

# Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса у детей

О.С. Грознова, П.В. Новиков

## Early diagnosis of cardiac lesion in X-linked Emery—Dreifus muscular dystrophy in children

O.S. Groznova, P.V. Novikov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Рассмотрены современные аспекты этиологии, ДНК-диагностики, клинического полиморфизма миопатии Эмери—Дрейфуса. Приведены собственные наблюдения и их сравнение с данными литературы о поражении сердечно-сосудистой системы при X-сцепленной форме миопатии Эмери—Дрейфуса. Обсуждаются проблемы лечения сердечно-сосудистых нарушений у больных с данной нозологией.

*Ключевые слова:* дети, мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса X-сцепленная, поражение сердца, ДНК-диагностика, дифференциальный диагноз, лечение.

The paper considers the current aspects of the etiology, DNA diagnosis, and clinical polymorphism of Emery—Dreifus myopathy. It gives the results of the authors' observations and their comparison with the data available in the literature on lesion of the cardiovascular system in X-linked Emery—Dreifus myopathy. The problems in the treatment of cardiovascular disorders are discussed in patients with this nosological entity.

*Key words:* children, X-linked Emery—Dreifus muscular dystrophy, cardiac lesion, DNA diagnosis, differential diagnosis, treatment.

Успехи, достигнутые в изучении наследственной патологии человека, наглядно показали существование выраженного клинического полиморфизма и генетической гетерогенности наследственных болезней. Это в полной мере относится к наследственным заболеваниям, в основе которых лежит первичное нарушение мышечной ткани, — миопатиям, сопровождающимся атрофией мышц, мышечной слабостью, снижением глубоких рефлексов [1, 2]. Для данной группы болезней характерны системность поражения поперечнополосатых мышц и прогрессирующий характер течения. Миопатии — наиболее часто встречающаяся патология в большой группе наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Несмотря на сходство клинических проявлений, миопатии являются разнородными заболеваниями, различающимися типом наследования, особенностями мышечного метаболизма, иногда специфическими изменениями структуры мышечного волок-

на. Сходство клинических проявлений миопатий относится в первую очередь к особенностям передвижения больных, их типичной походке, моторике верхних конечностей, что обусловлено начальным вовлечением в патологический процесс мышц тазового и плечевого пояса, проксимальных отделов конечностей, туловища. Атрофии мышц, сопровождающиеся прогрессирующей мышечной слабостью, постепенно усиливаются, вовлекая в симметричный процесс все новые мышечные группы. Дегенеративные изменения, происходящие в мышечной ткани, ведут к развитию мышечных и сухожильных ретракций, усиливающих деформации конечностей. Особенно опасно для жизни больных поражение сердечной мышцы и мускулатуры, участвующей в процессе дыхания. Вместе с тем, несмотря на сходство по основным клиническим признакам, каждая из нозологически самостоятельных форм миопатий имеет клинические особенности, позволяющие с достаточной точностью установить диагноз [3, 4].

За последние годы в изучении наследственной мышечной патологии отмечены существенные сдвиги, благодаря внедрению современных методов анализа тонкой структуры мышечной ткани и особенностей ее метаболизма. В свете этих достижений более оптимистичными представляются подходы к рациональному лечению некоторых форм миопатий, включая перспективы использования генной терапии.

© О.С. Грознова, П.В. Новиков, 2011

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2011; 1:27–32

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — к.м.н., ст.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы МНИИ педиатрии и детской хирургии

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

### Этиология прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса

В настоящее время установлено, что общим свойством генов, дефектных при миопатиях, является их экспрессия в скелетных мышцах. С использованием современных молекулярно-генетических технологий построена предварительная карта генов, экспрессирующихся в скелетных мышцах человека [5].

Значительная часть генов, связанных с наследственными болезнями мышц, кодирует белки, ассоциированные с мембранами мышечных волокон. Одной из основных функций подобных белков является стабилизация мембраны за счет связывания цитоскелета мышечной клетки с внеклеточным матриксом. Особую группу заболеваний составляют миопатии, обусловленные дефектами белков, ассоциированных с ядерной оболочкой. Одним из таких белков является эмерин. Дефект эмерина выявлен при X-сцепленной форме мышечной дистрофии с контрактурами Эмери — Дрейфуса (OMIM 310300). Ген эмерина (EMD — Emery — Dreifus muscular dystrophy) локализован на хромосоме Xq28. Более редкая аутосомно-доминантная форма этого заболевания (OMIM 181350) связана с дефектом в гене LMNA, кодирующем два белка ядерной оболочки — ламин А и С (ген локализован на хромосоме 1q11 — q23) [6]. Эти белки, являющиеся продуктами альтернативного сплайсинга гена LMNA, активно взаимодействуют с эмерином. Была выделена также аутосомно-рецессивная форма миодистрофии Эмери — Дрейфуса (OMIM 604929) [7]. Кроме того, в последние годы выделяют формы мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса (тип 4 и тип 5), патогенез которых связан с мутациями в гене SYN и дефицитом белка несприна (Nesprin-1 и Nesprin-2) — гены локализованы на хромосомах 6q25 и 14q23 [8]. Становится очевидным, что прогрессирующая миодистрофия Эмери — Дрейфуса является генетически гетерогенным заболеванием.

Миопатии, обусловленные дефектами белков ядерной оболочки, иногда объединяют в группу эмеринопатий. Патологические процессы при некоторых врожденных миопатиях сопровождаются накоплением в клетках нерастворимых включений. Их накопление в саркоплазме сердечной и скелетных мышц является причиной развития миопатии в сочетании с кардиомиопатией [9].

Наиболее часто встречающаяся форма миопатии Эмери — Дрейфуса связана с генными дефектами гена EMD [10, 11]. Геномная область составляет около 2 млн пар оснований [12]. Ген содержит 6 экзонов и 5 интронов. Он, по-видимому, относится к семейству генов домашнего хозяйства (housekeeping genes), так как экспрессируется в большом спектре проанализированных тканей на разных стадиях онтогенетического развития. Наибольший уровень экспрессии наблюдается в скелетных мышцах, сердце и ряде

тканей, включая толстую кишку, тестикулы, яичники, поджелудочную железу [13]. Отсутствие при миодистрофии Эмери — Дрейфуса клинических нарушений во многих немускульных тканях, по-видимому, свидетельствует о возможности тканево-специфической компенсации дефектов белкового продукта этого гена со стороны других функционально сходных белков.

Известны данные более чем о 70 мутациях данного гена, которые обуславливают развитие X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса [14]. Обнаружены различные типы мутаций и среди них протяженные делеции, включающие целиком ген эмерина, делеции и инсерции, приводящие к сдвигу рамки считывания, образованию стоп-кодонов и преждевременному окончанию трансляции [13, 15]. Все идентифицированные к настоящему времени мутации сопровождались либо полным отсутствием продукта гена — эмерина, либо отсутствием части этого белка. Содержание эмерина в мышечной ткани у женщин-носительниц мутаций нередко значительно отклоняется от 50%, что свидетельствует о разном уровне экспрессии нормальных и мутантных аллелей [16].

Белок эмерин состоит из 254 аминокислот, но особенно богат серином; для него не найдено гомологов среди других белков с известными функциями [17]. Показано, что эмерин ассоциирован с внутренней мембраной ядер и эта связь осуществляется посредством С-терминального гидрофобного домена [18].

### Клинические проявления X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса

Первую информацию о данном типе прогрессирующей мышечной дистрофии сообщили J. Dreifus и G. Nogan в 1961 г., затем A. Emery в 1966 г. Была представлена семья, в которой 8 родственников в трех поколениях страдали миопатией. Были описаны новые клинические характеристики заболевания, которые отличались от миопатии Дюшенна — Беккера, и впервые был установлен X-сцепленный рецессивный характер наследования.

Манифестация клинических проявлений миодистрофии Эмери — Дрейфуса отмечается в 4–5-летнем возрасте. Поражаются перонеальные мышцы и мышцы тазового пояса при интактности дистальных сегментов. Рано развиваются ретракции ахилловых сухожилий (и постцервикальных мышц), а в последующем — сгибательные контрактуры в локтевых суставах. Псевдогипертрофии отсутствуют. Нередко наблюдается кардиомиопатия с нарушением сердечной проводимости. При этом нарушения ритма и проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная и непароксизмальная или желудочковая тахикардия, трепетание предсердий, экстрасистолия и др.) могут быть начальным клиническим признаком миодистрофии Эмери — Дрейфуса. Спектр сердечных нарушений у этой категории больных дополняет гипертрофическая или дилатаци-

онная кардиомиопатия [19, 20].

Миопатический синдром характеризуется очень медленным прогрессированием, и развернутая клиническая картина мышечной слабости обычно проявляется на третьей декаде жизни. В связи с этим больным показано длительное наблюдение и динамическое обследование для оценки степени прогрессирования миопатического синдрома. Летальный исход наступает примерно в 50 лет. В подавляющем большинстве случаев причиной смерти являются жизнеугрожаемые нарушения ритма и проводимости или сердечная недостаточность вследствие развившейся кардиомиопатии.

**Поражение сердечно-сосудистой системы.** По данным литературы, проявления поражения проводящей системы сердца дебютируют обычно в подростковом возрасте [21]. Вначале имеет место экстрасистолия, обычно с узким, но возможно и с широким *QRS*-комплексом на фоне прогрессирующего снижения вольтажа *P*-зубца и увеличения интервала *P—Q* [22]. Дебют нарушений ритма и проводимости сердца — транзиторная атриовентрикулярная блокада, политопная полиморфная экстрасистолия, транзиторное трепетание предсердий, снижение (вплоть до изоэлектрического) вольтажа *P*-зубца — наступает уже в раннем школьном возрасте. Нарушения обычно выявляются случайно и никак не связываются с поражением скелетных мышц, которое в этом возрасте в большинстве случаев протекает субклинически.

Развитие атриовентрикулярной блокады является типичным признаком миопатии Эмери — Дрейфуса. Ее степень постепенно усугубляется до полной блокады. На поздних стадиях появляется идиовентрикулярный ритм вследствие паралича предсердий. Высока вероятность развития атриовентрикулярной блокады и у лиц женского пола — носительниц заболевания.

На протяжении первых двух десятилетий жизни тяжесть сердечно-сосудистых нарушений преобладает над тяжестью миопатического синдрома. Иллюстрацией этого является наблюдение А. Емегу, один из пациентов которого в возрасте 20 лет еще мог заниматься тяжелым физическим трудом. Заметная атрофия мышц у этого больного отсутствовала, повышение в сыворотке крови активности креатинфосфокиназы было значимым, в то же время со стороны сердечно-сосудистой системы уже наблюдалась дилатационная кардиомиопатия с нарушением проводимости сердца [23].

Таким образом, отличительной особенностью миодистрофии Эмери — Дрейфуса является выраженное превалирование патологии сердечно-сосудистой системы в общей клинической картине заболевания, ранний дебют сердечно-сосудистых нарушений, часто до появления клинически значимой мышечной слабости. Именно поражение сердечной

мышцы и проводящей системы сердца служит наиболее частой причиной летальных исходов. Тем не менее проблемы ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых нарушений у больных различными формами миодистрофии Эмери — Дрейфуса остаются нерешенными.

В основе генеза кардиомиопатии при мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса лежит прогрессирующая гибель кардиомиоцитов вследствие их структурной неполноценности из-за отсутствия структурного белка ядерной оболочки — эмерина в мышце сердца [17]. Первичный дефект строения сердечной мышцы по мере течения заболевания и повреждения кардиомиоцитов даже при обычной физической нагрузке приводит к быстрой гибели клеток мышцы сердца. Параллельно в миокарде идут компенсаторные процессы, ведущие к гипертрофии оставшихся клеток миокарда. Дальнейшее развитие патологического процесса в сердечной мышце сопровождается асептической воспалительной реакцией с высвобождением цитокинов, которые стимулируют пролиферацию фибробластов с последующим разрастанием соединительной ткани и формированием очагового фиброза. Прогрессирующий фиброз предсердий и инфильтрация миокарда соединительной и жировой тканью вследствие гибели эмериндефицитных кардиомиоцитов и замещения их фиброзной тканью подтверждается гистологическими исследованиями [20, 23].

Вследствие медленно прогрессирующего течения заболевания функциональные возможности мышцы сердца на протяжении многих лет остаются сохраненными. Недостаточность кровообращения наступает в самом отдаленном периоде.

Фиброз миокарда при миодистрофии Эмери — Дрейфуса является особым по своей локализации и проявляется сначала достаточно быстрым фиброзированием правого предсердия с резкой его дилатацией, затем фиброзированием левого предсердия и области межжелудочковой перегородки. При этом диаметр гиперэхогенных образований в межжелудочковой перегородке, выявляемых при эхокардиографии, может достигать 5 мм.

Постепенное развитие паралича предсердий является серьезной жизнеугрожающей кардиологической проблемой при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса [23]. Паралич предсердий характеризуется прогрессирующим снижением электрической активности предсердий вплоть до полного исчезновения зубца *P* на ЭКГ и сопровождается снижением механической активности предсердий. В этих условиях поток с митрального и трехстворчатого клапанов постепенно снижается, и полностью исчезает предсердная волна (по данным доплерографических исследований). Ангиография предсердий выявляет полное отсутствие их сокращений. Примечательно, что среди всех больных с параличом предсердий 33%

составляют пациенты с прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери — Дрейфуса. Развитию паралича предсердий часто предшествует трепетание или мерцание предсердий.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Под наблюдением находились 4 пациента, страдавших прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери — Дрейфуса с почти идентичной клинической симптоматикой. У 2 детей диагноз был подтвержден с помощью методов ДНК-диагностики и обнаружения делеции гена EMD — EX 1 Ins 12 bp+del 2 bp nt 72 и EX 2 Ins 4 bp nt 229. У 2 других пациентов диагноз базировался на типичных клинических признаках заболевания. Развитие сгибательных контрактур локтевых суставов, умеренно выраженная воронкообразная деформация грудной клетки, отсутствие выраженных псевдогипертрофий, умственной отсталости и преимущественное вовлечение в миопатический процесс мышц предплечья наряду с нарушениями сердечно-сосудистой системы позволяли четко дифференцировать X-сцепленную прогрессирующую миодистрофию Эмери — Дрейфуса от проявлений миопатии Дюшенна — Беккера.

У наблюдавшихся детей заболевание характеризовалось мышечной слабостью с медленно прогрессирующей атрофией мышц без вовлечения в патологическую перестройку нервной системы. У всех обследованных пациентов первые проявления контрактур локтевых суставов появились в возрасте от 9 до 11 лет. После консультации невропатолога только у одного больного было обращено внимание на невыраженную мышечную слабость и поставлен предположительный диагноз миопатии. Остальные дети наблюдались с диагнозом «последствия травмы локтевых суставов», хотя в анамнезе указаний на травмы не было. В 2 случаях ортопедом были выявлены ретракции ахилловых сухожилий. К 10 годам уже у всех больных выявлялась различная степень укорочения ахилловых сухожилий, при этом они могли стоять на носках и не имели возможности стать на всю ступню. У всех больных были обнаружены нарушения ритма и проводимости сердца, по поводу которых они были направлены к кардиологу. Таким образом, диагноз миопатии Эмери — Дрейфуса одному больному был поставлен ортопедом, одному — невропатологом и двум — кардиологом.

Катамнестическое наблюдение за больными осуществлялось в течение от 7 до 14 лет. К 20-летнему возрасту все пациенты сохранили способность к физическому труду (трое работали и учились одновременно, один учился на дневном отделении). У всех больных было транзиторное трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада от 1-й до 3-й степени, периоды идиовентрикулярного ритма, политопная экстрасистолия, короткие залпы хронической не-

пароксизмальной тахикардии с узким комплексом, а у троих — еще и с широким комплексом. Двум пациентам к 20 годам были имплантированы электрокардиостимуляторы, несмотря на это, один из них умер от нарушений ритма сердца в возрасте 24 лет. Вопрос о подшивании электрокардиостимулятора третьему пациенту решается в настоящее время, четвертый — отказался от операции.

Постепенно развивалась слабость мышц плечелопаточной области и перонеальных мышц конечностей, ограничение движений позвоночника в шейном отделе из-за гипотрофии с последующей атрофией затылочных мышц. Возникали и прогрессировали контрактуры локтевых суставов, изменялась походка вследствие контрактур голеностопных суставов и умеренного лордоза поясничного отдела позвоночника. Мозжечковых, бульбарных и пирамидальных симптомов, а также нарушений чувствительности у больных не было выявлено. Развития умственной отсталости ни у кого из пациентов не было.

**Данные лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования.** У наблюдавшихся нами четырех больных с X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери — Дрейфуса было выявлено умеренное повышение активности креатинфосфокиназы (от 250 до 3000 МЕ/мл), умеренное или значительное увеличение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови (от 750 до 1890 МЕ/мл). С возрастом и прогрессированием заболевания активность ферментов значительно снижалась.

Для иллюстрации электрокардиографических нарушений приводим электрокардиограммы одного из наблюдаемых больных (рис. 1). Обращает на себя



Рис. 1. ЭКГ больного прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса с X-сцепленным типом наследования: трепетание предсердий.

внимание снижение амплитуды зубца *P* на фоне трепетания предсердий.

Эхокардиографические нарушения характеризовались симметричной невыраженной гипертрофией миокарда, его неоднородной экзогенностью с участками уплотнения, чаще в области межжелудочковой перегородки и верхушки левого желудочка. На фоне небольшой гипертрофии миокарда наблюдалась дилатация полостей сердца со снижением сократительной функции миокарда. Очень характерным признаком являлась резкая дилатация правого предсердия, прогрессирующая с возрастом, при отсутствии выраженной регургитации на трикуспидальном клапане. На представленной эхокардиограмме одного из больных (рис.2) обращает на себя внимание выраженная дилатация правого предсердия.



Рис. 2. Дилатация правого предсердия у больного прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса с X-сцепленным типом наследования.

На электромиограммах регистрировался, как правило, первично-мышечный тип изменений, в отдельных наблюдениях выявлялись фасцикуляции.

#### Лечение прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса

Лечение сердечно-сосудистых нарушений у боль-

ных с прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери — Дрейфуса остается трудной задачей. Обычно лечение нарушений ритма и проводимости сердца заключается в подборе антиаритмической терапии и своевременной имплантации электрокардиостимулятора при наличии показаний. Несмотря на рекомендуемое многими авторами подшивание электрокардиостимулятора всем больным при установлении диагноза X-сцепленной формы миодистрофии Эмери — Дрейфуса, нам этот подход представляется не вполне правомерным. Проведенные нами исследования показали, что у больных наличие электрода в камерах сердца в значительной мере увеличивает количество экстрасистол и залпов хронической непароксизмальной тахикардии, которые не всегда хорошо купируются назначением даже высоких доз антиаритмических препаратов. Вероятно, в тяжелых случаях следует решать вопрос об одновременном подшивании электрокардиостимулятора и дефибрилятора у таких пациентов. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

Хороший эффект для купирования трепетания предсердий нами отмечен при назначении высоких доз препаратов калия (панангин).

Выраженные дистрофические изменения миокарда служили основанием для назначения кардио-метаболической и кардиотрофической терапии (предуктал-МВ, рибоксин, L-карнитин, коэнзим Q10, цитохром-С, солкосерил). Лечение сердечной недостаточности осуществлялось в общепринятых рамках.

В заключение следует подчеркнуть, что важнейшими критериями, отличающими X-сцепленную форму прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса от аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной, являлись кардиологические признаки — наличие у всех наблюдаемых нами больных трепетания предсердий и выраженной дилатации правого предсердия, которые со временем переходили в идиовентрикулярный ритм и паралич предсердий. Раннее выявление сердечных нарушений у больных приобретает важное прогностическое значение и служит основой выбора адекватной терапии, так как нарушения ритма и проводимости сердца — главная причина смерти при данном заболевании.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Neuen-Jacob E. Muscular dystrophies // *Pathologie*. 2009. Vol. 30, № 5. P. 357—364.
2. Manzur A.Y., Muntoni F. Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009. Vol. 80, № 7. P. 706—714.
3. Serratrice G. Clinical semiology of neuromuscular diseases (5) // *Acta Myol*. 2008. Vol. 27. P. 45—48.
4. Lue Y.J., Lin R.F., Chen S.S., Lu Y.M. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy // *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2009. Vol. 25, № 6. P. 325—333.
5. Pallavicini A., Zimbello R., Tiso N. et al. The preliminary transcript map of a human skeletal muscle // *Hum. Mol. Genet*. 1997. Vol. 6. P. 1445—1450.
6. Wit T.N., Garner C.G., Pongratz D., Baur X. Autosomal dominant Emery-Dreifus syndrome: evidence of a neurogenic variant of the disease // *Europ. Arch. Psychiat. Neurol. Sci*. 1988. Vol. 237. P. 230—236.
7. Raffaele di Barletta M., Ricci E., Galluzzi G. et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifus muscular dystrophy // *Am. J. Hum. Genet*. 2000. Vol. 66. P. 1407—1412.

8. Zhang Q., Bethmann C., Worth A. et al. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery-Dreifus muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity // Hum. Mol. Genet. 2007. Vol. 16. P. 2816—2833.
9. Wessely R., Seidl S., Schomig A. Cardiac involvement in Emery-Dreifus muscular dystrophy // Clin. Genet. 2005. Vol. 67. P. 220—223.
10. Thomas N.S.T., Williams H., Elsas L.J. et al. Localisation of the gene for Emery-Dreifus muscular dystrophy to the distal long arm of the X chromosome // J. Med. Genet. 1986. Vol. 23. P. 596—598.
11. Yates J.R.W., Affara N.A., Jamieson D.M. et al. Emery-Dreifus muscular dystrophy: localization to Xq27.3.qter confirmed by linkage to the factor VIII gene // J. Med. Genet. 1986. Vol. 23. P. 587—590.
12. Furukawa K., Pante N., Aebi U., Gerace L. Cloning of a cDNA for lamina-associated polypeptide 2 (LAP2) and identification of regions that specify targeting to the nuclear envelope // E.M.B.O. J. 1995. Vol. 14. P. 1626—1636.
13. Bione S. Transcriptional organization of a 450-kb region of the human X-chromosome in Xq28 // Proc. Natl. Acad. Sci. 1993. Vol. 90. P. 10977—10981.
14. Ellis J.A., Yates J.R., Kendrick-Jones J., Brown C.A. Changes at P183 of emerin weaken its protein-protein interactions resulting in X-linked Emery-Dreifus muscular dystrophy // Hum. Genet. 1999. Vol. 104, № 3. P. 262—268.
15. Small K., Warren S.T. Emerin deletions occurring on both Xq28 inversion backgrounds // Hum. Mol. Genet. 1998. Vol. 7. P. 135—139.
16. Manilal S., Recan D., Sewry C.A. et al. Mutations in Emery-Dreifus muscular dystrophy and their effects on emerin protein expression // Hum. Mol. Genet. 1998. Vol. 7. P. 855—864.
17. Bione S., Maestrini E., Rivella S. et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifus muscular dystrophy // Nature. Genet. 1994. Vol. 8. P. 323—327.
18. Cartegni L., di Barletta M.R., Barresi R. et al. Heart-specific localization of emerin: new insights into Emery-Dreifus muscular dystrophy // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6, № 13. P. 2257—2264.
19. Yates J.R. 43rd ENMC International Workshop on Emery-Dreifus Muscular Dystrophy, 22 June 1996, Naarden, The Netherlands // Neuromuscul. Disord. 1997. Vol. 7, № 1. P. 67—69.
20. Toniolo D., Hausmanowa-Petrusewicz I. Ultrastructural abnormality of sarcolemmal nuclei in Emery-Dreifus muscular dystrophy (EDMD) // J. Neurol. Sci. 1998. Vol. 159, № 1. P. 88—93.
21. Buckley A.E., Dean J., Mahy I.R. Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series // Heart. 1999. Vol. 82, № 1. P. 105—108.
22. Dickey R.P., Ziter F.A., Smith R.A. Emery-Dreifus muscular dystrophy // J. Pediat. 1984. Vol. 104, № 4. P. 555—559.
23. Emery A.E. X-linked muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Emery-Dreifus type) // Clin. Genet. 1987. Vol. 32, № 5. P. 360—367.

Поступила 28.10.10

## Роль гормонов и цитокинов у детей с ожирением

### Hormones and cytokines in childhood obesity

N. Arslan, B. Erdur, A. Aydin

Indian. Pediat. 2010. Vol. 47, № 10. P. 829—839

На сегодняшний день численность взрослых и детей, страдающих ожирением, неуклонно растет во всем мире, что является значимой проблемой здравоохранения многих стран. Знание всех звеньев патогенеза ожирения может существенно исправить ситуацию и позволит разработать эффективные методы профилактики и лечения заболевания. Данная работа направлена на исследование роли гормонов и цитокинов в патогенезе ожирения, нарушений энергообмена.

Проведен анализ современной литературы, особое внимание уделялось функциям гормонов и цитокинов и их роли в патогенезе ожирения. Используя такие ключевые слова, как ожирение, дети, гормоны, цитокины, были изучены различные публикации и перекрестные ссылки из базы данных PubMed за период с 1957 по 2009 г.

У детей имеются два гормона, существенно влияющих на энергетический баланс — это лептин и грелин. Лептин отвечает за длительное регулирование энергетического баланса, а грелин регулирует такую функцию, как стимуляция аппетита. В отличие от грелина, обестатин действует как анорексигенический гормон, подавляя склонность к приему пищи. Адипокины, выделяемые жировой тканью, играют роль ключевых регуляторов воспаления при ожирении. Увеличение уровня фактора некроза опухолей- $\alpha$  и интерлейкина-6, снижение уровня адипонектина и интерлейкина-10 связывают с возникновением воспаления, повреждения тканей и других осложнений ожирения.

Дальнейшие исследования патогенеза ожирения и связанных с ним осложнений должны включать изучение сложных процессов обмена цитокинов и гормонов, от понимания которых во многом зависит разработка новых методов лечения ожирения у детей и взрослых.

Референт И.М. Османов