

Клинический случай  
УДК 616.74-009.16-053.2/.4  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-84-89>

## Случай синдрома PURA у новорождённого (синдром нарушения нервного развития с неонатальной дыхательной недостаточностью, гипотонией и трудностями при кормлении; NEDRIHF(OMIM 616158))

Л.В. Кравченко, К.И. Лазарева, Л.И. Монат, М.А. Левкович

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Лариса Вахтанговна Кравченко, [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru)

**Аннотация.** Представлено клиническое наблюдение новорождённого ребенка с чрезвычайно редким заболеванием — синдром PURA. В мировой научной литературе существует ограниченное количество публикаций, посвящённых данному заболеванию, что является основной причиной, определяющей сложность диагностики. Данный случай демонстрирует необходимость при стойком выраженном миастеническом синдроме у новорождённых помимо исключения наследственных болезней обмена, проведение полногеномного секвенирования ДНК для выявления синдрома PURA. Клинический случай у ребёнка раннего возраста представлен как пример тяжелого заболевания с неблагоприятным течением и вероятностью ухудшения отделенного прогноза.

Целью явилось освещение клинических проявлений, сложности терапии данной патологии неонатологам, педиатрам, неврологам с позиций повышения качества диагностики данной патологии.

**Ключевые слова:** мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, новорождённый, синдром PURA.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кравченко Л.В., Лазарева К.И., Монат Л.И., Левкович М.А. Случай синдрома PURA у новорождённого (синдром нарушения нервно-го развития с неонатальной дыхательной недостаточностью, гипотонией и трудностями при кормлении; NEDRIHF(OMIM 616158)). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):84-89. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-84-89

## A case of PURA syndrome in a newborn child (neurodevelopmental disorder syndrome with neonatal respiratory failure, hypotension and feeding difficulties; NEDRIHF(OMIM 616158))

L.V. Kravchenko, K.I. Lazareva, L.I. Monat, M.A. Levkovich

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
Corresponding author: Larisa V. Kravchenko, [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru)

**Abstract.** A clinical observation of a newborn child with an extremely rare disease - PURA syndrome is presented. In the world scientific literature, there is a limited number of publications devoted to this pathology, which is the main reason that determines the complexity of diagnosis. This case demonstrates the need for persistent severe myasthenic syndrome in newborns, in addition to excluding hereditary metabolic diseases, to conduct whole genome DNA sequencing to detect PURA syndrome. A clinical case in a young child is presented as an example of a severe illness with an unfavorable course and the likelihood of a worsening separated prognosis.

The goal was to highlight the clinical manifestations, the complexity of the treatment of this pathology by neonatologists, pediatricians, neurologists from the standpoint of improving the quality of diagnosis of this pathology.

**Keywords:** muscle hypotension, respiratory failure, newborn, PURA syndrome.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Kravchenko L.V., Lazareva K.I., Monat L.I., Levkovich M.A. A case of PURA syndrome in a newborn child (neurodevelopmental disorder syndrome with neonatal respiratory failure, hypotension and feeding difficulties; NEDRIHF(OMIM 616158)). *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):84-89. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-84-89

### Введение

Синдром PURA представляет собой крайне редкое новое врождённое генетическое заболевание, поражающее нервную систему и характеризующееся задержкой физического развития, в частности, двигательных навыков, таких как ходьба, умственной отсталостью, задержкой развития речи, неонатальной гипотонией, чрезмерной сонливостью, эпилепсией и другими аномалиями [1,2]. Данный синдром вызывается мутациями в гене PURA, в хромосоме 5. Наследуется по аутосомно-доминантному типу [3]. Белок Pura особенно важен для нормального развития мозга, роста и деления нейронов. Впервые заболевание было описано в медицинской литературе в 2014 г. На сегодняшний день насчитывается 72 ребенка с этим диагнозом. Однако ожидается, что всё более широкое внедрение новейшей технологии «секвенирования генов» в течение нескольких лет приведёт к увеличению числа диагностированных случаев. По данным литературы, на его долю приходится менее 1% случаев задержки развития. Дети с синдромом PURA могут научиться ходить позже своих сверстников, однако многие никогда не смогут ходить. Выразительные языковые навыки (словарный запас и воспроизведение речи), как правило, страдают сильнее, чем рецептивные языковые навыки (способность понимать речь). Синдром PURA у новорождённых и детей первых месяцев жизни проявляется очень слабым мышечным тонусом и трудностями при кормлении в виде затруднения глотания (дисфагии), которые могут сохраняться на протяжении всей жизни. Кроме того, новорождённые и дети на первом году жизни могут быть чрезмерно сонливыми, иметь низкую температуру тела, у них могут отмечаться приступы апноэ или эпизоды гиповентиляции. Эти проблемы с дыханием обычно проходят после 1 года [2].

В работах других авторов также указывается на то, что у новорождённых и детей первого года жизни синдром PURA проявляется нарушением развития нервной системы, которая проявляется затруднениями при кормлении в сочетании с дыхательной недостаточностью, тяжёлой гипотонией при рождении, которая и является причиной дыхательных расстройств, включая апноэ и гиповентиляцию (NEDRIHF). Многим новорождённым требуется искусственная вентиляция лёгких и проведение кормления через зонд. Пациенты имеют общую задержку развития, часто не развивая способность ходить или говорить, хотя тяжесть заболевания может быть различной. Визуализация головного мозга часто показывает гипомиелинизацию и паренхиматозную атрофию.

При синдроме PURA также распространены повторяющиеся приступы эпилепсии. Приступы обычно начинаются в возрасте до 5 лет с неконтролируемых подергиваний мышц. Могут развиваться и генерализованные тонико-клонические судороги, сопровождающиеся потерей сознания, мышечной ригидностью. У людей с синдромом PURA судороги часто трудно контролировать. Другие особенности у людей с синдромом PURA могут включать аномалии сердца, глаз, мочеполового тракта, желудочно-кишечного тракта и скелета [4,5].

**Цель исследования** — диагностика синдрома PURA у новорождённого.

### Описание клинического случая

Ребенок, Назар С. поступил в НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, (директор, д.м.н. Лебеденко А.А.) в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей РНИИАП (заведующая отделением, к.м.н. К.И. Лазарева) в возрасте 4 суток для обследования и лечения из родильного дома.

Ребенок родился от матери 29 лет, страдающей хроническим пиелонефритом (ремиссия), миопией слабой степени ОУ, сложным миопическим астигматизмом ОУ, хроническим циститом (стадия ремиссия). У матери выявлен пролапс митрального клапана 1 степени. Ребёнок родился от второй беременности. Первая закончилась родами в 2008 г., протекала без особенностей, ребенок здоров.

Данная беременность протекала с трихомониазом в 12 недель, кандидозным кольпитом в 23 недель, анемией средней степени в 30 недель. Первые шевеления плода, со слов мамы, отмечались с 20 недель.

Роды вторые, естественные, в головном предлежании, в сроке гестации 39 недель 1 день. Отмечалось родовое излитие околоплодных вод. Масса при рождении — 2800 г, длина — 50 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см, оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов. Ребенок родился в удовлетворительном состоянии. С 3-х суток жизни отмечалась субиктеричность кожи.

В детском отделении родильного дома состояние ребенка расценивалось как средней тяжести, обусловленное манифестацией неврологической симптоматики на 2-е сутки жизни в виде мышечной гипотонии, положительного рефлекса Бабинского с двух сторон, снижения физиологических рефлексов новорождённого (ползания, ходьбы, опоры), симптома «короткой шеи» и «подтянутых плеч», левосторонней кривошеи. Отмечался периодически крупноразмашистый тремор верхних и нижних конечностей. На 4-е сутки жизни обращало внимание нарастание неврологической симптоматики, появление глазодвигательных нарушений (плавающие движения глазных яблок, горизонтальный нистагм, симптом Грефе, симптом «заходящего солнца»), усиление тремора конечностей и подбородка, судорожная готовность. Проводилась пульсоксиметрия, показатели в пределах нормы (ЧСС — 132–136 в 1 минуту; SpO<sub>2</sub> — 98–99%).

Ребёнок находился на лечебно-охранительном режиме, кормился через рожок сцеженным грудным молоком по 35,0 мл через каждые 3,5 часа, сосал вяло, медленно, не срыгивал. Ребёнок был осмотрен дежурным реаниматологом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения ребёнка и с учётом тяжести состояния и нарастания неврологической симптоматики ребенок был переведён в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей.

Ребенок поступил в отделение на 4-е сутки жизни. При поступлении общее состояние ребёнка расценивалось как тяжёлое, обусловленное выраженными признаками неврологической симптоматики. Переведён на питание через зонд. Кожные покровы — бледно-розовые, с субиктеричностью лица и верхнего плечевого пояса, периоральный и акроцианоз в покое, уменьшающиеся при подаче увлажнённого кислорода. Склеры светлые. Физиологическое нагрубание молочных желез. Отёков нет. Пастозности нет. Тургор мягких тканей несколько снижен,

подкожно-жировая клетчатка истончена. Мышечная система развита слабо. Масса при поступлении — 2565 г, длина тела — 50 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см. Дефицит массы составил 28%. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Форма черепа плагиоцефалия с двух сторон, большой родничок 2,0×2,0 см, на уровне костей черепа. Малый родничок щелевидный. Грудная клетка цилиндрической формы, конечности не деформированы. Частота дыхания — 38 в 1 минуту, ритмичное. Перкуторно-лёгочной звук над всей поверхностью лёгких. Дыхание без участия вспомогательной мускулатуры. При аускультации выслушивается физиологически ослабленное дыхание в обоих лёгких, хрипы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 144 в 1 минуту, пульс удовлетворительного напряжения и наполнения. Верхушечный толчок в IV межреберье. Тоны сердца ритмичные, приглушены, нежный систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, гипотония мышц передней брюшной стенки. Состояние пупочной ранки — в скобе Роговина. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезёнка не увеличена. Стул при осмотре желто-зеленый, кашицеобразный. Мочеиспускание свободное. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу, яички в мошонке.

Неврологический статус: ребенок в сознании, однако вялый. Симптомокомплекс «вялого» ребенка. На осмотр реакции снижены, при болевом раздражении громкий непродолжительный крик. Диаметр зрачков нормальный, D=S, реакция на свет «живая». Движения глазных яблок плавающие. Горизонтальный нистагм. Менингеальных знаков нет. Физиологические рефлексы орально-спинальных автоматизмов резко снижены, сосательный и глотательный рефлексы — вялые. Брюшные рефлексы снижены. Двигательная сфера: «поза лягушки». Объём активных движений резко снижен. Сопротивление пассивным движениям в конечностях снижено. Сухожильные рефлексы с нижних конечностей с расширением рефлексогенных зон, с верхних конечностей — снижены, D=S. Миоклонии стоп. Мышечный тонус — выраженная гипотония в проксимальных дистальных отделах конечностей, «пяточные стопы». При тракции за руки — общая гипотония. Рефлексы опоры и шагового автоматизма угнетены, при аксиллярном подвешивании отмечается выраженное разгибание ног. Тремор мелко размашистый, спонтанные и контактные вздрагивания верхних и нижних конечностей. Во сне отмечаются частые глотательные движения и элементы пережевываний и «причмокиваний». Подергивание мимической мускулатуры и век (оперкулярные судороги). Левосторонняя кривошея. «Втянутая» шея.

Ребенок находился в отделении 33 дня, с 24.01.21 по 26.02.22. За время госпитализации была проведена вся необходимая лабораторная и инструментальная диагностика, позволившая выставить основной и сопутствующие диагнозы, определить тактику ведения и лечения данного ребенка. На момент поступления ребенка (на 4-е сутки жизни) в общем анализе крови обращала на себя внимание лейкопения ( $6,8 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтропения (29%) тромбоцитопения ( $143 \times 10^9/\text{л}$ ), в общем анализе мочи

патологии не выявлено. На 5-е сутки жизни у ребенка появились кратковременные апноэ, а также отмечалось проявление геморрагического синдрома в виде кишечного кровотечения, потребовавшего введения одноклассной и одноклассной свежезамороженной плазмы с целью коррекции плазменно-коагуляционного звена гемостаза. При мониторинговании кислотно-щелочного состояния крови отмечался метаболический ацидоз, гиперлактатемия ( $2,8 \text{ ммоль/л}$ ).

В общем анализе крови сохранялась тромбоцитопения ( $112 \times 10^9/\text{л}$ ), в формуле крови появился сдвиг до палочко-ядерных нейтрофилов (5%). Биохимическое исследование крови выявило гипербилирубинемия ( $171 \text{ мкмоль/л}$ ) за счёт непрямой фракции ( $149 \text{ мкмоль/л}$ ), гипопротейнемию ( $42,3 \text{ г/л}$ ), гипоальбуминемия ( $31,4 \text{ г/л}$ ), нормативный уровень трансаминаз (АСТ и АЛТ). Исследование коагулограммы не выявило снижение синтеза факторов свёртывания крови. Обращало на себя внимание, что в динамике заболевания в биохимическом анализе крови на фоне снижения уровня общего билирубина ( $171 \text{ мкмоль/л} \rightarrow 85,3 \text{ мкмоль/л}$ ), нарастал уровень прямой фракции, процент которой от общего билирубина составил ( $12,9\% \rightarrow 19,2\% \rightarrow 27\%$ ), при этом отмечалось и нарастание уровня АСТ в 4 раза ( $22,4 \text{ U/л} \rightarrow 90,7 \text{ U/л}$  на 13-е сутки жизни. Уровень креатинфосфокиназы на 6-е сутки жизни имел нормативное значение ( $59 \text{ U/л}$ ), однако в динамике заболевания на 13-е сутки жизни отмечалось его повышение в 3 раза ( $187 \text{ U/л}$ ). Уровень ГГТ был повышен и составил  $391,7 \text{ U/л}$ .

Исследование крови на гормоны выявило снижение уровня тиреотропного гормона до  $0,43 \text{ мкМЕ/мл}$  и трийодтиронина ( $1,1 \text{ Pg/ml}$ ), снижение уровня кортизола ( $11 \text{ нмоль/л}$ ) при повышенном уровне адренокортикотропного гормона ( $92,7 \text{ пг/мл}$ ).

В лаборатории молекулярной патологии «Геномед», г. Москва, было проведена tandemная масс-спектрометрия (ТМС) в возрасте 16 суток жизни. Было выявлено повышение концентрации глицина до  $1613,217 \text{ мМ/л}$ , которое может наблюдаться при неклеточной гиперглицинемии.

Ребенку были проведены следующие инструментальные обследования.

Нейросонограмма показала, что боковые желудочки —  $1,0 \times 1,0 \text{ мм}$ , щелевидные, III желудочек —  $4,0 \text{ мм}$ , полость прозрачной перегородки —  $6,7 \text{ мм}$ . Диффузное повышение эхогенности перивентрикулярной области, области подкорковых ядер и таламуса. Неоднородность сосудистых сплетений. Выраженные признаки незрелости головного мозга. Диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга, отёчность перивентрикулярных зон. Умеренная дилатация третьего желудочка. Слева в области переднего рога бокового желудочка лоцируется субependимальное уплотнение в стадии лизиса  $2,0 \times 5,4 \text{ мм}$ .

Транскраниальная доплерография показала выраженную церебральную артериовенозную недостаточность. Косвенные признаки транзиторной внутричерепной гипертензии с гемодинамическими расстройствами.

При проведении МРТ головного мозга пороков не выявлено. Выявлена МР-картина мелкой кисты прозрачной перегородки, незначительной дилатации

ликворосодержащих пространств, ишемического поражения кортикоспинальных трактов головного мозга. МР-признаков патологии интракраниальных артерий и вен не определяется.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило резкую дилатацию чашечно-лоханочного комплекса обеих почек. Размер надпочечников — в пределах возрастной нормы. ЭхоКС — функционирующие фетальные протоки (открытое овальное окно), при этом сократительная способность левого желудочка была сохранена.

На ЭЭГ регистрировались умеренные общемозговые изменения. Снижение функциональной лабильности корковых процессов. Усиление восходящих активирующих влияний ретикулярной формации ствола головного мозга. Типичных эпикомплексов и пароксизмальной активности зарегистрировано не было.

На рентгенограмме органов грудной и брюшной полости было выявлено двустороннее снижение пневматизации легочной ткани, гиперпневматизация петель кишечника.

Также были проведены консультации узких специалистов. Эндокринолог: низкий уровень кортизола (11 нмоль/л) и повышение адренокортикотропного гормона (92,7 пг/мл) в крови расценивается как транзиторный гипокортицизм. Окулист: ангиопатия сетчатки первой степени обоих глаз. Детский невролог: последствие церебральной родовой травмы на фоне внутриутробной гипоксии, церебральной ишемии. Перивентрикулярное кровоизлияние I степени слева, синдром гемолитико-динамических расстройств, симптоматическая эпилепсия; синдром мышечной дистонии. Учитывая наличие судорожного синдрома, миоклонических судорог, необходимо исключать наследственные болезни обмена. Генетик: результат кариотипа норма — 46 XY.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных ребенку поставлен основной клинический диагноз «P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для гестационного возраста: ребенок, рожденный при сроке гестации 39 недель 1 день с массой тела при рождении 2800 г, соответствующей сроку гестации. P52.0 Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние у новорожденного I степени слева. Ишемия мозга средней степени тяжести, острый период, синдром угнетения ЦНС, синдром пароксизмальных состояний, синдром псевдобульбарных нарушений, синдром вегето-висцеральной дисфункции, установочная левосторонняя кривошея».

Сопутствующие клинические диагнозы: «E72.5 Наследственное генетическое заболевание обмена веществ: неклеточная гиперглициемия? Митохондриальная болезнь неуточненная? Транзиторный гипокортицизм. P39.8 Инфекция специфичная для перинатального периода неуточненной вирусной/бактериальной (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*) этиологии с развитием перинатального поражения ЦНС, геморрагического синдрома, анемии легкой степени тяжести, транзиторной тромбоцитопении. Q21.1 Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно».

Ребенку были проведены следующие лечебные мероприятия:

- инфузионная терапия — 10% глюкоза с компонентами, 10% аминoven-инфант, 20% липофундин;
- антигеморрагическая терапия — викасол, 12,5% этамзилат;
- антибактериальная терапия — сультасин, цефотаксим, амикацин;
- с целью профилактики апноэ — 20% кофеина-бензоат;
- метаболическая терапия — цитофлавин, аскорбиновая кислота, 30% элькар;
- ноотропная терапия — кортексин;
- витаминотерапия — пиридоксин, чередуя с тиамина хлоридом;
- коррекция гемостаза — свежесамороженная плазма B(III) Rh (+) №1;
- биопрепараты — баксет бэби;
- гепатопротекторная терапия — урсофальк;
- селективная деконтаминация — колипротейный бактериофаг;
- профилактика остеопении — аквадетрим;
- Интерферонотерапия — свечи генферон-Лайт;
- гормонотерапия — кортеф;
- кислородотерапия;
- ортопедический воротник Шанца.

На фоне проводимой терапии за время нахождения в стационаре (33 суток) у мальчика улучшился аппетит, отмечалась положительная динамика в массе тела (прибавил 893 г), при пассивных движениях отмечалось мышечное сопротивление в конечностях, активные движения в полном объеме. Диаметр зрачков нормальный, S=D. Реакция на свет сохранена. За игрушкой кратковременно пытается проследить, взгляд кратковременно пытается фиксировать. Сохраняются плавающие движения глазных яблок, однако в динамике менее выражены. Судорог, судорожной готовности не отмечается. Сухожильные рефлексы оживлены с нижних и верхних конечностей, D=S. Мышечный тонус дистоничен с тенденцией к гипотонии мышц верхних и нижних конечностей, «пяточные» стопы. При тракции за руки хватательный рефлекс более выражен, пытается кратковременно подтягиваться. Разведение бедер полное. Физиологические рефлексы орально-спинальных автоматизмов снижены, брюшные рефлексы вызываются, глотательный рефлекс и сосательный рефлекс восстановились. На болевой раздражитель реакция криком. Просыпается перед кормлениями, время бодрствования между кормлениями увеличилось. Срыгиваний, рвоты нет. Энтеральное кормление (сцеженное грудное молоко), высасывает 90 мл каждые 3 часа, сосёт активно. Во время кормлений (1–2 раза за сутки) отмечаются поперхивания.

Ребёнок был выписан в удовлетворительном состоянии по месту жительства под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями.

Повторное исследование тандемная масс-спектрометрия в лаборатории молекулярной патологии было проведено в возрасте 2 месяцев жизни. По результатам исследования данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

В течение первого года жизни у ребенка отмечалась задержка психомоторного развития. Ребенок два раза был госпитализирован в детские отделения для проведения

реабилитационного лечения. В 5 месяцев ребенок находился на стационарном лечении по поводу латентной цитомегаловирусной инфекции, правосторонней верхнедолевой пневмонии. В возрасте 10 месяцев физическое развитие дисгармоничное за счет избытка массы. Масса 11 кг (перцентиль — 90–97%). Индекс массы тела — 19,04. Рост — 76 см (перцентиль — 75–90%). Патологии слуха, зрения не выявлено. В неврологическом статусе общемозговых и менингеальных симптомов нет. Фиксирует взгляд, следит за предметами. Сосание и глотание в норме. Язык в полости рта несколько дистоничен. Мышечный тонус в конечностях гипотоничен. Сухожильные рефлексы вызываются, снижены. Патологических рефлексов не выявлено. Голову держит с 7 месяцев, переворачивается со спины на живот с 9 месяцев, в речи скудность звукового запаса, в основном гуление. Раскатывает свои руки, удерживает вложенные игрушки. Психомоторное развитие соответствует 4–4,5 месяцам.

На ЭЭГ корковая ритмика сформирована. Эпилептиформной и очаговой патологической активности не зарегистрировано.

На электромиограмме отмечается снижение амплитуд М-ответов, снижение амплитуд и длительности ПДЕ, ускорение рекрутирования ПДЕ, показатели турно-амплитудного анализа ниже нормативных границ. Ребенку был выставлен основной клинический диагноз: «G71.1 Миотонический синдром у ребенка с синдромальной патологией. Задержка психомоторного развития». Сопутствующий клинический диагноз — «K26.8 Нарушение самостоятельной вертикализации, сидения. Z99.8 Зависимость от кресла-коляски, опоры для сидения, опоры для стояния».

С учётом данных анамнеза, сохраняющейся в возрасте 1 года 5 месяцев выраженной задержки психомоторного развития, отсутствия положительного эффекта от проводимых курсов реабилитационной терапии, а также того, что широкий метаболический скрининг, который включал аминокислоты, медь, церулоплазмин, мочевые органические кислоты и мукополисахариды, дал нормальные результаты, ребёнку в Медико-генетической лаборатории «Evogen» (г. Москва) было проведено полногеномное секвенирование ДНК с целью поиска генетических вариантов, являющихся вероятной причиной заболевания.

Был проведён поиск патогенных мутаций, ассоциированных с клиническим диагнозом и прочими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями, по результатам которого врачом-генетиком было сделано следующее заключение.

Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 1 из 1 гена PURA, приводящий к сдвигу рамки считывания p.Thr101LeufsTer124. Патогенные варианты в гене PURA приводят к развитию аутосомно-доминантного нарушения развития нервной системы с неонатальной дыхательной недостаточностью, гипотонией и трудностями при кормлении (OMIM 616158).

Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.10., с большой вероятностью

приводит к потере функции соответствующей копии гена. Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

#### Обсуждение

Особенностью данного случая является трудность раннего выявления такого редкого заболевания как синдром PURA, относящегося к наследственным нервно-мышечным заболеваниям, сопровождающихся диффузной мышечной гипотонией. Описано более 80 различных заболеваний, сопровождающихся в раннем возрасте таким симптомокомплексом. Для обозначения диффузной мышечной гипотонии вне зависимости от её происхождения используется термин «вялый ребенок», не имеющий нозологической самостоятельности [6].

В описываемом клиническом случае алгоритм дифференциальной диагностики начался именно с обнаружения у ребенка симптомокомплекса «вялый ребенок». Учитывая, что причинами диффузной мышечной гипотонии могут быть помимо **перинатальных** гипоксически-ишемических и травматических **поражений нервной системы** и наследственные болезни обмена веществ дифференциальная диагностика проводилась между внутрижелудочковым нетравматическим кровоизлиянием у новорожденного I степени слева, ишемией мозга средней степени тяжести и наследственным генетическим заболеванием обмена веществ. Последнее было исключено. И лишь в возрасте 1 года и 5 месяцев ребенку было проведено полногеномное секвенирование ДНК, выявлена мутация в гене PURA и выставлен диагноз «Синдром PURA». Данные случай продемонстрировал, что из-за обширной клинической гетерогенности синдрома PURA процесс диагностики может быть очень сложным даже для опытных клиницистов.

Проблемы диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний у новорождённых связано с неспецифичностью симптомов, маскировкой под другие заболевания (эпилепсия, нейроинфекция, перинатальная патология), низкой частотой встречаемости данной патологии.

#### Заключение

Таким образом, необходимо учитывать в диагностическом поиске, что наследственные заболевания, сопровождающиеся мышечной гипотонией, включают дефекты на геномном или хромосомном уровне. Несмотря на то, что синдром PURA является редким генетическим заболеванием, клиническая симптоматика которого носит неспецифический характер, необходимо помнить, что данный синдром имеет общие черты, соответствующие врождённому миастеническому синдрому. Неонатологи должны иметь настороженность в отношении данной патологии и возможность при своевременном направлении ребенка на консультацию к врачу-генетику проведения полногеномного секвенирования ДНК. Ранняя диагностика синдрома PURA необходима для определения объёма комплекса терапевтических воздействий, прогнозирования течения заболевания и профилактики повторных случаев рождения детей с данной патологией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fukuda Y, Kudo Y, Saito M, Kaname T, Oota T, Shoji R. Expanding the PURA syndrome phenotype with manifestations in a Japanese female patient. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41439-022-00189-7>
2. Reijnders MRF, Janowski R, Alvi M, Self JE, van Essen TJ, et al. PURA syndrome: clinical delineation and genotype-phenotype study in 32 individuals with review of published literature. *J Med Genet.* 2018;55(2):104-113. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104946>
3. Choi SA, Lee HS, Park TJ, Park S, Ko YJ, et al. Expanding the clinical phenotype and genetic spectrum of PURA-related neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 2021;43(9):912-918. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.05.009>
4. Lee BH, Reijnders MRF, Abubakare O, Tuttle E, Lape B, et al. Expanding the neurodevelopmental phenotype of PURA syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(1):56-67. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38521>
5. Lee BK, Uprety N, Jang YJ, Tucker SK, Rhee C, et al. Fosl1 overexpression directly activates trophoblast-specific gene expression programs in embryonic stem cells. *Stem Cell Res.* 2018;26:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.12.004>
6. Долгова И.Н., Карпов С.М., Минаева О.А. Наследственные факторы мышечной гипотонии у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(4):609-611. Dolgova I.N., Karpov S.M., Minaeva O.A. Hereditary factors of muscular hypotonia in children. *Medical News of the North Caucasus.* 2018;13(4):609-611. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13117>

## Информация об авторах

**Кравченко Лариса Вахтанговна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>

**Лазарева Карина Иоганесовна**, к.м.н., заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [Karina\\_manukyan\\_1969@mail.ru](mailto:Karina_manukyan_1969@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>

**Монат Любовь Игоревна**, врач отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [lim\\_07@inbox.ru](mailto:lim_07@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>

**Левкович Марина Аркадьевна**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [xlma@mail.ru](mailto:xlma@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

## Вклад авторов

Л.В. Кравченко — разработка дизайна исследования;  
К.И. Лазарева, Л.И. Monat — получение и анализ данных;  
Л.В. Кравченко — написание текста рукописи;  
М.А. Левкович — обзор публикаций по теме статьи.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Information about the authors

**Larisa V. Kravchenko**, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Pediatric; Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>

**Karina I. Lazareva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies; Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [Karina\\_manukyan\\_1969@mail.ru](mailto:Karina_manukyan_1969@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>

**Lyubov' I. Monat**, doctor of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [lim\\_07@inbox.ru](mailto:lim_07@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>

**Marina A. Levkovich**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russia; [xlma@mail.ru](mailto:xlma@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

## Authors' contribution

L.V. Kravchenko — research design development;  
K.I. Lazareva, L.I. Monat — obtaining and analysis of the data;  
L.V. Kravchenko — writing the text of the manuscript;  
M.A. Levkovich — review of publications on the topic of the article.

## Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 10.01.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 24.01.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 15.02.2023