

**В.О. Свистільник<sup>1</sup>, С.Ю. Школьнік<sup>2</sup>**

## До проблеми диференційної діагностики міопатичного синдрому при критичних станах та можливості медикаментозної терапії в дітей

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 72-78. doi 10.15574/SP.2022.122.72

**For citation:** Svystilnyk VO, Shkolnyi SYu. (2022). Differential diagnostics critical illness myopathy and their medical management in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 72-78. doi 10.15574/SP.2022.122.72.

Діагностика міопатичного синдрому (МС) при критичних станах (КС) нерідко має складнощі у виявленні його етіології, а це впливає на своєчасність підтвердження діагнозу і вибір лікувальної тактики. МС при КС є однією з частих причин, що призводить до порушення самостійного дихання, необхідності вентиляційної підтримки, тривалої залежності пацієнта від апаратної вентиляції у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), а також обумовлює складнощі при від'єднанні таких хворих від апаратів штучної вентиляції легень (ШВЛ) у разі спроб переведення на самостійне дихання.

**Мета** — проаналізувати клінічні симптоми МС при КС у дітей; визначити можливості їх медикаментозної терапії.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження серед дітей віком від 3 місяців до 15 років. Пацієнтів дослідженої групи госпіталізовано до ВАІТ у зв'язку з розгортанням у них КС. Застосовано клініко-анамнестичний, загальноклінічний, клініко-неврологічний, клініко-інструментальний та клініко-лабораторний методи обстеження.

**Результати.** Проведена диференційна діагностика показала причини розвитку МС при КС у хворих наведеної серії клінічних випадків. Синдром м'язової слабкості був основою клінічного симптомокомплексу в дітей з підтвердженим діагнозом патології з групи нервово-м'язових захворювань. МС у пацієнтів із Х-зчепленою міотубулярною міопатією та спінальною м'язовою атрофією (СМА) I типу з наступним розвитком пневмонії та сепсису впливав на розгортання КС. Комбінована антибактеріальна терапія в поєднанні з симптоматичними методами лікування виявилися ефективними у хворого з міотубулярною міопатією: досягнута компенсація життєво важливих функцій пацієнта. Етіотропна (комбінована антибактеріальна) терапія пневмонії та сепсису в поєднанні з патогенетичною (хворобомодифікуючою терапією) та дихальною підтримкою в пацієнтки зі СМА дали змогу стабілізувати вітальні функції та від'єднати дитину від апарату ШВЛ.

**Висновки.** Основними клінічними ознаками МС при КС у пацієнта з міотубулярною міопатією, як і у хворої зі СМА I типу, були гіпотонія м'язів, гіпорексія сухожилкових і періостальних рефлексів, м'язова слабкість, що проявилися з періоду новонародженості. Хворобомодифікуюча терапія в поєднанні з комбінованою антибактеріальною терапією та дихальною підтримкою в пацієнтки зі СМА показали ефективність лікування при КС, а це дало змогу перевести дитину на самостійне дихання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** міопатичний синдром при критичних станах, хворобомодифікуюча терапія, Х-зчеплена міотубулярна міопатія, спінальна м'язова атрофія.

### Differential diagnostics critical illness myopathy and their medical management in children

**V.O. Svystilnyk<sup>1</sup>, S.Yu. Shkolnyi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Kyiv City Pediatric Clinical Hospital, Ukraine

Critical illness myopathy (CIM) is a challenging problem for identifying which impacts on verified diagnosis in time. CIM occurs often as one of respiratory failure cause for intensive care admission and invasive ventilation is needed and subsequent inability to wean from the ventilator. It also influences on the length period of patient's staying in the intensive care unit (ICU).

**Purpose** — to provide the analysis of clinical signs of CIM in children and their medical management.

**Materials and methods.** We examined the group of children aged from 3 month up to 15 years old. Patients were needed critical care in ICU. We utilized clinical, instrumental and laboratory methods of investigation.

**Results.** We have carried out differential diagnostics and the causes of CIM in presented clinical cases which have been shown. Neuromuscular causes of weakness in the children have been identified. X-linked myotubular myopathy was the cause for CIM in the first patient. Muscular weakness in patient with spinal muscular atrophy (SMA) combined with pneumonia and sepsis was the reason for critical care in the next patient. Prescribed antibacterial therapy combined with symptomatic one in the patient with X-linked myotubular myopathy as well as the antibacterial therapy connected with the disease-modified medicine and respiratory support in the patient with SMA showed positive result of treatment.

**Conclusions.** Diffuse muscular hypotonia, hyporeflexia, muscular weakness were main clinical signs of CIM in the patient with X-linked myotubular myopathy as well as in the patient with SMA, type I. Presented symptoms appeared from the child's newborn period. The prescribed disease-modified therapy combined with antibacterial one and respiratory support proved effectiveness and allowed us to wean the patient from the ventilator.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** critical illness myopathy, X-linked myotubular myopathy, spinal muscular atrophy, disease-modified therapy.

Успіхи молекулярної біології та генетики дали змогу ідентифікувати певні орфанні (рідкісні) синдроми, при яких одним із клінічних симптомів є ураження м'язів. Патологія нервово-м'язової системи є найпоширенішою серед усіх спадкових хвороб

нервової системи [7,8]. Синдром м'язової слабкості є основою клінічного симптомокомплексу при нервово-м'язових захворюваннях (НМЗ) [7,14]. Міопатії являють собою такий клінічний синдром, при якому відбуваються первинні ураження м'язів, тоді як при нейропатіях ура-

ження м'язів розвиваються вторинно. Відомо, що клінічна картина певних форм НМЗ на різних етапах їхнього перебігу має певні схожі клінічні симптоми [7,8,14]. Важливим є те, що міопатії та нейропатії поділяють на спадково обумовлені й набуті форми.

Міопатичний синдром (МС) при критичних станах (КС) є однією з частих причин, що призводять до порушення самостійного дихання, необхідності вентиляційної підтримки, тривалої залежності пацієнта від апаратної вентиляції у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) і зумовлює складнощі при від'єднанні таких хворих від апаратів штучної вентиляції легень (ШВЛ) у разі спроб переведення до самостійного дихання [3,17].

Критичні стани при ураженнях головного мозку є життєво загрозливими станами, розвиток яких зумовлений первинним або вторинним ураженням мозкових структур, що забезпечують і контролюють регуляцію системних та гуморальних механізмів життєзабезпечення, зокрема дихання і кровообігу, що потребує невідкладного застосування засобів та методів інтенсивної терапії для контролю / підтримки порушених системних функцій і гомеостазу до повного або часткового відновлення їхньої центральної регуляції [19].

При КС, зумовлених первинним ураженням мозку, порушується центральна регуляція життєво важливих функцій — системної гемодинаміки, газообміну, метаболічних розладів, що приводить до підсилення клітинної гіпоксії та ішемії мозкової тканини, а також до зростання ступеня первинного церебрального ураження. При вторинному ураженні мозку проявляється вплив вторинних (внутрішньочерепних і позачерепних) факторів ушкодження мозку (синдрому внутрішньочерепної гіпертензії, дислокаційного синдрому, перифокального набряку, приєднання внутрішньочерепної інфекції, лихоманки, порушення метаболізму тощо), які призводять до формування КС [19]. Важливим є те, що фактори вторинного ураження підсилюють ступінь первинного церебрального ураження і безпосередньо беруть участь як у формуванні КС, так і негативно впливають на його перебіг та прогноз.

На сьогодні в літературі наведений ряд клінічних синдромів при критичних станах різної етіології, провідною симптоматикою при критичних станах є формування слабкості різних груп скелетних м'язів [3,16]. С.Ф. Bolton і співавтори вперше описали ряд клінічних

випадків у хворих, госпіталізованих до ВАІТ із різною нозологією, і потребували поруч з інтенсивною терапією (ІТ) застосування ШВЛ [3]. Згодом у таких пацієнтів формувалася млявий тетрапарез із розвитком тяжкої моторної та сенсорної полінейропатії, що призводило до неможливості таких хворих самостійно дихати [3,16].

Синдром міопатії при критичних станах (МКС) характеризується переважно проксимальною м'язовою слабкістю в кінцівках, збереженою чутливістю і розвитком м'язових атрофій. На відміну від міопатії, синдром полінейропатії при критичних станах (ПНКС) характеризується переважно дистальною слабкістю й розладами чутливості. Своєю чергою, синдром полінейроміопатії при КС (ПНМКС) проявляється переважно проксимальною м'язовою слабкістю, втратою чутливості в дистальних відділах із наступним розвитком атрофічного процесу білатерально [3,16,17]. Особливістю зазначених синдромів є саме те, що вони мають схожу симптоматику із залученням до патологічного процесу й міжреберних скелетних м'язів, що ускладнює диференційну діагностику.

У сучасній літературі наводяться суперечливі точки зору про можливість існування ПНКС в ізольованій формі, тоді як МКС і ПНМКС спостерігаються при КС із частотою від 25% до 83% [3,16]. Важливо, що частота виникнення МКС і ПНМКС залежить від нозології й перебігу захворювання, яке спричинило розвиток КС.

У літературі звертається увага на складнощі своєчасної діагностики МКС, ПНКС, ПНМКС, що може зумовлюватися не тільки проведенням седатії, але й набряком мозку, енцефалопатією та іншою патологією, яка, своєю чергою, може спричинити формування в пацієнтів парезів і паралічів.

Відомий широкий спектр причин, що призводять до уражень м'язової системи при КС. Розглядається роль як спадкової нерво-м'язової патології, на тлі якої розгортається КС, так і інших причини, серед яких патологія серцево-судинної, дихальної, ендокринної системи та хвороби центральної нервової системи. У літературі також підкреслюється, що діагностика первинної нозології, яка вплинула на розгортання КС у хворого, проводиться на етапі ІТ і створює певні складнощі й обмеження, як у проведенні обстежень, так і в транспортуванні хворого у КС [3,16].

Діагностика міопатій та нейропатій при КС проводиться на підставі клініко-анамнестич-

ного, клініко-неврологічного та клініко-інструментальних методів обстеження. Однак діагностичний пошук основної причини, зокрема, тієї нозологічної одиниці, перебіг якої зумовив розгортання КС, передбачає диференційну діагностику з широким колом захворювань, таких як хвороби з ураженням мотонейронів (боковий аміотрофічний склероз, поліомієліт, синдром Гієна—Барре тощо), хвороби нервово-м'язового з'єднання (міастенія та міастенічні синдроми), спадкові та набуті ураження м'язів, серед них прогресуючі м'язові дистрофії: первинні та вторинні форми — аміотрофії, зокрема, спінальна м'язова атрофія (СМА) та спадкові структурні (міотубулярні) міопатії тощо [1–3]. З іншого боку, у ході диференційної діагностики мають бути виключені нейропатії при гострих масивних інтоксикаціях важкими металами, фосфорорганічними сполуками, порфірії, васкуліти.

Відомо, що м'язова гіпотонія є одним з основних симптомів порушеної взаємодії центральних рухових нейронів із морфологічними елементами рухової одиниці [7,8,14]. Ураження периферійного рухового нейрона проявляються розвитком млявого парезу і паралічу зі зниженою м'язовою силою, зниженими сухожилковими та періостальними рефlekсами, формуванням атрофій дистальних груп м'язів, фібриляцій — при дегенеративних процесах у рухових ядрах черепно-мозкових нервів і в спінальних мотонейронах [9,10]. За даними літератури, дифузна м'язова гіпотонія в дітей раннього віку може клінічно виявлятися при тяжкому перебігу соматичних і неврологічних хвороб — пневмонії, сепсисі, респіраторному дистрес-синдромі, внутрішньоутробних інфекціях, метаболічних порушеннях, травмах, гострих порушеннях мозкового кровообігу, нервово-м'язових захворюваннях та інших [7,8,14].

Виявлення основних симптомів синдрому м'язової гіпотонії (СМГ), зокрема, гіпотонії м'язів, слабкого супротиву пасивним рухам, зростання діапазону рухів у суглобах, затримок рухового розвитку дитини й правильної оцінки інших симптомів, що поєднуються із СМГ, таких як порушення дихання, ураження паренхіматозних органів та інших важливих симптомів, є інформативним у диференційній діагностиці й діагностичному пошуку основної причини КС [7,8,14,17].

Як при хворобах головного та спинного мозку, так і при захворюваннях із залученням до патологічного процесу периферійних рухових нейронів та м'язів, аналіз клінічних даних є

важливим для уточнення топічного рівня ураження при СМГ.

Однак у дитячому віці, за літературними даними, механізми формування МС при КС вивчені недостатньо й потребують дослідження.

**Мета** дослідження — проаналізувати клінічні симптоми МС при КС у дітей; удосконалити можливості їх медикаментозної терапії.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено дослідження серед дітей віком від 3 місяців до 15 років. Пацієнтів дослідженої групи госпіталізовано до ВАІТ у зв'язку з розвитком у них КС.

Застосовано клініко-анамнестичний, загальноклінічний, клініко-неврологічний, клініко-інструментальний та клініко-лабораторний методи обстеження.

Синдромологічний діагноз міопатії встановлено під час діагностичного пошуку провідної причини КС. Зважаючи на складнощі в діагностиці первинної патології, що призвела до розвитку КС, висловлено припущення, що причиною формування міопатій та нейропатій у дітей можуть бути захворювання центральної, периферійної нервової системи та хвороби інших органів і систем, перебіг яких ускладнився розвитком КС. Критеріями вилучення були: онкологічні та онкогематологічні хвороби, травматичні ураження центральної, периферійної нервової системи, внутрішніх органів, отруєння, дифузні хвороби сполучної тканини.

Обстеження пацієнта в КС проведено за загальноприйнятою методикою дослідження неврологічного статусу [14,17], що передбачало оцінку рівня свідомості (оглушення, сопор, кома); оцінку функцій черепно-мозкових нервів, дослідження рефлєкторних рухів очей за допомогою окулоцефалічного рефлєксу, спонтанної рухової активності й оцінки активних рухів, м'язового тону, наявності патологічних рефлєксів, чутливості, функцій вегетативної нервової системи, частоти і характеру дихання, частоти і характеру серцевих скорочень, артеріального тиску, менінгеального синдрому.

Відоманизка ферментів, що в значних концентраціях входять до складу м'язової саркоплазми і при ураженнях міофібрил відіграють роль маркера м'язового пошкодження [7,8,14,17]. Визначення рівня КФК — найбільш чутливий й специфічний тест, який відображає процеси некрозу в скелетних м'язах і кардіоміоцитах. Процеси деструкції м'язів нерідко супроводжуються й підвищеною активністю аспартатамінотранс-

ферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) й альдолази. Отже, наступним етапом діагностичного процесу стало клініко-лабораторне дослідження: біохімічного аналізу крові з визначенням рівня глюкози, амілази, КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, електролітів, креатиніну, сечовини.

Електронейроміографія є клініко-інструментальним методом дослідження біоелектричних потенціалів м'язів й характеризує їхній функціональний стан та стан периферійних мотонейронів, що дає змогу виявити локалізацію патологічного процесу, зокрема, надсегментарний, нейрональний, сегментарний, невральний, синаптичний, м'язовий рівень ураження [7,8,14,17]. Голкова електронейроміографія дає змогу охарактеризувати електричну активність м'язових волокон, організацію і функціональну взаємодію рухових одиниць. Зокрема, зміни середньої амплітуди й тривалості потенціалів рухових одиниць на 50% і вище, зростання їх фазності на 25% і поява спонтанної активності у вигляді потенціалів фасцикуляцій є характерними для нейронального ураження при СМА. Тоді як для первинних м'язових дистрофій є типовим зниження середньої тривалості й амплітуди потенціалів рухових одиниць і зростання фазності потенціалів понад 20% із формуванням спонтанної активності у вигляді потенціалів фібриляцій і позитивних гострих хвиль [7,8,14,17].

Магнітно-резонансна томографія — метод неінвазивної візуалізації структур головного мозку, призначається хворим із центральними парезами та паралічами, при мікроцефалії, при порушеннях функції черепно-мозкової іннервації, затримках розвитку, при появі епілептичних нападів для уточнення локалізації та характеру структурних уражень мозку [7,8,14].

На підставі виявлених провідних неврологічних синдромів, результатів клініко-лабораторного та клініко-інструментального обстеження проведено молекулярно-генетичну діагностику: генетичні обстеження Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) — тест, здатний виявляти делеції або дуплікації [9]. Метод секвенування нового покоління, або Next Generation Sequencing (NGS), застосовано для виявлення генних мутацій [2]. Зазначені методи молекулярно-генетичної діагностики (запровадження MLPA та NGS-тестів) стали остаточним етапом діагностичного процесу, який ідентифікував генетичну мутацію.

Наступним етапом проведено диференційну діагностику серед різних нозологій для встановлення основного захворювання, перебіг якого спричинив розвиток КС.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

У п'яти пацієнтів виявлено хвороби, які належать до НМЗ.

**Клінічний випадок № 1.** Пацієнт З., хлопчик, віком 6 місяців. З періоду новонародженості в дитини виявлено гіпотонію м'язів, гіпо-рефлексію і явища дихальної недостатності. Від народження в дитини діагностовано пневмонію. З причини дихальної недостатності пацієнт із першого тижня життя перебував на ШВЛ — допоміжний режим вентиляції. У неврологічному статусі хворого: дитина не утримувала голову, виявлена дифузна м'язова гіпотонія, знижені сухожилкові та періостальні рефлексії, затримка рухового та передмовленневого розвитку. Результати проведених обстежень на СМА, хворобу Помпе, муковісцидоз, синдром Прадера—Віллі були негативними. Дитині призначено комбіновану антибактеріальну терапію, симптоматичне лікування. У результаті отриманої терапії відмічено позитивну динаміку в перебігу пневмонії: зменшення вогнищ пневмонічної інфільтрації, стабілізація показників гемодинаміки. Рівень гострофазових показників крові (прокальцитонін, Д-димер, С-реактивний протеїн — у нормі). Рівень КФК — норма, рівень ЛДГ — 298 (норма — до 246 Од/л). Однак повторні спроби екстубації й переведення пацієнта на СРАР були невдалими. За наявності в дитини спроб до самостійного дихання механіка дихання була незадовільною, виражена м'язова гіпотонія скелетних груп м'язів. Результати проведеної ЕНМГ показали зниження середньої амплітуди потенціалів рухових одиниць скелетних м'язів (м'язовий тип ураження). У процесі наступного діагностичного пошуку у хворого віком 6 місяців підтверджено X-зчеплену міотубулярну міопатію, зумовлену патогенною мутацією в гені МТМ1. Пацієнтові проведено планову трахеостомію, продовжено ШВЛ (допоміжний режим вентиляції).

В інших трьох пацієнтів групи дослідження підтверджено діагноз СМА I типу. Далі наведено клінічний випадок одного з таких хворих.



**Клінічний випадок № 2.** Дитина А., дівчинка, віком 3 роки. Перші симптоми хвороби у вигляді м'язової слабкості проявилися з першого місяця життя, коли у віці 1,5–2 місяці дитина не змогла утримувати голову, у 4 місяці — не змогла перевертатися на бік, у 6 місяців — не змогла самостійно сідати. Батьки відмічають труднощі при ковтанні під час харчування дитини з перших місяців життя. Діагноз СМА І типу підтверджено на підставі молекулярно-генетичного обстеження: 0 копій гена SMN I в екзоні 7 та 8. Пацієнтку проліковано амбулаторно, проведено фізичні методи реабілітації відповідно до індивідуальної програми реабілітації. З 6 місяців дитині призначено препарат хворобомодифікуючої терапії при СМА — рисдиплам — у комбінації з фізичними методами реабілітації. На момент госпіталізації до ВАІТ: виражена дихальна недостатність із порушеннями механіки дихання, за участю допоміжної мускулатури в акті дихання, частотою до 26 вдихів за хвилину. Сатурація — 89–91%. Гемодинаміка — стабільна. Частота серцевих скорочень — 150 за хвилину, артеріальний тиск (АТ) — 100/55 мм рт. ст. Лихоманка — до 38,5 градуса за Цельсієм. У неврологічному статусі — дитина у свідомості, виявлено бульбарний синдром, фібриляції м'язів язика, м'язову гіпотонію, знижені сухожилкові та періостальні рефлекси. Кашльовий та глотковий рефлекси відсутні. За результатами рентгенографії органів грудної клітки підтверджено двобічну полісегментарну пневмонію. Пацієнтці призначено комбіновану антибактеріальну терапію, препарат рисдиплам, кисневу підтримку через high flow nasal oxygen (HFNO), (потік 20 л/хв, FiO<sub>2</sub> 60%). У зв'язку з наростанням дихальної недостатності дитину переведено на інвазивну ШВЛ. За результатами клініко-лабораторних обстежень виявлено лейкоцитоз, зростання рівня ШОЕ, нейтрофіліоз, високий рівень паличкоядерних нейтрофілів, зниження рівня тромбоцитів, Д-димер — 5,3 мг/л (високий рівень), С-реактивний протеїн — 16,5 мг/л (високий), прокальцитонін — 5,02 (високий). На коагулограмі показано високий рівень фібриногену. Назофарингеальний ПЛР-тест для виявлення антигену вірусу SARS-CoV-2 — негативний. На підставі загальноклінічного та клініко-інструментального (ехокардіографія) обстеження в дитини підтверджено кардит. Прийнято рішення підсилити комбіновану антибактеріальну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном (біовен моно). З метою запобігання аспірації дитині встановлено гастростому.

Спроба переведення пацієнтки з інвазивної ШВЛ на неінвазивну була неефективною у зв'язку з наростанням явищ дихальної недостатності і падіння рівня сатурації киснем. Для переведення хворої на неінвазивну підтримку застосовано по годинно 4 примусові подихи дитини з великим піковим тиском (до 30–40). Для профілактики формування ателектазу продовжено планове застосування примусових подихів із підвищеним тиском. Екстубацію пацієнтки проведено відповідно до рекомендацій «The Children's Hospital of Philadelphia («СНОР») for patients admitted to PICU with Acute Respiratory Failure» [4,9]. Для санації трахеобронхіального дерева (ТБД) при переході на неінвазивну підтримку використано прилад «відкашлювач», підібрано положення дитини для запобігання аспірації мокротинням: використано етапну зміну положення тіла дитини. Протягом 7 діб забезпечено поступове переведення пацієнтки на дихання через маску. Після даних маніпуляцій хвору переведено на СРАР, потім — на ВіРАР. На 7-му добу здійснено планову екстубацію дитини та переведення її на вентиляцію через повну лицьову маску в режимі ВіРАР. Пацієнтка змогла дихати самостійно (через маску). Антибактеріальну терапію, вібромасаж, санацію ТБД і верхніх дихальних шляхів продовжено до отримання стабілізації показників гемодинаміки та системи дихання. Рівень сатурації становив 97–99%. Температура — 36,7 градуса за Цельсієм. Гемодинаміка: пульс — 120–140 ударів за 1 хвилину, АТ — 104/70 — 120/65 мм рт. ст.

Отже, на підставі терапії досягнуто стабілізацію вітальних функцій у наведеному клінічному випадку. На цей час продовжується динамічне спостереження за хворими дослідженої групи.

За даними дослідження виявлено різні нозологічні форми в структурі НМЗ, на тлі перебігу яких у дітей цієї групи сформувався КС.

У першого пацієнта виявлено ознаки МС у вигляді зниження м'язового тону, сухожилкових і періостальних рефлексів, м'язової слабкості, що проявилися з періоду новонародженості. Цей синдромокомплекс потребував проведення диференційної діагностики з такими НМЗ, при яких провідним є МС. Наявність у пацієнта достатнього числа копій гена SMN1 виключало діагноз СМА. Виявлення достатнього рівня активності кислої  $\alpha$ -глюкозидази виключало діагноз хвороби Помпе. Муковісцидоз і синдром Прадера–Віллі також виключені в процесі диференційної діагностики. Отриманий

рівень КФК відповідав нормальним величинам, що не виключало м'язового ураження у хворого при міотубулярній міопатії. М'язовий тип ураження в пацієнта підтверджено на підставі результатів електронейроміографії (ЕНМГ). У процесі подальшого діагностичного пошуку і в результаті проведення молекулярно-генетичної діагностики підтверджено причину КС у пацієнта, зокрема, X-зчеплену міотубулярну міопатію, яка, відповідно до класифікації НМЗ, належить до вроджених структурних міопатій [1,11,12]. Характерними ознаками МС при міотубулярній міопатії є саме м'язова слабкість, гіпотонія м'язів, знижені сухожилкові та періостальні рефлексі, на тлі яких проявилася пневмонія. Отже, МС при міотубулярній міопатії з наступним розвитком пневмонії спричинив розгортання КС. На цей час генна терапія для лікування структурних міопатій, до яких належить міотубулярна міопатія, знаходиться в стадії розробки. У зв'язку з цим отримане лікування пацієнта включало антибактеріальну та симптоматичну терапію. Для запобігання аспірації й розладів травлення проведено трахеостомію й гастростомію. Після стабілізації життєво важливих функцій (дихання, серцевої діяльності) і стабілізації загального стану дитини пацієнта переведено під спостереження лікарів амбулаторної паліативної служби.

Отже, міотубулярна міопатія у хворого, на тлі якої розвинулася пневмонія, спричинила КС у дитини раннього віку. Клінічний діагноз наведеної форми структурної міопатії виявлено клінічно та підтверджено на підставі результатів ЕНМГ та молекулярно-генетичного обстеження. Комбінована антибактеріальна терапія в поєднанні з симптоматичними методами лікування були ефективними: досягнута компенсація життєво важливих функцій пацієнта.

Під час діагностичного пошуку в пацієнтів у КС важливу роль відіграв клініко-анамнестичний метод. Дані анамнезу, динамічного спостереження за дитиною на амбулаторному етапі дали важливу інформацію в діагностиці НМЗ, зокрема при спінальній аміотрофії. Так, перші ознаки синдрому м'язової гіпотонії в дослідженого пацієнта виявилися з перших місяців життя у вигляді дифузного зниження м'язового тону, затримки рухового розвитку, що були характерними для СМА I типу. Клінічні симптоми бульбарного синдрому, фібриляції м'язів язика доповнили клінічну картину СМА I типу. Швидке прогресування порушень функції дихальних м'язів із розвитком вторинної хронічної дихальної недостатності є однією з важливих і життєво небезпечних для

дитини ланок патогенезу в перебігу СМА. Пневмонія в пацієнтки зі СМА розвинулася внаслідок слабкості дихальних м'язів і зниження кашльового рефлексу, а також високої ймовірності аспірації секрету верхніх дихальних шляхів.

Таким чином, спадково зумовлене вторинне ураження скелетних м'язів при СМА, на тлі якого розвинулася пневмонія з симптомами дихальної недостатності й сепсису, своєю чергою, спричинило КС у цієї пацієнтки. Етіотропна (комбінована антибактеріальна) терапія пневмонії та сепсису в поєднанні з патогенетичною хворобомодифікуючою терапією (рисдиплам) і дихальною підтримкою (HFNO та ШВЛ) виявилися ефективними в досягненні стабілізації вітальних функцій пацієнтки. На сьогодні існує новітній напрям лікування СМА: хворобомодифікуюча терапія, яка передбачає призначення інноваційних препаратів, що довели свою ефективність як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [6,13,15]. Зокрема, генна терапія, сутність якої полягає в заміні SMN1 гена у хворих зі СМА, знаходиться в стадії активної розробки й на етапах доклінічних випробувань таких препаратів. Однак на цей час вже є синтезовані препарати, які чинять модифікацію сплайсингу матричної РНК (м-РНК), що впливають на збільшення рівня функціонального білка SMN у пацієнтів зі СМА. До таких препаратів належить препарат — модифікатор сплайсингу м-РНК — рисдиплам, який і призначили хворій зі СМА. Зазначений препарат, відповідно до його фармакодинаміки, здатний підвищувати рівень функціонального білка SMN як у структурах центральної нервової системи, так і в інших органах та системах організму. Як відомо, протеїн SMN є необхідним для процесів функціонування й виживання мотонейронів, розташованих у передніх рогах спинного мозку та в рухових ядрах черепно-мозкових нервів.

Отже, комбінована антибактеріальна і хворобомодифікуюча терапія, призначені дитині зі СМА I типу в поєднанні з дихальною підтримкою, дали змогу досягти позитивного результату й компенсувати показники гемодинаміки, що в результаті дало можливість провести екстубацію пацієнтки з наступним переведенням на самостійне дихання. Отримані результати підтвердили раніше опубліковані дані літературних джерел [1,6].

Аналіз даних клінічних випадків хворих показав, що госпіталізація до ВАІТ через дихальну недостатність свідчить про зниження функції дихальних м'язів. Новітні методи лікування в клінічній практиці, зокрема хворобомодифіку-

юча терапія, призначена дітям зі СМА, здатні змінювати траєкторію захворювання. Однак на сьогодні не існує такої методики лікування, яка могла б вплинути на зворотний перебіг дегенеративних хвороб нервової системи. Зважаючи на це, у разі переведення такого хворого до соматичного відділення індивідуальний план лікування має включати, крім медикаментозної терапії, також і режим та методи респіраторної підтримки, симптоматичне лікування, у тому числі систематичне очищення верхніх дихальних шляхів від мокротиння для запобігання аспірації.

### Висновки

Наведена серія клінічних випадків пацієнтів показала ознаки МС у КС дітей раннього віку.

Основними клінічними ознаками МС при КС у пацієнта з міотубулярною міопатією була гіпотонія м'язів, гіпорексія сухожилкових і періостальних рефлексів, м'язова слабкість, яка проявлялася з періоду новонародженості.

Аналіз анамнестичних даних, симптомів неврологічного статусу хворих у зіставленні з результатами клініко-інструментального та молекулярно-генетичного обстеження дали змогу встановити діагноз Х-зчепленої міотубулярної міопатії та СМА І типу в досліджених пацієнтів.

Міопатичний синдром при Х-зчепленій міотубулярній міопатії та СМА І типу в дітей спричинили розвиток м'язової слабкості та дихальної недостатності, що привело до КС.

Спадково зумовлений синдром дифузної м'язової гіпотонії, який є однією з провідних ознак СМА, спричинив приєднання пневмонії та сепсису, що, своєю чергою, призвело до КС.

Хворобомодифікуюча терапія в поєднанні з комбінованою антибактеріальною терапією і дихальною підтримкою дитини зі СМА показали ефективність лікування при КС, що дало змогу перевести пацієнтку на самостійне дихання.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Biancalana V, Scheidecker S, Miguet M, Laquerriere A et al. (2017). Affected female carriers of MTM1 mutations display a wide spectrum of clinical and pathological involvement: delineating diagnostic clues. *Acta Neuropathol.* 134 (6): 889–904. doi: 10.1007/s00401-017-1748-0.
- Birnkrant D, Bushby K, Bann C, Apkon S, Blackwell A and others. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis and muscular rehabilitation, endocrine and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurology.* URL: <https://www.thelancet.com/neurology/>. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
- Bolton CF. (2005). Neuromuscular manifestation of critical illness. *Muscle Nerve.* 32 (2): 140–163.
- Cheryl D, Napolitano N, Wolfe H, Rhodes L, Kelly M, Panitch H, Mayer O. (2021). Implementation of Spinal Muscular Atrophy Pathway Reduces Length of Stay. *Respiratory Care.* 66: 10. doi: 3608844.
- Damian M, Edel L, Roj S. (2021). Nevidkladna ta ekstrena medycna dopomoga ditjam zi spinalnoju mijazovuju atrofiju. *Socialna pediatrija ta reabilitologija.* 1 (21): 42–52. [Даміан М, Едель Л, Рой С. (2021). Невідкладна та екстрена медична допомога дітям зі спінальною м'язовою атрофією. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 1 (21): 42–52].
- Dhillon S. (2020). Risdiplam: First Approval. *Drugs.* 80: 1853–1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z.
- Evtushenko SK, Evtushenko OS, Suhonosova OYu. (2016). Neurologiya rannego detskogo vosrasta. *Neurology of early children's age.* Kiev: Zaslavsky O: 288. [Евтушенко СК, Евтушенко ОС, Сухоносова ОЮ. (2016). Неврологія раннього дитячого віку. Київ: Заславський ОЮ: 288].
- Evtushenko SK, Shajmurzin MR, Evtushenko OS, Evtushenko IS. (2014). Neuromyoshechnye zabolovaniya u detey. *Neuromuscular Diseases in Children.* Donetsk: Knowledge: 218. [Евтушенко СК, Шаймурзин МР, Евтушенко ОС, Евтушенко ІС. (2014). Нейромишечні захворювання у дітей. Донецьк: Ноулідж: 218].
- Finkel RS et al. (2017). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems and ethics. *Neuromuscular disorders.* doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
- Finkel RS, Bishop KM, Nelson RM. (2017). Spinal muscular atrophy: type I. *J Child Neurol.* 32 (2): 155–160.
- Gangfuss A, Schmitt D, Roos A, Braun F and others. (2021). Diagnosing X-linked Myotubular Myopathy — A German 20-year Follow Up Experience. *J Neuromuscular Dis.* 8 (1): 79–90. doi: 10.3233/JND-200539.
- Graham R, Muntoni F, Hughes I, Yum S and others. (2020). Mortality and respiratory support in X-linked myotubular myopathy: a RECENSUS retrospective analysis. *Arch Dis Child.* 105 (4): 332–338. doi: 10.1136/archdischild-2019-317910.
- Kakazu J, Walker N, Babin K, Trettin K, Lee Ch et al. (2021). Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. *Orthopedic Reviews.* 13: 13. doi: 10.52965/001C.25579.
- Mumenthaler M, Mattle H. (2007). *Neurologija. M: MED press — inform: 920.* [Мументалер М, Маттле Х. (2007). Неврологія. М: МЕДпресс-информ: 920].
- Poirier A, Weetall M, Heing K, Bucheli F, Schoenlein K et al. (2018). Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect: e00447.* doi: 10.1002/prp2.447.
- Shepherd S, Batra A, Lerner D. (2017). Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *Neurohospitalist.* 7 (1): 41–48. doi: 10.1177/1941874416663279.
- Simon R, Aminoff M, Greenberg D. (2021). *Klinicheska-ja nevrologija. Clinical Neurology. M: GEOTAR-Media: 560.* [Саймон Р, Аминофф М, Гринберг Д. (2021). Клиническая неврология. М: ГЭОТАР-Медиа: 560].
- Tejtard D, Edel L. (2021). Respiratorna pidtrymka pry spinalnyj mijazovij atrofij. *Socialna pediatrija ta reabilitologija.* 1 (21): 32–41. [Тейтард Д, Едель Л. (2021). Респіраторна підтримка при спінальній м'язовій атрофії. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 1 (21): 32–41].
- Treshchinskaja MA, Dzak LA, Glumcher FS. (2018). Infuzionna-ja terapija pri nevrologicheskij zabolovaniyah. *Infusion therapy for neurological diseases. Eds Glumchera FS, Kligenenko EN. Infusion-transfusion therapy. Kiev: 366–400.* [Трещинская МА, Дзак ЛА, Глумчер ФС. (2018). Инфузионная терапия при неврологических заболеваниях. Инфузионно-трансфузионная терапия. Под ред. ФС Глумчера, ЕН Клигененко. Киев: Издательство Заславский А: 366–400].

### Відомості про авторів:

**Свистільник Вікторія Олександрівна** – к. мед. н., доц. каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-8547-8182>.

**Школьнік Станіслав Юрійович** – лікар-анестезіолог дитячий відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1». Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Стаття надійшла до редакції 22.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.