3. Ueland T., Aukrust P., Broch K., Aakhus S. Galectin-3 in heart failure: High levels are associated with all-cause mortality. *Int. J. Cardiol.* 2011;150(3):361-364. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.081>
4. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграббекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (XCH). *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3-40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrabbekova Yu. L., Belenkov Yu. N. Klinicheskie rekomendacii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. *Serdechnaya nedostatochnost. – Heart Failure Journal. (XSN)*. 2017;18(1):3-40. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346>
5. Anand I. S., Rector T. S., Kuskowski M., Adourian A., Muntendam P., Cohn J. N. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: Relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(5):511-518. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs205>
6. Motiwala S. R., Szymonifka J., Belcher A., Weiner R. B. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: Results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(10):1157-1163. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft075>
7. van Kimmenade R. R., Januzzi J. L., Ellinor P. T., Sharma U. C. Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Galectin-3, and Apelin for the Evaluation of Patients With Acute Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(6):1217-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.061>
8. Januzzi J. L., Camargo C. A., Anwaruddin S., Baggish A. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am. J. Cardiol.* 2005;95(8):948-954. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.032>
9. Deveci O. S., Ielik A. I., İkkardeş M. F., Cagliyan C. E. A Novel BioTarget in Treatment of Heart Failure: Changes in Serum Galectin-3 Levels after Spironolactone Therapy. *J. Hypertens. Open. Access.* 2015;04(01):1-4. <https://doi.org/10.4172/2167-1095.1000195>
10. Richards A. M., Doughty R., Nicholls M. G., MacMahon S. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(7):1781-1787. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01269-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01269-4)

Сведения об авторах:

Кукес Владимир Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; тел.: 84959155801; e-mail: elmed@yandex.ru

Гямджян Карине Арменовна, аспирант; тел.: 89162223696; e-mail: kgyamdjyan@yandex.ru

Жестовская Анна Сергеевна, аспирант; тел.: 84959155801; e-mail: masik_8787@mail.ru

Олефир Юрий Витальевич, доктор медицинских наук, генеральный директор; тел.: 84956254342

Маринин Валерий Федорович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 84959155801; e-mail: marininv@mail.ru

Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 84959155801; e-mail: elmed@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.74-009.16-053.2/.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13117>

ISSN – 2073-8137

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ У ДЕТЕЙ

И. Н. Долгова, С. М. Карпов, О. А. Минаева

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

HERIDITARY FACTORS OF MUSCULAR HYPOTONIA IN CHILDREN

Dolgova I. N., Karpov S. M., Minaeva O. A.

Stavropol State Medical University, Russia

Проведено клинико-генетическое обследование 48 детей с симптомокомплексом мышечной гипотонии (МГ). Изучена роль наследственных факторов среди некоторых заболеваний детского возраста, сопровождающихся МГ. У 23 детей и их родителей выявлена большая нагруженность признаками дисплазии соединительной ткани, диагностирован синдром Элерса – Данлоса. В 12 случаях причиной МГ оказались наследственные нервно-мышечные заболевания: прогрессирующие мышечные дистрофии и болезнь Верднига – Гоффмана, подтвержденные с помощью молекулярно-генетических методик. У 13 детей МГ была обусловлена перинатальным поражением ЦНС. Накопление признаков дисплазии соединительной ткани у детей с МГ и их родителей позволяет предположить наличие соединительнотканной патологии. В других случаях с целью дифференциальной диагностики показано применение молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: мышечная гипотония, соединительнотканная патология, дифференциальная диагностика

Clinical and genetic examination of 48 children with complex symptomatic muscular hypotension (MH) was performed. The role of hereditary factors in connection with some childhood diseases was studied. In 23 children and their parents a high prevalence of connective tissue dysplasia was revealed and Ehlers – Danlosa's syndrome was identified. In 12 cases MH were caused by hereditary neuromuscular diseases: progressive muscular dystrophies and Verdnig – Hoffman's disease. These were confirmed by the genetic analysis. In 13 children MH was caused by perinatal lesions. The overwhelming presence of connective tissue dysplasia signs in children with MH suggests the presence of connective tissue pathology. In the other cases, the use of molecular genetics analysis is useful for the differential diagnosis.

Keywords: muscular hypotonia, connective tissue pathology, differential diagnosis

Для цитирования: Долгова И. Н., Карпов С. М., Минаева О. А. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ У ДЕТЕЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):609-611.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13117>

For citation: Dolgova I. N., Karpov S. M., Minaeva O. A. HERIDITARY FACTORS OF MUSCULAR HYPOTONIA IN CHILDREN. *Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(4):609-611. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13117> (In Russ.)

МГ – мышечная гипотония
ПМД – прогрессирующая мышечная дистрофия
СЭД – синдром Элерса – Данлоса

ЦНС – центральная нервная система
ЭМГ – электромиография
ЭНМГ – электронейромиография

В детском возрасте одной из важных неврологических проблем является дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся мышечной гипотонией (МГ). Известно, что для обозначения диффузной мышечной гипотонии вне зависимости от ее происхождения был предложен синдром «вялый ребенок» [1, 2]. В литературе описаны более 80 различных заболеваний, сопровождающихся в раннем возрасте таким симптомокомплексом. Среди них перинатальные поражения нервной системы, врожденные заболевания, наследственные нервно-мышечные заболевания, ферментопатии, обусловленные генными мутациями, микроструктурные хромосомные синдромы, наследственные коллагенопатии (синдром Элерса – Данлоса) и другие, указывающие на тяжелые нарушения у ребенка [3–6]. Большинство заболеваний диагностируются с помощью сложных, специальных генетических и биохимических методик [7–9].

Важное практическое значение имеет определение специфических диагностических признаков, определяющих нозологическую принадлежность заболевания, в клинической картине которого имеет место МГ. Своевременная (ранняя) диагностика необходима для назначения комплекса терапевтических воздействий, прогнозирования течения заболевания и профилактики повторных случаев рождения детей с тяжелыми наследственными заболеваниями.

Цель исследования: изучить роль наследственных факторов среди заболеваний детского возраста, сопровождающихся мышечной гипотонией.

Материал и методы. На базе психоневрологического отделения Краевой клинической больницы проведено обследование 48 детей с синдромом мышечной гипотонии в возрасте от 1 года до 12 лет. По данным амбулаторных карт, эти пациенты наблюдались на 1-м году жизни с диагнозом: «Перинатальная энцефалопатия, синдром двигательных нарушений». Среди обследованных выявлены следующие нозологические группы: наследственные нервно-мышечные заболевания (спинальные амиотрофии и прогрессирующие мышечные дистрофии) – 12 детей; наследственные заболевания соединительной ткани (синдром Элерса – Данлоса – СЭД II и III типов) – 23 ребенка; 13 детей были с мышечной гипотонией на фоне перинатального поражения нервной системы. Контрольную группу составили 23 ребенка соответствующего возраста. С целью дифференциальной диагностики использовали следующие методы: физикальный и неврологический осмотры, клинико-генеалогический анализ (осмотры и обследованы 82 родственника I степени родства из группы детей с МГ и 28 родителей из контрольной группы детей), молекулярно-генетический метод. Генетические исследования выполнены в лаборатории ДНК-диагностики медико-генетического научного центра РАН (Москва). Использовали метод электронейромиографии (ЭНМГ), электромиографии (ЭМГ). Медико-статисти-

ческие методы использовали для оценки достоверности результатов исследования.

Результаты и обсуждение. Клиническая значимость синдрома МГ требует правильной интерпретации и осторожности при оценке степени его тяжести.

При установлении диагноза СЭД решающими признаками были гипермобильность суставов и повышенная растяжимость кожных покровов, которые часто сопровождалась другими характерными для наследственных коллагенопатий симптомами. Важное значение для дифференциальной диагностики заболеваний с МГ наследственной природы имеет физикальный осмотр и выявление признаков дисплазии соединительной ткани из общего количества 84. При их анализе установлено, что у детей с СЭД в сравнении с контрольной группой значительно чаще выявлялись следующие признаки: повышенная морщинистость ладоней у 22 детей – 95,7±4,3 % (p<0,001); мягкие ушные раковины у 22 детей – 95,7±4,3 % (p<0,001); нарушение осанки у 16 детей – 69,6±9,8 % (p<0,01); экхимозы у 14 детей – 60,9±10,4 % (p<0,001); плоскостопие у 13 детей – 56,5±10,6 % (p<0,05); голубые склеры у 12 детей – 52,2±10,6 % (p<0,05); диспластичные ушные раковины у 10 детей – 43,5±10,6 % (p<0,01); пупочная грыжа у 9 детей – 39,1±10,4 % (p<0,05); задержка физического развития у 8 детей – 34,8±10,2 % (p<0,05); повышенная растяжимость кожных покровов у 7 детей – 30,4±9,8 % (p<0,01); аномальный рост зубов у 6 детей – 26,1±9,4 % (p<0,05).

По данным ЭНМГ выявлено снижение скорости проведения по двигательным волокнам срединного нерва у детей с СЭД (52,6±0,7 м/с) в сравнении с контрольной группой (p<0,001).

Патология функции мышечной ткани при СЭД является вторичной по отношению к поражению соединительнотканых структур мышечно-связочного аппарата. Первичный биохимический дефект трех самых распространенных форм СЭД (I, II, III типы) окончательно не идентифицирован. Прогноз мышечной гипотонии при соединительнотканых заболеваниях неблагоприятный.

Наличие признаков дисплазии соединительной ткани у детей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями не имело существенных различий с детьми контрольной группы. Диагноз у детей этой группы был установлен на основании клинических, ЭМГ, ЭНМГ данных и подтвержден результатами ДНК-диагностики. В результате молекулярно-генетического исследования при прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна были выделены: делеция 50 экзона гена-дистрофина, делеции 47 экзона гена-дистрофина на сегменте 21.2 короткого плеча X-хромосомы и у одного ребенка с ПМД Беккера выделена делеция 45–48 экзонов гена-дистрофина. Наблюдались также 3 ребенка со спинальной амиотрофией Верднига – Гоффманна, у родителей которых при молекулярно-генетическом исследовании выделены делеции 7–8 экзонов гена SMN, локализован-

ного на длинном плече хромосомы 5. У всех детей с ПМД при ЭМГ выявлен I тип электромиограммы, а у детей со спинальной амиотрофией – II тип электромиограммы, что подтверждало установленный диагноз. При исследовании скорости проведения по двигательным волокнам срединного нерва в группе детей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями наблюдалось снижение скорости проведения до $53,4 \pm 1,5$ м/с ($p < 0,001$).

В группе детей с МГ, обусловленной перинатальным поражением, выявлены следующие признаки дисплазии соединительной ткани: активное дорзальное движение запястий у 9 человек – $45,0 \pm 11,4$ % ($p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой); пассивное сгибание третьего метакарпофалангового сустава у 7 человек – $35,0 \pm 10,9$ % ($p < 0,05$). Результаты ЭНМГ-исследования в этой группе детей не имели статистически достоверных различий с группой контроля.

Важное значение при установлении наследственного характера заболевания имеет выявление фенотипических признаков среди родственников пробанда. С этой целью были осмотрены родители обследованных детей. В группе родителей детей, страдающих СЭД, в сравнении с контролем выявлены следующие признаки дисплазии соединительной ткани: тонкая кожа у 32 человек – $72,7 \pm 6,7$ % ($p < 0,01$); варикозное расширение вен нижних конечностей у 18 – $40,9 \pm 7,4$ % ($p < 0,001$); остеохондроз у 13 человек – $29,5 \pm 6,9$ % ($p < 0,001$); плоскостопие у 12 – $27,3 \pm 6,7$ % ($p < 0,01$); мягкие ушные раковины у 9 – $20,5 \pm 6,1$ % ($p < 0,05$). У родителей детей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями чаще выявлялись нарушение осанки – у 4 человек, $66,7 \pm 21,1$ % ($p < 0,05$), и остеохондроз – у 4, $36,4 \pm 15,2$ % ($p < 0,05$). В группе родителей детей с перинатальным поражением наиболее выраженными признаками дисплазии соединительной ткани были: пассивное приведение большого пальца к предплечью со сгибанием запястья – у 8 человек, $38,1 \pm 10,8$ %

($p < 0,05$); варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6, $28,6 \pm 10$ % ($p < 0,05$), и пассивное сгибание третьего метакарпофалангового сустава – у 5 человек, $23,8 \pm 9,5$ % ($p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что отдельные наследственные заболевания, сопровождающиеся мышечной гипотонией, включают дефекты на генном или хромосомном уровне. Эти дефекты отражают гетерогенность генотипов, лежащую в основе полиморфизма наследственных болезней обмена, метаболизма коллагена, дефектов синтеза дистрофина, нарушений развития мотонейронов спинного мозга.

Заключение. Проведенное клиническое исследование позволило оценить реализацию генетического дефекта при некоторых наследственных моногенных заболеваниях, сопровождающихся мышечной гипотонией. Показана роль особенностей функционирования коллагеновых структур в формировании симптомокомплекса, проявляющегося МГ. Выявлено, что у детей с СЭД имеется большая «нагруженность» признаками дисплазии соединительной ткани по сравнению с детьми, имеющими наследственную нервно-мышечную патологию и перинатальную патологию. Родители этих больных детей отличались большей частотой соединительнотканых симптомов по сравнению с контрольной группой и родителями детей с болезнью Верднига – Гоффманна и ПМД. Накопление признаков дисплазии соединительной ткани у детей с МГ и их родителей позволяет предположить наличие соединительнотканной патологии, в частности СЭД. В этих случаях показано наблюдение в динамике без применения сложных диагностических методик. При отсутствии изменений соединительнотканых структур и в случаях прогрессирующего течения показано дополнительное молекулярно-генетическое исследование с целью выявления наследственной нервно-мышечной патологии и ряда других заболеваний. Клинико-генеалогический метод обязателен у детей с МГ при их осмотре для первичной дифференциальной диагностики предполагаемой нозологии.

Литература/References

1. Бадалян Л. О. Наследственные болезни. Ташкент: Медицина, 1980. [Badalyan L. O. Nasledstvennyye bolezni. Tashkent: «Medicina», 1980. (In Russ.)].
2. Холоднин Ю. П., Долгова И. Н., Стародубцев А. И. Результаты динамического наблюдения за пациентами молодого возраста, перенесшими транзиторные ишемические атаки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;5:129-132. [Goldenen Yu. P., Dolgova I. N., Starodubtsev A. I. Results of dynamic observation of patients of young age who have had a transient ischemic attack. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. – *Kuban scientific medical Bulletin*. 2009;5:129-132. (In Russ.)].
3. Dubowitz V. Floppy infants. London. 2ed., 1985.
4. Ильенко А. И., Голосная Г. С., Петрухин А. С. Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими перинатальную патологию ЦНС. *Педиатрия*. 1996;5:46-49. [Il'enko A. I., Golosnoy G. S., Petrukhin A. S. Follow-up study of children with perinatal pathology of the CNS. *Pediatriya*. – *Pediatriya*. 1996;5:46-49. (In Russ.)].
5. Козлова С. И., Семанова Е., Демикова Н. С., Блиникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Москва: Практика, 1996. [Kozlova S. I., Semanova E., Demikova N. S., Blinnikova O. E. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneti-

cheskoe konsul'tirovanie. Moskva: «Praktika», 1996. (In Russ.)].

6. Филипенко П. С., Драпеза Е. М., Долгова И. Н., Малокая Ю. С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани. *Современные наукоемкие технологии*. 2004;5:16-18. [Filipenko P. S., Drapeza E. M., Dolgova I. N., Malooka Y. S. Pathology of internal organs in young patients with the syndrome of connective tissue dysplasia. *Sovremennyye naukoemkie tekhnologii*. – *Modern science-intensive technologies*. 2004;5:16-18. (In Russ.)].
7. Гринио Л. П., Агафонов Б. В. Миопатии. Москва: Медицина, 1997. [Grinio L. P., Agafonov B. V. Miopatii. Moskva: «Medicina», 1997. (In Russ.)].
8. Иванова-Смоленская И. А. Роль молекулярно-генетического анализа в клинической нейрогенетике. *Неврологический журнал*. 1998;3:4-8. [Ivanova-Smolenskaya I. A. the role of molecular genetic analysis in clinical neurogenetics. *Nevrologicheskij zhurnal*. – *Neurological journal*. 1998;3:4-8. (In Russ.)].
9. Fidzianska A., Glinka Z., Kaminska A., Pope F. M. Type III collagen deficient EDS IV producing muscular hypotonia with abnormal muscle fibroblasts. *Neuropediatrics*. 1991;22(4):228-232.

Сведения об авторах:

Долгова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; тел.: 89034198015; e-mail: i.dolgova@inbox.ru

Карпов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: 89054101523; e-mail: karpov25@rambler.ru

Минаева Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89624064054