

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Ткачук Е.А.^{1,2}, Барыкова Д.М.^{3,4}, Семинский И.Ж.¹, Астахова Т.А.², Ильина А.Б.⁴,
Ван Н.Н.⁴, Костик Т.Б.⁴, Алексеев А.В.¹, Мангатаев М.Б.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

³ ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

⁴ ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

В работе описан клинический случай миодистрофии Дюшенна в стадии манифестации клинических проявлений. Рассмотрены проблемы диагностики мутаций в гене *DMD*. Приведены клинические и лабораторные данные при миодистрофии Дюшенна. Отмечено, что трудность клинической диагностики миодистрофии Дюшенна связана с наличием доклинического периода, в котором основным диагностическим маркером является повышение трансаминаз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, а также с разной степенью тяжести клинических проявлений. Отмечена низкая настороженность врачей к наследственной патологии на доклиническом этапе заболевания. Молекулярно-генетическая диагностика затруднена из-за большого размера гена *DMD*, который при нарушении рамки считывания даёт большое количество различных вариантов мутаций. Выявлено, что современная патогенетическая терапия данного заболевания малоэффективна, а наиболее перспективными направлениями этиологического лечения являются генотерапия и клеточные технологии. Сложности диагностики наследственных миодистрофий связаны с низкой осведомлённостью и настороженностью врачей в отношении наследственной патологии. Для эффективного лечения пациентов с миодистрофией Дюшенна необходимо внедрение в лечебную деятельность этиологических методов лечения.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, ген *DMD*, дистрофин

Для цитирования: Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Ильина А.Б., Ван Н.Н., Костик Т.Б., Алексеев А.В., Мангатаев М.Б. Клинический случай миодистрофии Дюшенна. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-45-52

CLINICAL CASE OF DUCHENNE MYODYSTROPHY

Tkachuk E.A. ^{1,2}, Barykova D.M. ^{3,4}, Seminsky I.Z. ¹, Astakhova T.A. ², Ilyina A.B. ⁴, Van N.N. ⁴, Kostik T.B. ⁴, Alekseev A.V. ¹, Mangataev M.B. ¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

⁴ Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical case of Duchenne myodystrophy at the stage of clinical manifestation. The problems of diagnosing mutations in the *DMD* gene are considered. Clinical and laboratory data for Duchenne myodystrophy are described. It is noted that the difficulty of clinical diagnosis of Duchenne myodystrophy is associated with the presence of a preclinical period, when the main diagnostic marker is an increase in transaminases, lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase, as well as with varying degrees of severity of clinical manifestations. Low alertness of doctors to hereditary pathology at the preclinical stage was noted. Molecular genetic diagnosis is difficult due to the large size of the *DMD* gene, which provides a large number of different mutation variants at the reading frame shift. It is found that modern pathogenetic therapy of this disease is ineffective, and the most promising methods of etiological treatment are gene therapy and cell technologies. Difficulties in diagnosing hereditary myodystrophy are associated with low awareness and alertness of doctors to hereditary pathology. For effective treatment of patients with Duchenne myodystrophy, it is necessary to introduce etiological methods into treating activity.

Key words: *Duchenne myodystrophy, DMD gene, dystrophin*

For citation: Tkachuk E.A., Barykova D.M., Seminsky I.Z., Astakhova T.A., Ilyina A.B., Van N.N., Kostik T.B., Alekseev A.V., Mangataev M.B. Clinical case of Duchenne myodystrophy. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-45-52

АКТУАЛЬНОСТЬ

Миодистрофии и миопатии — большая разнородная группа наследственных заболеваний, многие из которых имеют тяжёлое течение и неблагоприятный прогноз [1]. Данная группа заболеваний приводит к первичному поражению скелетной мускулатуры. Отвечают за развитие миодистрофий более 30 генов [2].

Данная группа заболеваний имеет полиморфную клиническую картину, разные сроки манифестации, степень тяжести и прогноз. Корреляции между влиянием гена и клиническими проявлениями на данный момент недостаточно исследованы [3]. По мнению некоторых авторов, «нестандартные полиорганные проявления, которые пока мало изучены с точки зрения корреляций между геном/белком и фенотипом, между экзоном и типом мутации, а также низкая информированность медицинских работников, приводят к поздней диагностике, сложностям в проведении дифференциально-диагностических мероприятий, и следовательно, к несвоевременному и низкому качеству оказания лечебной и профилактической помощи семьям с такими заболеваниями» [2].

ВВЕДЕНИЕ

Миодистрофия Дюшенна — X-сцепленное наследственное заболевание, характеризующиеся постепенной гибелью мышечных волокон. Причина заболевания заключается в мутации гена *DMD* (дистрофин). Этот ген кодирует одноименный белок (рис. 1), является одним из самых больших генов человека и связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивая механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при сокращении [4]. В связи с этим белок дистрофин участвует в работе скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после напряжения [5].

Мутации в гене *DMD* изменяют структуру или функцию дистрофина. Миоциты без достаточного количества дистрофина повреждаются, так как мышцы многократно сокращаются и расслабляются при работе. Повреждённые волокна со временем ослабевают и гибнут, что приводит к мышечной слабости и нарушениям работы сердечной мышцы. Мутации, которые приводят к аномальной версии дистрофина, сохраняющей некоторые функции, обычно вызывают мышечную дистрофию Беккера, в то время как мутации, препятствующие выработке любого функционального дистрофина, обычно вызывают мышечную дистрофию Дюшенна [6]. При прогрессировании

заболевания мышечные волокна замещаются фиброзной и жировой тканью [5].

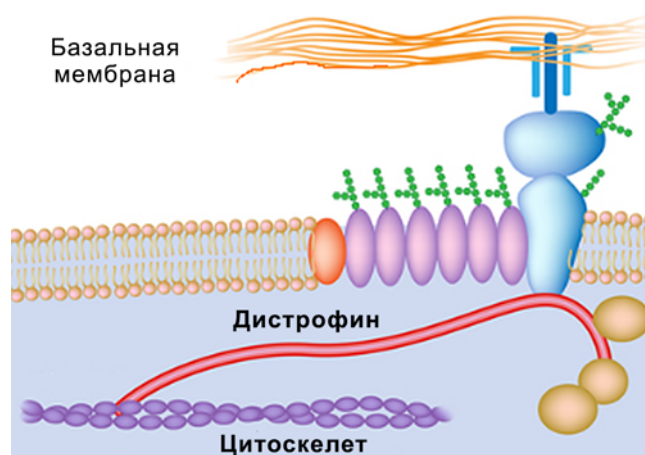


РИС. 1. Белок дистрофин в мышечном волокне [6]

Ген *DMD* расположен в X-хромосоме и наследуется по рецессивному типу. В связи с этим болеют в основном мужчины, а женщины являются носительницами, хотя иногда у женщин-носительниц отмечаются мышечная слабость, судороги, повышенный риск развития аномалий сердца по типу кардиомиопатий. Теоретически женщина может болеть миодистрофией Дюшенна, в случае если она гомозиготна по мутантному гену *DMD*, т. е. у неё два таких мутантных гена [6]. Приблизительно в 8 % случаев миодистрофия Дюшенна может наблюдаться у женщин, которые являются носителями дефектного гена. Это связано с инактивацией (лайонизацией) X-хромосомы, либо возникает при регулярной или мозаичной формах синдрома Шерешевского — Тернера. В этом случае клинические проявления дебютируют в период гормональных перестроек (беременность, менархе, климакс). Заболевание протекает в более лёгкой форме [7].

Миодистрофия Дюшенна вместе с миодистрофией Беккера, которая является более лёгкой версией мутации в гене *DMD*, встречаются с частотой 1 на 3500–5000 новорождённых мальчиков во всём мире. Ежегодно в США рождается от 400 до 600 мальчиков с такими заболеваниями [6]. Данные по заболеваемости в России на данный момент отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мальчик в возрасте 14 лет, поступил в отделение неврологии ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (ОГАУЗ ГИМДКБ) 30.11.2022 с жалобами на повышенную утомляемость, тетрапарез.

Анамнез. Ребёнок от первой беременности, первых родов. Со слов матери, беременность про-

текала без осложнений. Роды в срок, самостоятельные; ребёнок в головном предлежании. Вес при рождении 3400 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 6–8 баллов. К груди приложен сразу после рождения. Вскармливание грудное до 1 года 1 месяца. Ходит с 1 года 4 месяцев, фразовая речь с 2 лет. До 2013 г. вакцинирован по календарю прививок, с 2013 г. имеет медицинский отвод в связи с основным заболеванием. При сборе генеалогического анамнеза наследственной патологии не выявлено. В настоящий момент ребёнок является инвалидом.

В 2,5 года у ребёнка при госпитализации по поводу тяжёлого течения острого инфекционного вирусного заболевания было выявлено повышение креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Показатели сочли за случайные, при консультации невролога никаких нарушений не выявлено.

Повышенные показатели АЛТ и АСТ были отмечены также в 2013 г. В связи с этим в апреле 2013 г. был госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом: гепатит неуточнённый. Однако инфекционная природа заболевания не подтвердилась, и ребёнок был переведён в отделение гастроэнтерологии ОГАУЗ ГИМДКБ. В качестве лечения получал урсофальк, что привело к некоторому снижению показателей АЛТ и АСТ. Консультация невролога выявила миопатию неуточнённого генеза, после чего пациент был направлен на стационарное обследование в отделение неврологии в сентябре 2013 г. На фоне лечения положительной динамики не наблюдалось. При последующей госпитализации в августе 2014 г. была выполнена ДНК-диагностика, которая не выявила частых делеций в гене, вызывающем миодистрофию Дюшенна. Госпитализирован в сентябре 2020 г. с жалобами на нарастание мышечной слабости, нарушение походки, частые падения, потерю веса. Проведённая терапия результатов не дала. После консультации генетика в августе 2021 г. направлен на молекулярно-генетическое исследование в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ МГНЦ) на секвенирование ДНК с помощью панели «Limb-Girdle Muscular Dystrophies» с анализом 95 экзонов. В полученном результате патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, являющихся наиболее вероятной причиной заболевания, не выявлено. Однако в интроне 46 гена *DMD* (NM 004006.2) в положении chrX:31950196C>T в сайте кодирующей ДНК выявлены вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности 6762+1G>A, являющиеся возможной причиной заболевания. Дано заключение по диагнозу (16.11.2021): миодистрофия Дюшенна, вариант нуклеотидный последовательности в интроне 46 гена *DMD*.

Материал близких родственников отправлен на молекулярно-генетическую диагностику. В результате выявлена аналогичная мутация у матери пациента в гетерозиготном состоянии (носительство). Второй ребёнок в данном браке (девочка) данной мутации не имеет и является здоровой. Ввиду сцепленности мутации с X-хромосомой отец не обследован (здоров).

Настоящая госпитализация (30.11.2022) была плановой.

Объективно. Общее состояние среднетяжёлой степени. Самочувствие страдает (настроение снижено). Сознание ясное. Положение активное в постели (ребёнок сидит на постели, играет в телефоне в компьютерные игры, на вопросы отвечает односложно, интереса к общению не проявляет, зрительного контакта избегает). Температура в аксиллярной области – 36,7 °С. Артериальное давление – 110/68 мм рт. ст. Телосложение астеническое. Рост 145 см, вес 28,3 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 14,4 кг/м². Кожа бледная, сухая. Высыпания отсутствуют. Видимые слизистые обычного цвета, блестят. Катаральных явлений нет. Слизистая оболочка ротовой полости бледно-розовая, блестящая. Налёта на миндалинах нет. Лимфатические узлы не увеличены, подвижны, мягкой консистенции. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Со стороны мышечной системы отмечается явная дистрофия. Со стороны костно-суставной системы отмечается двусторонняя контрактура коленных суставов. Патологии со стороны остальных систем не отмечено.

Неврологический статус. I пара (*nn. olfactorii*): обоняние в норме; II пара (*nn. optici*): зрение в норме, поля зрения сохранены; III пара (*nn. oculomotorici*), IV пара (*nn. trochleare*), VII пара (*nn. abducens*): произвольные движения глаз в полном объёме, зрачки одинаковые, ширина зрачков соответствует освещению; V пара (*nn. trigemini*): чувствительность на лице сохранена, сила жевательных мышц в норме; VI пара (*nn. faciale*): лицо симметрично; VIII пара (*nn. vestibulocochleare*): слух сохранен, нистагм отсутствует; IX пара (*nn. accessorii*): движения сохранены в полном объёме; XII пара (*nn. hypoglossi*): язык по средней линии.

Двигательная система. Объём активных движений в конечностях ограничен. Сухожильные рефлексы в норме; клonusы, патологически и менингеальные рефлексы отсутствуют; брюшные рефлексы снижены. Сила мышц в руках составляет 4 балла, в ногах – 3 балла. Отмечается явная гипотрофия.

Чувствительных нарушений нет.

Система координации. Ребёнок самостоятельно не ходит. Из кресла на кровать пересаживается самостоятельно. Сидит и по кровати передвигается с помощью рук. Пальценосовую пробу выполняет точно. Коленопяточную пробу не выполняет.

Вегетативная система. Гипергидроз, акроцианоз отсутствуют, тазовые нарушения не выявлены. Дермографизм красный нестойкий.

Психическая сфера. Речь не изменена. Контакт доступен. В пространстве, времени, собственной личности ориентирован правильно. Команды выполняет.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови и мочи в норме. В биохимическом анализе крови: АСТ — 85 МЕ/л, АЛТ — 97 МЕ/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1015 МЕ/л, щелочная фосфатаза — 90,15 Ед/л, креатинкиназа — 3529,37 Ед/л.

Инструментальные исследования

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия умеренная, гипертрофия правого желудочка.

Рентгенография грудной клетки: рентген-признаков патологических изменений органов грудной клетки на момент исследования не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы: выявлена спленомегалия.

На эхокардиографии патологии не выявлено.

Ребёнок проконсультирован узкими специалистами.

Получает следующее лечение. Режим общий. Питание по общему варианту диеты. Физиотерапия не показана. Преднизолон 30 мг в растворе 100 мл 0,9% NaCl внутривенно капельно № 10; раствор Левокарнитина (элькар) 500 мг в растворе 100 мл 0,9% NaCl внутривенно капельно № 10; лечебная физкультура.

В результате госпитализации состояние без перемен. Ребёнок выписан, рекомендовано наблюдение участкового педиатра и узких специалистов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагностика миодистрофии Дюшенна по клинической картине достаточно сложна. Клинические проявления варьируют от тяжёлых при миодистрофии Дюшенна до более лёгких форм при миодистрофии Беккера. Основные клинические проявления манифестируют в зависимости от степени тяжести заболевания в возрасте 2–3 лет. До этого возраста происходящий в организме ребёнка интенсивный рост мышц скрывает дистрофические процессы, поэтому заболевание на доклинической стадии развития не распознаётся [8]. Однако клинициста могут насторожить задержка речевого и моторного развития. По данным некоторых авторов [9], ребёнок начинает держать голову позже 8 месяцев, самостоятельно ходить после 18 месяцев. Как правило, повышение уровня АЛТ, АСТ, КФК и ЛДГ обнаруживается случайно при обращении за медицинской помощью по другому поводу (чаще острые инфекционные заболевания). При этом повышение КФК происходит в сотни раз, АЛТ и АСТ — в десятки раз, ЛДГ — в несколько раз и не связано с поражением печени [9].

Основное диагностическое значение имеют картирование и молекулярно-генетические исследования наличия мутаций в гене *DMD*.

Около двух третей мутаций гена-дистрофина — это делеции одного или нескольких экзонов. При этом чёткой корреляции между степенью делеции и тяжестью заболевания не обнаружено. В любом случае делеции приводят к сдвигу рамки считывания [10]. В связи с тем, что ген *DMD* достаточно большой, это практически всегда приводит к изменению структуры белка дистрофина и вариантам клинического течения.

В литературе описаны случаи гонадного и соматического мозаицизма при миодистрофии Дюшенна [11, 12].

Несмотря на сложности молекулярно-генетической диагностики, основной проблемой при миодистрофии Дюшенна является проблема поиска эффективного лечения (этиологического и патогенетического). Так как основными патогенетическими звеньями развития заболевания являются гибель миоцитов и выход протеолитических ферментов (таких как кальпаина) [2, 14], воспаление, реактивная репаративная регенерация (постнатальный рабдомиогистогенез), замещение миоцитов соединительной и жировой тканями (ложная гипертрофия), утрата функций [2, 15], то основная патогенетическая терапия будет направлена на эти звенья патогенеза. Однако известные на сегодня методы патогенетической терапии малоэффективны, в связи с чем необходима разработка новых этиологических методов лечения.

Сегодня уже разработаны теоретические подходы к клеточной терапии (рис. 2) [2].

Они включают клеточные и генотерапевтические методы в зависимости от вида мутации у пациента: при миссенс-мутации возможна посттрансляционная коррекция дефектного белка белками-шаперонами либо заместительная клеточная терапия; при нонсенс-мутациях возможно применение методики пропуска экзона и т. д. [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика наследственных миодистрофий достаточно сложна [16]. Причиной этому является низкая осведомлённость врачей и отсутствие настороженности в плане диагностики наследственной патологии. Несмотря на это основной проблемой оказания эффективной медицинской помощи пациентам является всё же разработка эффективных методов лечения. На сегодняшний день мы обладаем значительными теоретическими познаниями в лечении наследственной патологии, в частности миодистрофий [2, 13]. Однако разработка практических технологий лечения значительно отстаёт, что требует особого внимания со стороны организаторов здравоохранения.

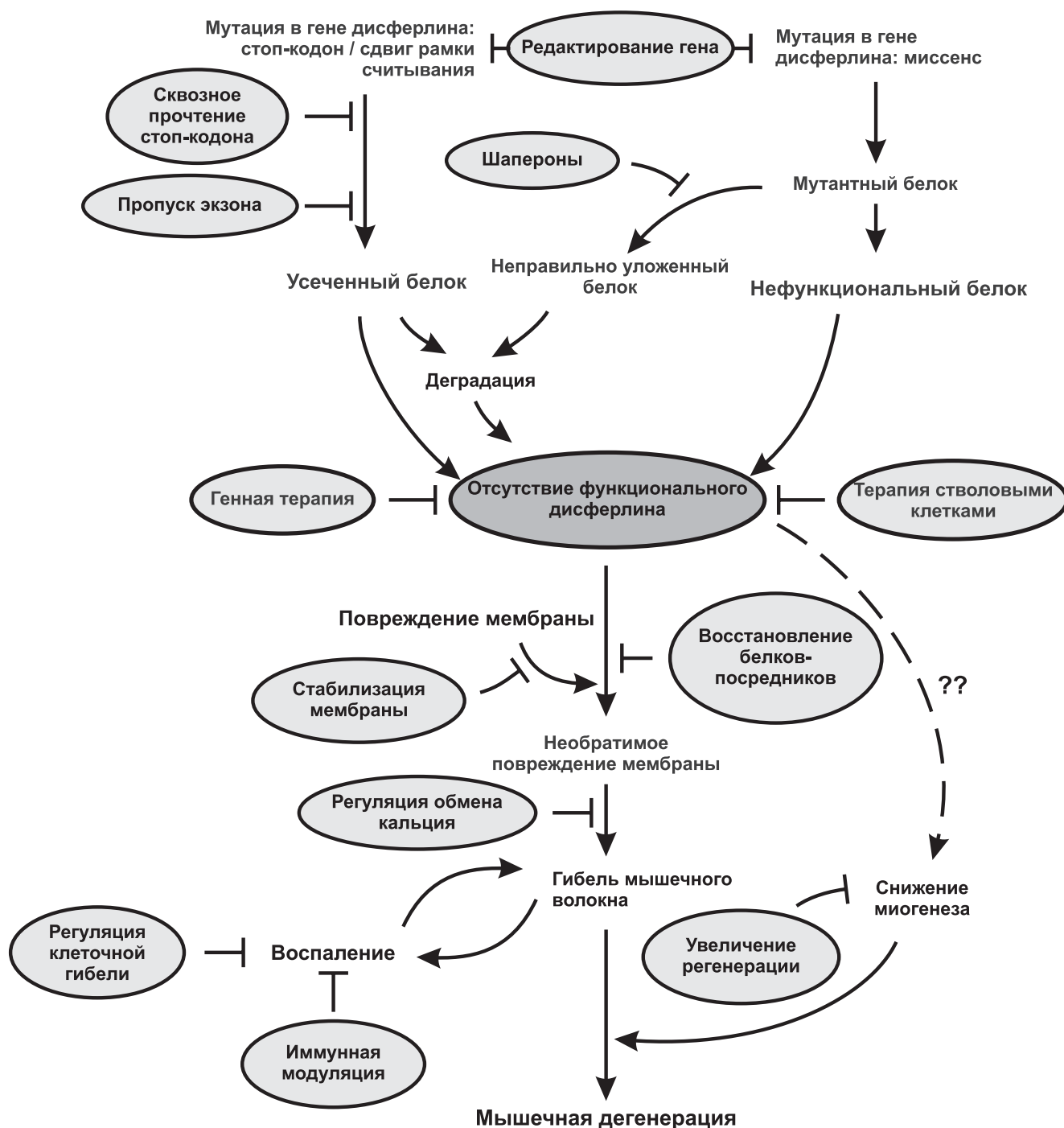


РИС. 2. Потенциально возможные терапевтические стратегии лечения миодистрофии Дюшенна [2, 13]

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Царькова С.А., Ушакова Р.А., Громада Н.Е., Косенкова М.И., Мусалова О.Р. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – Беккера. Трудности диагностики. *Доктор.Ру.* 2020; 19(10): 61-65 [Tsarkova SA, Ushakova RA, Gromada NE, Kosenkova MI, Musalova OR. Progressive Duchenne – Becker muscular dystrophy. Challenges with diagnosis. *Doctor.Ru.* 2020; 19(10): 61-65. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-61-65

2. Деев Р.В., Мавликеев М.О., Бозо И.Я., Пулин А.А., Еремин И.И. Генно-клеточная терапия наследственных заболеваний мышечной системы: современное состояние вопроса. *Гены и клетки.* 2014; IX(4): 6-33. [Deev RV, Mavlikeev MO, Bozo IYa, Pulin AA, Eremin II. Gene- and cell-based therapy of muscle system hereditary disorders: State-of-art. *Genes and Cells.* 2014; IX(4): 6-33. (In Russ.)].

3. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: The 2014 update. *Acta Myol.* 2014; 33(1): 1-12.

4. *Muscular dystrophy, Duchenne type; DMD (#310200)*. URL: <https://www.omim.org/entry/310200> [date of access: 05.05.2023].

5. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev*. 2002; 82(2): 291-329. doi: 10.1152/physrev.00028.2001

6. *Duchenne and Becker muscular dystrophy*. URL: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy/#causes> [date of access: 05.05.2023].

7. Rutkove SB, Kapur K, Zaidman CM, Wu JS, Pasternak A, Madabusi L, et al. Electrical impedance myography for assessment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2017; 81(5): 622-632. doi: 10.1002/ana.24874

8. Fayssol A, Abasse S, Silverston K. Cardiac involvement classification and therapeutic management in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2017; 4(1): 17-23. doi: 10.3233/JND-160194

9. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020; 9(5): 341-360. doi: 10.2217/cer-2019-0171.

10. Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, Wollan PC, Silverstein MD. Skeletal, cardiac, and smooth muscle fail-

ure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 1996; 14(1): 7-12. doi: 10.1016/0887-8994(95)00251-0

11. Jones GE, Witkowski JA. Membrane abnormalities in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1983; 58(2): 159-174. doi: 10.1016/0022-510x(83)90214-9

12. Richards CS, Watkins SC, Hoffman EP, Schneider NR, Milsark IW, Katz KS, et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1990;46(4):672-681.

13. *Therapeutic strategies*. URL: <https://www.jain-foundation.org/research/dysferlin-background/therapeutic-opportunities> [date of access: 05.05.2023].

14. Miller JB, Girgenrath M. The role of apoptosis in neuromuscular diseases and prospects for anti-apoptosis therapy. *Trends Mol Med*. 2006; 12(6): 279-286. doi: 10.1016/j.molmed.2006.04.003

15. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: Muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(7): 379-390. doi: 10.1038/nrneuro.2011.81

16. Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Методы современной генетики. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 60-71 [Tkachuk EA, Seminsky IZ. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 60-71. (In Russ.)]. doi: 10.57256/2949-0715-2023-1-60-71

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Барыкова Дарья Михайловна – врач-генетик, ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница»; врач-генетик, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-4258-1475

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient's legal representative for analysis and publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital for the opportunity to collect clinical material.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Darya M. Barykova – Geneticist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Geneticist, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-4258-1475

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Астахова Татьяна Александровна – врач-генетик, научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». ORCID: 0000-0003-1427-4734

Ильина Алена Борисовна – заведующая психоневрологическим отделением, врач-невролог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-5444-5086

Ван Надежда Николаевна – врач-невролог детского психоневрологического отделения, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0009-0006-5377-962X

Костик Татьяна Борисовна – врач-невролог детского психоневрологического отделения, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница». ORCID: 0009-0000-0608-6122

Алексеев Александр Вадимович – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0000-9911-630X

Мангатаев Михаил Бадмаевич – студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0005-9363-5068

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Tatyana A. Astakhova – Geneticist, Researcher Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. ORCID: 0000-0003-1427-4734

Alena B. Ilyina – Head of the Neuropsychiatric Department, Neurologist, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5444-5086

Nadezhda N. Van – Neurologist at the Pediatric Neuropsychiatric Department, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0009-0006-5377-962X

Tatyana B. Kostik – Neurologist at the Pediatric Neuropsychiatric Department, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital. ORCID: 0009-0000-0608-6122

Alexander V. Alekseev – Student at the Pediatric Faculty, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0000-9911-630X.

Mikhail B. Mangataev – Student at the Pediatric Faculty, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0005-9363-5068

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 05.05.2023

Принята 16.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 05.05.2023

Accepted 16.05.2023

Published 10.06.2023