

**В.М. Делягин¹, Ж.С. Жакупова¹, Т.А. Горицкая²,
С.А. Полюдов², Г.Г. Васильева², П.В. Нажимов²,
М.Б. Мельникова², А. Уразбагамбетов¹,
И.А. Нарычева¹, И.М. Чинёнов²**

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

²Российская детская клиническая больница, Москва

Состояние мышц и нервно-эмоциональной сферы у детей и подростков с синдромом Марфана

Обследовано 95 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет с синдромом Марфана (СМ). Выполнены клинические исследования, эхография мышц, по показаниям – гистологическое исследование, электромиография, запись нейросенсорных вызванных потенциалов с *N. tibialis*, определены психологический статус, индекс IQ, экскреция норадреналина с мочой в покое и при эмоциональной нагрузке. По результатам исследования отмечена высокая распространенность головных болей (39 человек, 41,1%), эктазии твердой мозговой оболочки (8 пациентов). Нередко регистрировали нарушения осанки, плоскостопие, мышечную слабость. Эхографически выявлено увеличение соединительной ткани в мышцах. Гистологически зарегистрировано изменение размеров и формы мышечных волокон, признаки их дистрофии, отек, дистрофия и склероз нервных волокон. Индекс интеллектуальности в целом не был изменен, но детям были присущи тревожность, повышенная эмоциональность. При эмоциональной нагрузке резко возрастала экскреция норадреналина с мочой.

Ключевые слова: синдром Марфана, дети и подростки, состояние мышц, когнитивной и эмоциональной сферы.

Контактная информация: Делягин Василий Михайлович. Тел.: (495) 936-90-76; E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2010

V.M. DELYAGIN, Zh.S. ZHAKUPOVA, T.A. GORITSKAYA, S.A. POLYUDOV, G.G. VASILYEVA, P.V. NAZHIMOV, M.B. MELNIKOVA, A. URAZBAGAMBETOV, I.A. NARYCHEVA, I.M. CHINYONOV

Muscle involvement and neuropsychological aspects in children and adolescents with Marfan syndrome

A total of 95 patients with Marfan syndrome (aged 8 to 20 years) were examined. A battery of tests was carried out which included clinical studies, muscle echography, and where indicated microscopic examination, electromyography, recording of neurosensory – evoked potentials with *N. tibialis*, the psychological status was determined, IQ and urine norepinephrine excretion were measured at rest and during emotional stress. The study revealed a high prevalence of headache (39 subjects, 41,1%), and dural ectasia was found in 8 patients. Frequently detected were faults in posture, platypodia, and muscle weakness. Ultrasonic scanning revealed an increase in connective tissue in the muscles. Muscle biopsies obtained showed the altered muscle fiber size and shape, signs of muscular dystrophy, and edema. IQ remained unchanged, but some children showed anxiety and emotional hyperactivity. The excretion of norepinephrine in urine showed a sharp rise during emotional stress.

Key words: Marfan syndrome, children and adolescents, muscle involvement, cognitive and emotional sphere.

Генерализованная дисплазия соединительной ткани, характеризующаяся преобладанием длинных размеров тела над поперечными (долихостеномелия), нередко встречается в общей популяции. Классическое ее проявление – синдром Марфана (СМ). Клиническую картину синдрома Марфана описал *McKusick* 50 лет тому назад [1]. Большинство специалистов воспринимает СМ как редкое состояние, которое ассоциируется с арахнодактилией, подвывихом хрусталика и аневризмой аорты. Однако в европейской популяции *синдром (болезнь) Марфана* встречается с частотой от 1:10 000–1:20 000 до 1:5 000 населения [2, 3], что свидетельствует о большом числе стертых его форм, не имеющих классической триады признаков: арахнодактилия, подвывих хрусталика, аневризма аорты. Стертые формы СМ объясняются множественностью молекулярных механизмов патогенеза и гетерозиготностью [4–6].

Синдром обусловлен изменением гена 15 хромосомы (15q15–21), ответственного за синтез фибриллина – важнейшей составной части микрофибрилл эластических волокон. В одном гене описано уже более 500 мутаций, этим объясняются варибельность симптомов и в ряде случаев трудности диагностики [3, 7, 8]. Генетическая диагностика СМ возможна не во всех случаях, она сложна и дорогостояща [9]. Один из первых методов диагностики – так называемый «омнибусный»: диагностика синдрома по внешнему виду пациента и результатам морфометрии [10].

Среди детей и подростков с СМ нередко встречаются пациенты с «миопатическими» чертами: малая масса мышечной ткани, гипотония, сколиоз, контрактуры суставов. В редких случаях описана центролокулярная миопатия [11]. Свойственные СМ неблагоприятные изменения сердца (расширение аорты, нарушения ритма, неревматическая недостаточность митрального клапана), гипермобильность и/или контрактуры суставов приводят к существенному снижению двигательной активности и усугубляют изменения мышц. В ряде сообщений приведены сведения о плейотропной манифестации мышечного синдрома при наследственной патологии соединительной ткани [12, 13], но адекватные исследования мышц с привлечением современных методик не выполнялись.

Сведения об умственных способностях людей с СМ и их эмоциональном статусе не всегда однозначны. Принято считать, что индекс интеллектуальности (IQ), определяемый по стандартным методикам, адаптированным к возрасту обследованных, не отличается от популяции [14], хотя в других публикациях СМ связывают с затруднениями в учебе даже при нормальном IQ, склонностью к психозам [15, 16].

Цель исследования – изучить состояние мышц и нервно-эмоциональной сферы у детей и подростков с СМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 95 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет: мальчиков – 45, девочек – 40 (*табл. 1*). Среди всех детей 65 (68,4%) имели в семье одного родственника с СМ, еще в 5 случаях СМ в семье был вероятным. Таким образом, в 73% случаев мы наблюдали семейные формы СМ.

Под нашим наблюдением находились дети преимущественно пубертатного возраста, когда признаки долихостеномелии проявляются наиболее отчетливо. Фенотипические признаки СМ у детей первых лет жизни выявляются редко, только в очень тяжелых случаях. Диагноз СМ основывается на клинической картине и устанавливается по Гентским критериям [17].

1. Общая характеристика

А. Лицо треугольной формы с маленьким подбородком, переносица высокая (птичье лицо), глаза посажены глубоко, близко друг к другу. Выражение глаз грустное. Пациент напоминает персонажей с картин Эль-Греко.

Б. Небо высокое (готическое). Неправильный рост зубов, мальоклюзия, прогнатия. Голос высокий.

В. Долихостеномелия* (длинные тонкие конечности). Астеничное телосложение. Большой палец укладывается поперек ладони и выступает за ее ульнарный край (признак Штейнберга). Мизинцем и большим пальцем пациент свободно охватывает свое запястье (признак Мардоха, *фото 1*). Нижний сегмент тела больше верхнего, размах рук превышает рост.

Г. Рост высокий, превышает средний рост здоровых родственников I-й степени родства (не ориентироваться на популяцию!).

Д. «Куриная грудь»*, или «грудь сапожника»*, часто асимметричная.

Е. Плоская спина, кифосколиоз*.

Ж. Гиперподвижность суставов (*фото 2*).

З. Гипотрофия мышц.

И. Грыжи, часто рецидивирующие.

К. Бархатистая мягкая кожа со скудной подкожной жировой клетчаткой, стрии растяжения (20%), не связанные с ожирением.

Таблица 1

Возраст обследованных пациентов

Показатель	Медиана	Min	Max
Возраст	14	8	20

Л. Кисты верхушек легких, рецидивирующий пневоторакс.

М. Эктазии твердой мозговой оболочки в люмбосакральном отделе, артериовенозные аневризмы в головном и спинном мозге. Расширение *Cysterna magna*.

Н. *Protrusio acetabuli*.

2. Изменения глаз

А. Вывих/подвывих хрусталиков*, чаще двусторонний, по направлению вверх и кнаружи [19], в 60% случаев развивается в возрасте до 4 лет (*фото 3*). Для своевременной диагностики важно исследование с помощью щелевой лампы на фоне мириаза. Клинический признак дислокации хрусталиков – дрожание внутреннего края радужки.

Б. Миопия, обусловленная как растяжением капсулы глаза, так и шаровидным хрусталиком (реже), мегалокорнеа, плоской роговицей.

В. Колобома радужки, глаукома, отслойка сетчатки.

Г. Узкие зрачки (недоразвитие *M. dilatator pupillae*), *Arcus senilis*.

Д. Мембрана зрачка.

3. Сердечно-сосудистые изменения (99%)

А. Прогрессирующее расширение аорты* и/или синуса Вальсальвы*.

Б. Расслаивающаяся аневризма аорты и/или ее разрыв.

В. Недостаточность аортальных клапанов.

Г. Пролапс митрального клапана, его недостаточность, миксоматозная дегенерация створок, обызвествление митрального кольца.

Д. Нарушения ритма сердца.

4. Семейный анамнез*

Частота встречаемости у родственников 1-й степени родства – 75%, спорадические случаи – 25%.

Необходимо наличие как минимум двух основных признаков, отмеченных звездочкой (хотя бы по одному из четырех вышеназванных групп), и несколько дополнительных.

Электрмиографические исследования проводили с целью исключения доброкачественных миопатий при наличии жалоб пациентов на мышечную слабость, затруднения в подъеме по лестнице. Нейро-сенсорные (соматосенсорные) вызванные потенциалы позволяют получить объективное заключение о реакции организма на раздражение периферических нервов [13]. При наличии соответствующих показаний с целью исключения первичного мышечного процесса (миопатии) проведено гистологическое изучение мышц. Биоптаты брали при оперативных корригирующих вмешательствах из прямой мышцы спины при операции по поводу эктазии твердой оболочки спинного мозга (у 7 пациентов) или из большой грудной мышцы при операции по поводу воронкообразной грудной клетки (у 12 больных). Для световой микроскопии биоптат помещали в забуференный раствор параформальдегид-глутаральдегида.

Фото 1. Признак Мардоха – способность пациента обхватить свое запястье мизинцем и большим пальцем



Фото 2. Гипермобильность суставов: девочка-подросток способна заплетать пальцы буквально в косичку



После заливки парафином готовили срезы и окрашивали их гематоксилин-эозином, по Маллори 3-хромом и на ШИК-реакцию и изучали при увеличении в 200 и 400 раз.

В процессе общего обследования детей мы использовали результаты оценки индекса интеллектуальности (IQ) по тесту Кеттела, выполненные специалистами-психологами. Степень дефицита внимания с гипермобильностью или без нее определяли по рекомендациям Американской психиатрической ассоциации. Для объективизации заключений о психоэмоциональных нарушениях у 18 детей изучена экскреция норадреналина с мочой в покое и при умственной нагрузке (решение математических задач по школьной программе). Концентрацию норадреналина в моче определяли по методике D. Becker [8].

Результаты обработаны математически с использованием непараметрического критерия *Mann-Whitney, Wilcoxon, Matched Pairs Test*, «теории есть различия против теории нет различий». Различия принимали за статистически значимые при $p=0,05$ и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 95 обследованных детей и подростков 39 (41,1%) жаловались на головные боли. Головные бо-

ли у детей с СМ регистрировались значительно чаще, чем в популяции школьников (10%) без синдрома дольхостеномелии [18]. Среди дополнительных признаков, которые исследователи обычно не фиксируют, следует отметить нарушения прикуса (78 детей, 82,1%), щелчки височно-нижнечелюстного сустава, боли в области височно-нижнечелюстного сустава, орофациальные боли.

Эктазии твердой оболочки спинного мозга зарегистрированы у 8 пациентов. Общая манифестная клиническая картина позволила установить у них диагноз СМ до 7-летнего возраста. Пациенты с эктазией твердой оболочки спинного мозга жаловались на головные боли (7/8). Они усиливались в вертикальном положении и уменьшались в положении лежа, что могло свидетельствовать о понижении внутричерепного давления при перераспределении ликвора в вертикальном положении [19–21]. Кроме того, отмечались боли в спине (5/8), обычно в нижнем грудном – верхнем поясничном отделах, боли в нижней части живота (4/8) без признаков цистита, радикулопатии (1/8).

У всех детей отмечены нарушение осанки и плоскостопие; у 70 (73,7%) – боли в различных группах мышц. У 17 детей на первом году жизни регистрировали снижение мышечного тонуса. Далее отмечали гипотрофию мышц, снижение силы мышц (14 детей), затруднения при подъеме по лестнице. У 9 детей зарегистрировано нарушение тонкой моторики.

Фото 3. Подвывих хрусталика вверх (показан стрелкой)

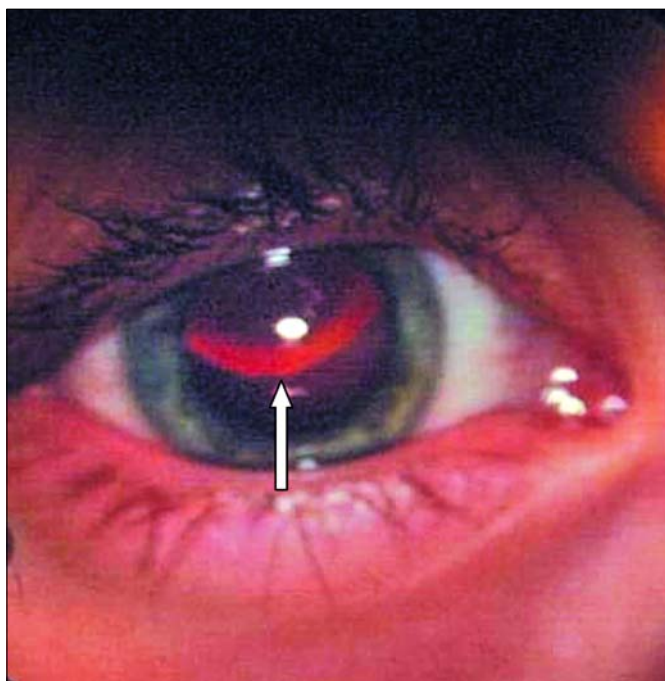


Фото 4. Эхограмма мышцы при синдроме Марфана: за счет развития соединительной ткани изображение напоминает перо птицы



Фото 5. Видны мышечные волокна разных размеров, внутри которых определяются ядра (А). Отек межтоточной ткани, перимизиума (Б)

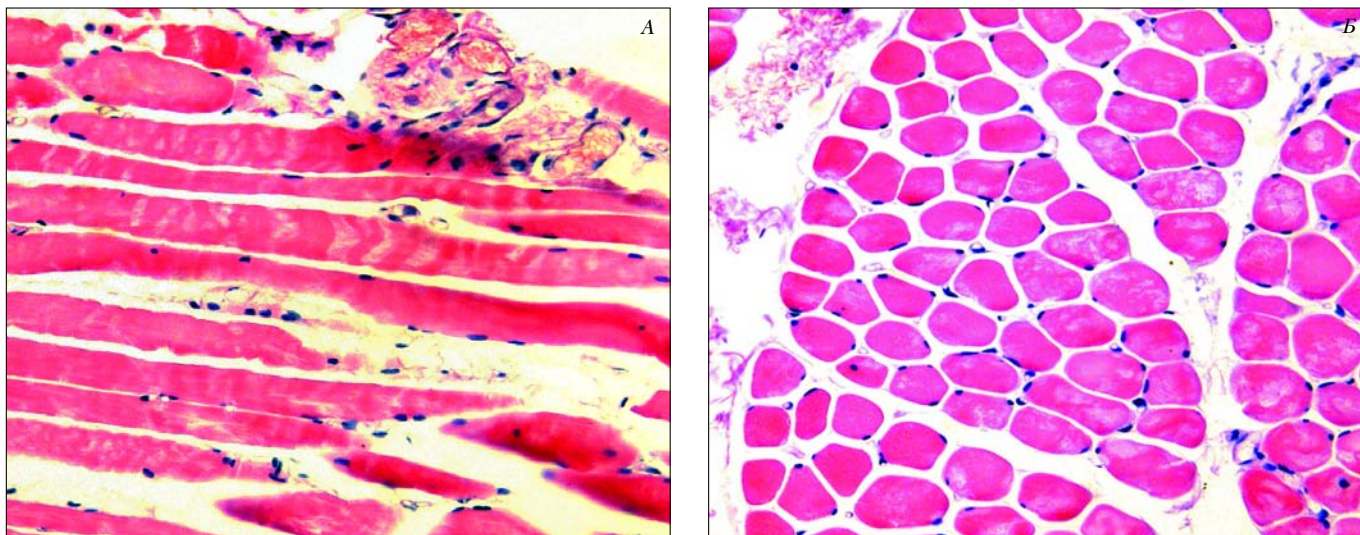


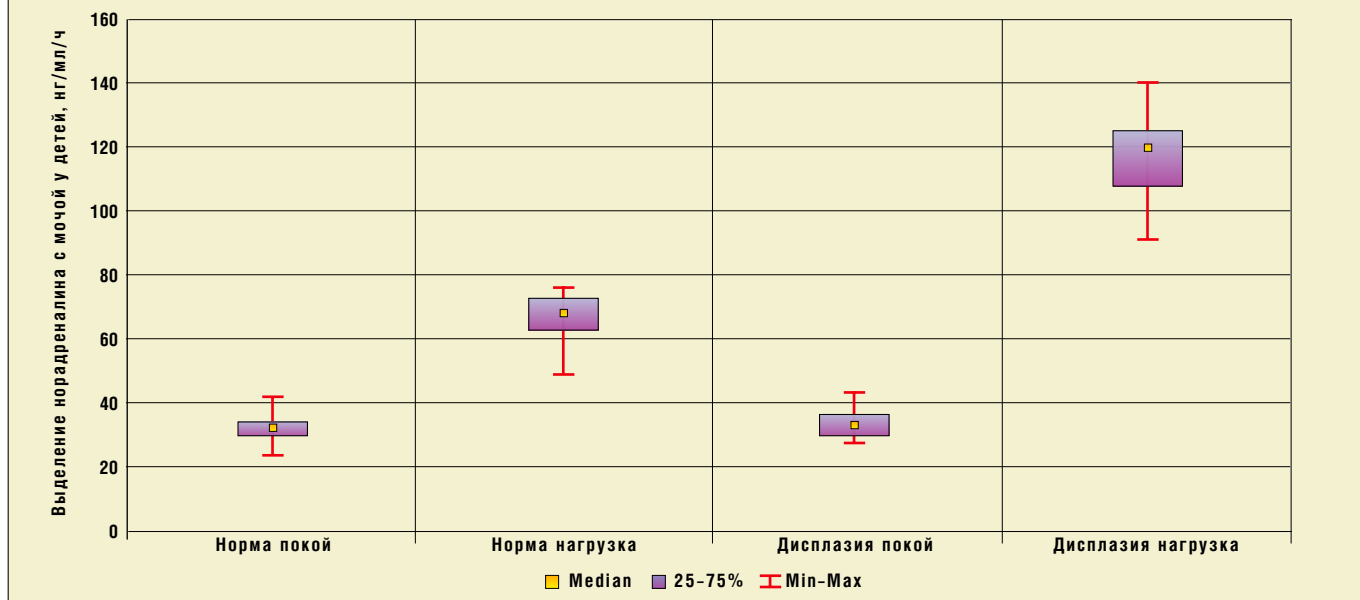
Таблица 2

Выделение норадреналина с мочой у детей без дисплазии и с дисплазией соединительной ткани в состоянии покоя и при эмоционально-умственной нагрузке, нг/мл/ч

Показатель	n	Медиана	Min	Max
Норма, покой	20	33,0	24,0	41,0
Норма, нагрузка	20	68,0	49,0	76,0
Дисплазия, покой	20	34,5	27,0	42,0
Дисплазия, нагрузка	20	120,0	90,0	140,0

График

Выделение норадреналина с мочой у детей с дисплазией соединительной ткани (СМ) и без нее в состоянии покоя и после эмоциональной нагрузки



При дальнейшем изучении состояния мышц у всех детей и подростков с признаками гипотрофии мышц, слабостью, затруднением подъема по лестнице отмечали изменения электромиограмм и эхограмм мышц. Среди 15 больных без клинических признаков миопатического синдрома у 10 зарегистрирован миогенный уровень поражения по данным электромиографии, что проявлялось количественным снижением электрической активности. При изучении соматосенсорных вызванных потенциалов с *N. tibialis* задержка сигнала зарегистрирована у 6 пациентов с эктазией твердой оболочки спинного мозга и у 3 – без эктазии. Связи между выраженностью эктазии и изменениями соматосенсорных потенциалов в данной группе пациентов не обнаружено.

Эхографически у пациентов с СМ выявлено умеренное повышение акустической плотности мышц, визуализировалось множество прослоек соединительной ткани, напоминающих рисунок птичьего пера (фото 4).

Гистологически рядом с полигональными волокнами встречались разнокалиберные круглые волокна размером от 10 до 65 мкм в диаметре. В ряде пучков количество волокон было меньше. При этом редко встречались небольшие пучки тонких волокон (5 мкм в диаметре). В единичных волокнах наблюдалась миграция ядер внутрь волокна, увеличение соединительной ткани в эндо- и перимизии различной ширины, плотности, степени зрелости, отек межпучковой ткани и перимизиальный. В перимизиуме обнаруживались небольшие лимфоцитарные инфильтраты вокруг распадающихся волокон. Зафиксировано уменьшение и неравномерное расположение гранул гликогена, в единичных волокнах – грубые гранулы гликогена на периферии волокна и между фибриллами, базофилия, местами некоторая метахроматичность цитоплазмы миоцитов. В нервных волокнах отмечены выраженный отек, дистрофические и склеротические изменения.

Гистологические изменения подтверждают эхографические находки, отклонения на электромиограммах (фото 5, А, Б). Изменения нервных волокон могут быть одной из возможных причин обнаруженного нами нарушения проводимости.

По итогам специализированного обследования 37 детей у психологов средний индекс IQ составлял $110,2 \pm 12,7$ (пределы колебаний 75–133). Показатели IQ были пограничными (75, 77 и 79) у троих детей, все они – левши. В группе детей с достаточным высоким IQ леворукий был один ребенок, еще один – скрытый левша.

Нейропсихологические проблемы зарегистрированы у 24 (64,9%) детей, в том числе у 7 (41%) девочек и 17 (85%) мальчиков. У 12 (32,4%) пациентов

были затруднения в учебе (трое из них – с пограничным IQ). Дети с низким IQ происходили из материально неблагополучных семей. У 10 из 12 детей со школьной неуспешностью зарегистрирован синдром суставной гипермобильности, в том числе у 5 – тяжелой. Суставная гипермобильность у детей без нейропсихологических проблем зарегистрирована только в двух случаях, в обоих – умеренная ($p < 0,01$). Дети с СМ характеризовали высокая тревожность, школьные страхи. Общую тревожность усугубляла низкая самооценка, особенно свойственная детям с нарушениями зрения, деформацией грудной клетки. Много беспомощства доставлял внешний вид – не такой, как у сверстников.

Для оценки возможных факторов, влияющих на эмоциональные реакции детей с СМ, дисплазией соединительной ткани, мы определили экскрецию норадреналина с мочой у детей без генерализованной дисплазии соединительной ткани и у детей с дисплазией. Выяснилось, что в покое выделение норадреналина с мочой у детей с СМ составляло $27,7 \pm 4,9$ нг/мл/час (норма $34,0 \pm 7,7$ нг/мл/час). После эмоциональной нагрузки экскреция норадреналина повышалась до $125,3 \pm 10,1$ против $69,8 \pm 10,9$ нг/мл/ч у детей без СМ (табл. 2, график). Таким образом, у детей с СМ выявлена повышенная симпатическая активация.

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что у пациентов с СМ могут наблюдаться изменения мышц и особенности психоэмоциональной сферы. Мышечная патология проявляется в нарушении сократимости и эластичности мышц, ее дегенерации, разрастании соединительной ткани. Патологию могут усугублять поражение нервных волокон, повышение секреции симпатотоников. Особенности органной патологии при СМ связывают с наличием фибриллина, иммунореактивность которого отличается от таковой у здоровых людей, и наличием специфических мутаций [22–24]. Особенности психоэмоциональной сферы могут быть обусловлены генетическими причинами, а в ряде случаев – семейными факторами. Биохимические исследования показали, что в покое выделение норадреналина у детей с СМ, дисплазией соединительной ткани и без дисплазии практически одинаково. Усиление выделения норадреналина при эмоциональной нагрузке свойственно всем детям – это отражает общую реакцию на стресс. Но особенно резко выделение норадреналина повышается у детей с СМ, что может объяснять их тревожность, затруднения при восприятии учебного материала, гиперподвижность.

Литература

1. *McKusik V.* Genetic factors in diseases of connective tissue. *Am J Med* 1959; 26: 283.
2. *McBride A., Gargan M.* Marfan syndrome. *Curr orthop* 2006; 20: 418–23.
3. *Chen H.* Marfan syndrome. *eMedicine Last Update Jan 04 2006.*
4. *Milewicz D.* Molecular genetics of Marfan syndrome and Ehlers-Danlos type IV. *Current Opin Card* 1998; 13: 198–204.
5. *Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama., et al.* Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 855–60.
6. *Montgomery R., Geraghty M., Bull E., et al.* Multiple molecular mechanism underlying subdiagnostic variants of Marfan syndrome. *Am J Hum Genetic* 1998; 63: 1703–11.
7. *Behan W., Longman C., Petty R., et al.* Muscle fibrillin deficiency in Marfan syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003; 74: 633–8.
8. *Becker D.* Wademecum labordiagnostik. Berlin; 1987.
9. *Wang M., Godfrey M.* Prenatal and presymptomatic diagnosis of Marfan syndrome using fluorescence PCR and an automated sequencer. In: Totova N., editor. *Methods in molecular biology.* Humana Press; 1998. p. 49.
10. *Pyeritz R.* The Marfan syndrome. In: *Heritable connective tissue and its disorders.* New York: Wiley-Liss; 1993. pp. 437–68.
11. *Jadro-Santel D., Grcevic N., Dogan S., et al.* Centronuclear myopathy with type I fibre hypotrophy and «fingerprint» inclusions associated with Marfan syndrome. *J Neurol Sci* 1980; 45: 170–5.
12. *Goebel H., Muller J., DeMeyer W.* Myopathy associated with Marfan's syndrome: fine structure and histochemical observations. *Neurol* 1973; 23: 1257–68.
13. *Schatz J.* Somatosensorisch evozierte potentiale bei pädiatrischen patienten mit Marfan syndrome mit und ohne duraektasien. Dissertation d.m. Hamburg; 2005.
14. *Hoffman K., Bernhardt B., Pyeritz R.* Marfan syndrome: neuropsychological aspects. *Am J Medical Genetic* 1988; 31: 331–8.
15. *Leone J., Swigar M.* Marfan syndrome and neuropsychiatric symptoms: case report and literature review. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 247–50.
16. *Sirota P., Frydman M., Sirota L.* Schizophrenia and Marfan syndrome. *Brit J Psychiatry* 1990; 157: 433–6.
17. *Hendriksen S., Lundby R., Tjeldhorn L., et al.* Prevalence data on all Ghent features in cross-sectional study of 87 adults with Marfan syndrome. *J Hum Gen* 2009; 30: 1038–40.
18. *Будчанова Н.Ю.* Первичные головные боли у школьников (эпидемиология, клиника, анализ факторов их развития): дисс. к.м.н. – М., 2008.
19. *Milledge J., Ades L., Cooper M., et al.* Severe spontaneous intracranial hypotension and Marfan syndrome in an adolescent. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 68–71.
20. *Rosser T., Finkel J., Verzina G.* Postural headaches in a child with Marfan syndrome: case report and review of literature. *J Child Neurol* 2005; 20: 153–5.
21. *Нарычева И.А., Ронкин М.А., Соколова Н.А. и соавт.* Неврологические проявления синдрома Марфана // Журнал невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 1987, №8, с. 1181–1186.
22. *Challa P., Hauser M., Luna C., et al.* Juvenile bilateral lens dislocation and glaucoma associated with a novel mutation in the fibrillin 1 gene. *Molec vision* 2006; 28: 1009–15.
23. *Li D., Yu J., Freng G., et al.* The roles of two novel FBN1 gene mutations in the genotype-phenotype correlations of Marfan syndrome and ectopia lentis patients with Marfanoid habitus. *Gen Test* 2008; 12: 325–30.
24. *Loeys B., Chen J., Neptune E., et al.* A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genetic* 2005; 37: 275–81.

И Н Ф О Р М А Ц И Я

Ежегодно в Российской Федерации около 150 детей и подростков, страдающих злокачественными костными опухолями, нуждаются в органосохраняющих операциях на конечностях с эндопротезированием суставов, но до сих пор таких операций проводилось не более 30–40 в год.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 1047 от 30.12.2009 г. обеспечение детей и подростков, получающих противоопухолевое лечение по поводу злокачественных опухолей костей в ГУ РДКБ МЗ и СР РФ, производится за счет средств бюджета по разделу ВМП 9.2.1.

С целью наиболее полного обеспечения детей и подростков, страдающих злокачественными костными опухолями, Российской детской клинической больнице выделены квоты на

приобретение онкологических раздвижных неинцизионных эндопротезов суставов для этой категории больных. Хирурги РДКБ располагают большим опытом выполнения операций эндопротезирования, для таких операций в РДКБ имеется необходимая материальная база.

В связи с этим показано направление детей и подростков, страдающих злокачественными костными опухолями, в РДКБ для проведения органосохраняющего хирургического лечения с эндопротезированием суставов.

Для решения вопроса о госпитализации просим направлять выписки из историй болезни в Российскую детскую клиническую больницу.

Факс: (495) 935-61-18.