дизурические явления ребенок и мать пациента отрицали. Периферических отеков не было. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей.

При обследовании в отделении в клиническом анализе крови и коагулограмме — без патологии. При анализе биохимических показателей крови — в динамике отмечается нарастание уровней АЛТ и АСТ до 238 Ед/л и 156 Ед/л соответственно, а также маркеров миоцитолита по сравнению с данными от августа 2016 года (ЛДГ 399 Ед/л → 743 Ед/л, общей КФК 5 476 → 16 704 Ед/л, КФК МВ 155,2 Ед/л → 313, 2 Ед/л) (табл. 2).

По ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 58 в минуту. Местные нарушения внутрижелудочковой про-

водимости. Нарушения процессов реполяризации. По результатам ЭхоКГ сохранение дилатации левых камер сердца. Минимальное улучшение сократительной способности миокарда левого и правого желудочков по сравнению с данными от августа 2016 года (ФВ ЛЖ по Симпсону — 30 % → 36 %, по Тейхольцу — 32,3 % → 33,7 %, TAPSE → 11 см → 14 см) (табл. 1). Признаков гипертрофии миокарда не выявлено. В ходе проведения СМЭКГ — умеренная брадикардия в течение суток. Эктопической желудочковой активности нет. Пароксизмальных нарушений сердечного ритма, замедления атрио-вентрикулярной проводимости, ишемических изменений не зарегистрировано. По результатам УЗИ брюшной полости данных за гепатоспленомегалию не получено. При проведении контрольной электрокардиографии в динамике сохраняются диффузные миогенные изменения, с преобладанием в нижних конечностях. Выполнена биопсия левой икроножной мышцы, получены данные за НМЗ.

По результатам генетического обследования в исследуемом образце ДНК обнаружена замена в гене дистрофина R141 P (NM 004009:exon6:c. G422C, chrX-32834681, HG7), что позволяет говорить о наличии у пациента дилатационной КМП в структуре наследственно детерминированного НМЗ — дистрофинопатии Беккера. С учетом полученных результатов, ребенку скорректирован объем терапии, принимая во внимание отсутствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности, уменьшена доза диуретических препаратов.

**Таблица 2. Динамика лабораторных показателей**

| Лабораторные показатели | I госпитализация |        |        |        | Межгоспитальный период |        |        |        |
|-------------------------|------------------|--------|--------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
|                         | 1                | 2      | 3      | 4      | 5                      | 6      | 7      | 8      |
| АСТ, Ед/л               | 131              | 223    | 288    | 64     | 97                     | 91     | 238    | 125    |
| АЛТ, Ед/л               | 110              | 180    | 287    | 102    | 92                     | 86     | 156    | 100    |
| Тропонин I, нг/мл       | 0.0750           | 0.0169 | 0.0227 | 0.0657 |                        | 0.0690 | 0.0713 | 0.1294 |
| КФК, Ед/л               |                  | 13 882 |        |        | 5 476                  | 6 192  | 16 704 | 8 137  |
| КФК МВ, Ед/л            |                  | 340    | 377    | 115    | 155                    | 183    | 313    | 190    |
| ЛДГ, Ед/л               | 704              | 802    | 747    |        | 399                    | 398    | 743    | 494    |
| NTproBNP, пг/мл         |                  |        |        | 1334   | 502                    |        | 556    | 588    |

Примечания: АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа общая; КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; NTproBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического пропептида мозгового.

В течение последующих 7 месяцев состояние пациента стремительно ухудшилось за счет нарастания признаков сердечной недостаточности после перенесенной респираторной вирусной инфекции. В возрасте 14 лет на фоне респираторной вирусной инфекции пациент погиб от декомпенсации ХСН в стационаре по месту жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ПМД Беккера относится к медленно прогрессирующим формам и является аллельным заболеванием с миодистрофией Дюшенна. Следует отметить, что обе формы обусловлены дефектами гена дистрофина (DMD), локализованного в Xp21. Оба заболевания наследуются по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Тем не менее, при миодистрофии Дюшенна в силу структурных особенностей генетического дефекта синтез белка дистрофина существенно нарушен, что определяет раннюю манифестацию и выраженную симптоматику со стороны мышечной системы в раннем возрасте. При миодистрофии Беккера вследствие менее значимого функционального характера мутации синтез дистрофина полностью не прекращается, синтезируются также другие его фракции с низкой молекулярной массой, что и определяет более доброкачественный характер заболевания по сравнению с миодистрофией Дюшенна. Поэтому миодистрофия Беккера в отличие от других ПМД проявляется относительно поздним дебютом (после 5–10–15 лет) и мягким течением. Нарушение интеллекта не характерно для таких пациентов, и мышечная слабость, повышенная утомляемость после физических нагрузок, кардиальные проблемы не столь выражены. Часто диагноз нельзя поставить до подросткового возраста или юности, например, когда молодые люди замечают ухудшение переносимости физических нагрузок, мышечную слабость на уроках физкультуры в школе или во время военной подготовки. Больные достаточно долго сохраняют работоспособность, но, тем не менее, уровень смертности остается по-прежнему высоким. Заболевание носит преимущественно семейный, реже — изолированный спорадический характер, X-сцепленное наследование, и взрослые мужчины, имеющие генетический дефект, через дочь могут передавать его внуку («эффект деда») [13].

Следует отметить, что X-сцепленная дилатационная КМП, ассоциированная с мутацией в гене дистрофина, — редкая, быстро прогрессирующая патология, хотя у большинства детей заболевание протекает относительно бессимптомно до поздней

стадии. При этом у пациентов наблюдается нормальный дистрофин скелетных мышц, но отсутствует экспрессия в сердечной мышце, что приводит к фиброзу и атрофии миокарда. При этом тяжесть и развитие дилатационной КМП не коррелируют с типом мутации гена дистрофина. МРТ и молекулярно-генетическое тестирование играют ключевую роль в диагностике заболевания [14].

В представленном случае высокие уровни миоцитолитических ферментов в сыворотке крови и сохранение последних при неоднократно проводимом динамическом контроле в сочетании с признаками прогрессирующей КМП со снижением ФВ и отсутствием клинических и лабораторно-инструментальных данных за воспалительный процесс позволили заподозрить наличие НДЗ, что подтвердилось результатами генетического исследования и дало возможность определиться с тактикой ведения пациента и назначить лечение. Так, согласно данным систематического обзора Gaspar и соавторов, было обнаружено 6 случаев развития дилатационной КМП у молодых людей, у которых впоследствии была диагностирована ПМД Беккера. У большинства пациентов изначально наблюдались симптомы застойной сердечной недостаточности (5/6, 83 %), а средняя ФВ ЛЖ составляла 23 %, и только через 1–6 лет появились скелетно-мышечные симптомы. При этом трансплантация сердца была наиболее распространенным вариантом лечения [15].

В настоящий момент повседневная терапия таких пациентов направлена главным образом на борьбу с осложнениями. Современные стандарты лечения включают в себя использование глюкокортикостероидов, что способствует сокращению воспаления в скелетных мышцах. Тем не менее, назначение глюкокортикостероидов часто приводит к развитию тяжелых долгосрочных побочных эффектов (быстрый набор веса, ухудшающий течение КМП, замедление темпов ростовых показателей, полового созревания, утрата костной массы, что крайне нежелательно в детской популяции). К тому же назначение стероидов должно быть регулярным и постоянным. Анаболические стероиды, широко применявшиеся до недавнего времени при мышечных дистрофиях, еще больше увеличивают повреждения мышечных волокон. Наряду с этим — применение антиоксидантов, антигипоксантов, антихолинэстеразных и метаболических медикаментозных средств оказывает симптоматическое действие. Все это побуждает к поиску новых методов лечения и комбинаций препаратов, способствующих замедлению прогрессирования заболевания и снижению риска раз-

вития жизнеугрожающих осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [16–18]. В работах О. С. Грозновой, В. В. Черниковой и соавторов получены данные, говорящие о том, что раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторов может замедлить повреждение сердечной мышцы при ПМД Беккера. Лечение КМП и сопутствующих сердечно-сосудистых нарушений при ПМД осуществляется до развития симптомов сердечной недостаточности (ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента, бета-блокаторами, преднизолоном в низких дозах) и/или клинических проявлений нарушений ритма и проводимости сердца (антиаритмические препараты или имплантация однокамерного электрокардиостимулятора), что достоверно приводит к увеличению выживаемости больных [8, 18–21].

В нашем случае диагноз пациенту был установлен достаточно поздно, а терапия назначена уже после развития сердечной недостаточности, что не позволило взять под контроль течение заболевания.

Еще одним перспективным направлением лечения таких пациентов представляется генная терапия. Так, на данный момент стратегии репарации дистрофина при дистрофии Дюшенна включают в себя нонсенс-считывающую терапию, векторно-опосредованную доставку генов и пропуск экзонов с помощью синтетических антисмысловых олигонуклеотидов или редактирование генома. Тем не менее, многие из этих методов лечения все еще находятся в стадии доклинической разработки или пока не доказано их положительное влияние на сердечную мышцу [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что целесообразно включение НМЗ в дифференциальную диагностику у пациентов с признаками КМП со сниженной ФВ и высокими уровнями миоцитолизических ферментов в сыворотке крови при отсутствии признаков воспаления по лабораторным данным. Тщательное комплексное обследование ребенка с привлечением к работе детского кардиолога, невролога, медицинского генетика и других профильных специалистов позволит своевременно и в более ранние сроки выявить потенциальные НМЗ и отобрать доброкачественные формы, при которых возможно задержать прогрессирование, подобрав адекватную терапию для каждого конкретного случая.

Кроме того, необходимо направлять на обследование женщин на стадии планирования беремен-

ности на наличие патологических генов, определяющих развитие миодистрофий, особенно в случае наличия данных заболеваний у родственников, как по линии потенциальной матери, так и отца. Ввиду существования различных вариантов наследования заболевания, тактика планирования будущей беременности должна решаться строго индивидуально в каждом конкретном случае с обязательным привлечением медицинских генетиков.

Только комплексный подход к оценке состояния сердечно-сосудистой системы, с определением степени поражения нейромышечного аппарата, дает возможность назначить патогенетически и симптоматически обоснованное лечение, включая медикаментозную терапию и реабилитационное лечение с учетом формы, тяжести и характера течения заболевания и сопутствующей патологии.

## Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tamura T. Management of myocardial damage in muscular dystrophy. *J. Brain Nerve* 2011;63;11:1217–1228.
2. Bonne G, et al. Gene table monogenic neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27;1152–1183.
3. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26;136(13):e200–e231.
4. Finsterer J, Stöllberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J*. 2008 Feb;42(1):9–24.
5. Groznova OS, Rudenskaya GE, Adyan TA, et al. Porazhenie serdtsa pri nasledstvennykh nervno-myshechnykh zabolevaniyakh u detei // *Ros vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014. № 2. In Russian [Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А. и др. Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014. № 2].
6. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 31;67(21):2533–46.

7. Evtushenko SK, Shaimurzin MR, Evtushenko OS, et al. Early clinical and instrumental diagnostics and therapy of rapidly and slowly progressing muscular dystrophies and amyotrophies. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal*. 2007; 4; 14; 14–31. In Russian [Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. и др. Ранняя клинико-инструментальная диагностика и терапия быстро и медленно прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий. *Международный неврологический журнал*. 2007; 4; 14; 14–31].
8. Groznova OS. Cardiomyopathies with progressive muscular dystrophies in children. Differentiated treatment and prevention tactics: avtoreferat dis. doktora med. nauk. Moskva; 2013; 46 s. In Russian [Грознова О.С. Кардиомиопатии при прогрессирующих мышечных дистрофиях у детей. Дифференцированная тактика лечения и профилактики: автореферат дис. доктора мед. наук. Москва; 2013; 46 с.].
9. Fortunato F, Farnè M, Ferlini A. The DMD gene and therapeutic approaches to restore dystrophin. *Neuromuscul Disord*. 2021 Oct;31(10):1013–1020.
10. Saad FA, Saad JF, Siciliano G, et al. Duchenne Muscular Dystrophy Gene therapy. *Curr Gene Ther*. 2022 Nov 18.
11. Maruyama R, Yokota T. Molecular Diagnosis and Novel Therapies for Neuromuscular Diseases. *J Pers Med*. 2020 Sep 16;10(3):129.
12. Touznik A, Maruyama R, Yokota T. In Vitro Evaluation of Antisense-Mediated Exon Inclusion for Spinal Muscular Atrophy. *Methods Mol Biol*. 2018;1828:439–454.
13. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 31.
14. Lester G, Femia G, Ayer J, Puranik R. A case report: X-linked dystrophin gene mutation causing severe isolated dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Case Rep*. 2019 Jun 1;3(2):ytz055.
15. Del Rio-Pertuz G, Morataya C, Parmar K, et al. Dilated cardiomyopathy as the initial presentation of Becker muscular dystrophy: a systematic review of published cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 12;17(1):194.
16. Nolan MA, Jones OD, Pedersen RL, et al. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:129.
17. Kaspar RW, Allen HD, Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J. Am. Acad Nurse Pract*. 2009;21(5):241–9.
18. Groznova OS, Chenchuro VV. Lecheniye kardiomiopatii u bol'nykh progressiruyushchimi myshechnymi distrofiyami. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;56;2;58–62. In Russian [Грознова О.С., Чечуро В.В. Лечение кардиомиопатий у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56;2;58–62].
19. Chernikova V. Early diagnosis and prediction of the risk of cardiomyopathy in patients with hereditary progressive muscular dystrophy: avtoreferat dis. kandidata med.nauk. Saratov; 2017; 21s. In Russian [Черникова В.В. Ранняя диагностика и прогнозирование риска кардиомиопатии у больных с наследственными прогрессирующими мышечными дистрофиями: автореферат дис. кандидата мед. наук. Саратов; 2017; 21 с.].
20. Groznova OS, Treneva MS. Primeneniye inhibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta i beta-blokatora u bol'nykh miopatiyey Dyushenna v dlitel'nom katamneze. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57;4;87–89. In Russian [Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокатора у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57;4; 87–89].
21. Leont'yeva IV. Problema sovremennoy diagnostiki i decheniya dilatatsionnoy kardiomiopatii u detey. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63;2;7–15. In Russian [Леонтьева И.В. Проблема современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63;2;7–15].
22. Del Rio-Pertuz G, Morataya C, Parmar K, et al. Dilated cardiomyopathy as the initial presentation of Becker muscular dystrophy: a systematic review of published cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 12;17(1):194.
23. Kishimoto C, Shioji K, Kinashita M, et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress. *International J. Cardiology*. 2003;91;2–3;173–178].
24. Evtushenko SK, Shaimurzin MR, Evtushenko IS, et al. New modern technologies in the treatment of neuromuscular diseases, aimed at slowing their progression. Collection of materials of the International Scientific and Practical Conference. *Sbornic materialov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferensii (Khar'kov, 21–23 maya. 2009 g)*; 5–23. In Russian [Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко И.С. и др. Новые современные технологии в терапии нервно-мышечных заболеваний, направленных на замедление их прогрессирования. Сборник материалов Международной научно-практической конференции (Харьков, 21–23 мая 2009 г.); 5–23].

**Информация об авторах:**

Афони́на Яна Геннадьевна, клинический ординатор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации ДЛРК ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Authors information:**

Afonina Yana G., clinical resident of the Department of Children's Diseases with the clinic of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tatyana L., Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., PhD, MD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the Almazov National Medical Research Centre.