

## Синдром мышечной гипотонии: особенности конституции или гипоксия

*Н.Е. Громада*

### Muscle hypotonia syndrome: specific features of constitution, or hypoxia

*N.E. Gromada*

Уральская государственная медицинская академия Росздрава, Екатеринбург

Дана сравнительная клиничко-лабораторная характеристика состояний, связанных с дефицитом цитознергетики (энергo-дефицитный диатез) и гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы у детей. Представлены результаты парных исследований (мать—ребенок) активности ферментов лимфоцитов в течение 3 лет катамнестического наблюдения.

*Ключевые слова:* энергoдефицитный диатез, гипоксическое перинатальное поражение центральной нервной системы, парные исследования (мать—ребенок), активность ферментов лимфоцитов.

The paper provides the comparative clinical laboratory characteristics of the conditions associated with cell energy deficiency (energy-deficient diathesis) and perinatal hypoxic central nervous system lesion in children. It also presents the results of pair (mother—child) studies of the activity of lymphatic enzymes during a 3-year follow-up.

*Key words:* energy-deficient diathesis, perinatal hypoxic central nervous system lesion, pair (mother—child) studies, activity of lymphocytic enzymes.

Многочисленные исследования показали, что поражения центральной нервной системы гипоксического генеза сопровождаются нарушениями клеточного энергообмена и развитием вторичной митохондриальной недостаточности [1—4]. На основании сведений литературы и результатов исследований сформулированы понятия «первичных» митохондриальных заболеваний и болезней с «вторичной» митохондриальной дисфункцией [5, 6]. Представлены клиничко-лабораторные характеристики, критерии диагностики одного из нормальных конституциональных вариантов с относительным снижением цитознергетики — энергoдефицитного диатеза. Энергoдефицитная конституция, или диатез — скрытая форма относительной индивидуальной недостаточности цитознергетического статуса организма, которая, не проявляясь в виде самостоятельного заболевания, влияет на течение других состояний и отражает генетически детерминированный уровень активности клеточного энергообмена [7, 8]. Диагностические технологии в этой области еще недостаточно разработаны, и необходимы дополнительные критерии дифференциальной диагностики с фенотипически сходными состояниями [3, 5, 6].

По данным литературы, синдром мышечной гипотонии в резидуальном периоде наблюдается у 12—17% новорожденных детей [9, 10]. Сочетание синдрома двигательных нарушений с другими синдромами у детей со средней и тяжелой степенью гипоксического поражения центральной нервной системы не дает возможности для селективного изучения синдрома мышечной гипотонии. Известно, что существует группа заболеваний, в симптомокомплекс которых входит мышечная гипотония: церебральная гипотония, болезни двигательного нейрона, гипотония при миопатиях, в том числе метаболических, при повреждениях спинного мозга, при мышечной дистрофии, болезнях нейромышечной трансмиссии [9, 10].

У новорожденных с легкой степенью (перинатальной) гипоксии в остром периоде ведущими неврологическими синдромами являются синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и угнетения с незначительной мышечной гипотонией и снижением двигательной активности, которые регрессируют в течение 5—7 дней. Поэтому дети с легкой степенью гипоксии могут быть представлены в качестве клиничко-модели в процессе сравнительного исследования [9, 10].

Целью исследования явилось изучение диагностических характеристик неспецифического синдрома мышечной гипотонии и его связи с состоянием клеточного энергообмена при гипокси-

© Н.Е. Громада, 2008

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2008; 6:42–47

Адрес для корреспонденции: 620219 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

ческом перинатальном поражении центральной нервной системы у детей и их родителей.

#### **Характеристика детей и методы исследования**

В течение 5 лет проводили пролонгированное клинико-лабораторное наблюдение за 454 детьми в возрасте от 0 до 3 лет с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы. С учетом клинических критериев оценки тяжести процесса были выделены три группы детей: с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью поражения [9, 10]. В зависимости от степени тяжести поражения и периода болезни ведущие клинические синдромы и их сочетания трансформировались или доминировали.

Критерии легкой степени перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза у наблюдавшихся новорожденных в острый период были следующие: оценка по шкале Апгар 7—8 баллов и более, отсутствие нарушения сознания, нормальная или сниженная двигательная активность, общемозговая симптоматика (угнетение или возбуждение) не более 5—7 сут, отсутствие судорог, церебральная ишемия I степени или ее отсутствие по данным нейросонографии, нормальные функции ствола мозга.

Анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных позволил выделить из группы новорожденных с легкой степенью гипоксии (110 детей) 28 детей, у которых отмечалось стабильное снижение мышечного тонуса в раннем восстановительном периоде и в дальнейшем в течение всего периода наблюдения до достижения 3-летнего возраста. Снижение мышечного тонуса было умеренно выраженным, отсутствовали грубые психоневрологические дефекты. У остальных 82 детей мышечной гипотонии не было.

Ретроспективный анализ клинико-anamnestических данных и оценка состояния здоровья матерей этих 28 детей выявили указания на мышечную гипотонию, низкую переносимость физических нагрузок, быструю утомляемость. У отцов подобные признаки отсутствовали.

На основании предположения, что данная группа имеет проявления энергодифицитного диатеза, был составлен дальнейший план исследований. В 1-ю группу наблюдения включены 28 детей с энергодифицитным диатезом на фоне гипоксической энцефалопатии легкой степени тяжести; во 2-ю группу — 30 детей с гипоксической энцефалопатией легкой степени тяжести без признаков энергодифицитного диатеза. В 3-ю и 4-ю группы вошли матери детей 1-й ( $n=24$ ) и 2-й ( $n=25$ ) групп соответственно; в 5-ю и 6-ю группы (контрольные группы) — практически здоровые дети ( $n=20$ ) и их матери ( $n=20$ ) соответственно. Дети всех групп на-

блюдения (78 доношенных, 40 мальчиков и 38 девочек) имели в среднем массу тела при рождении  $3350 \pm 185,3$  г, длину тела —  $52 \pm 1,2$  см.

Возраст наблюдавшихся женщин 3-й, 4-й и 6-й групп составил 24—35 лет, средняя масса тела —  $56 \pm 2,9$  кг, рост —  $159 \pm 4,2$  см (низкорослых не было). У большинства (у 86%) женщин беременность была первой, повторнородящих было 10,2%.

Группы наблюдения были сопоставимы по полу, антропометрическим параметрам, факторам риска развития перинатальной патологии, клиническим синдромам, наличию сопутствующей соматической патологии, проводимой патогенетической терапии и объему оказанной медицинской помощи.

Критериями исключения явились: множественные врожденные пороки развития и врожденные пороки головного мозга, эндокринная патология, недоношенность, поражение нервной системы травматического генеза, задержка внутриутробного развития. Кроме того, исключались дети из двоен.

В протокол исследования входил следующий комплекс методов: изучение состояния здоровья матерей, анализ генеалогических сведений, клинико-anamnestических данных о характере течения беременности и родов, ультразвуковое исследование плода, плаценты с доплерографией кровотока в артерии пуповины, кардиотокографию, оценку общесоматического, клинико-неврологического статуса у детей в сопоставлении с данными дополнительных инструментальных методов обследования (нейросонография, доплерография сосудов головного и спинного мозга, электромиография, электрокардиография, спондилография), консультацию офтальмолога, сурдолога, ортопеда, хирурга, психиатра, психолога.

Проводили цитохимический анализ активности ферментов лимфоцитов по методу Э. Пирса в модификации Р.П. Нарциссова с определением активности сукцинатдегидрогеназы,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы.

Клинические критерии определения степени тяжести у новорожденных соответствовали классификации МКБ-10. Психомоторное развитие оценивали по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой (1981), по Гриффитс, системе КАТ/КЛАМС.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ SPSS v 10,0 для Windows. Для сравнения показателей использовались непараметрические методы (тесты Манна—Уитни, Вилкоксона).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В раннем восстановительном периоде у детей 1-й группы основным клиническим синдромом

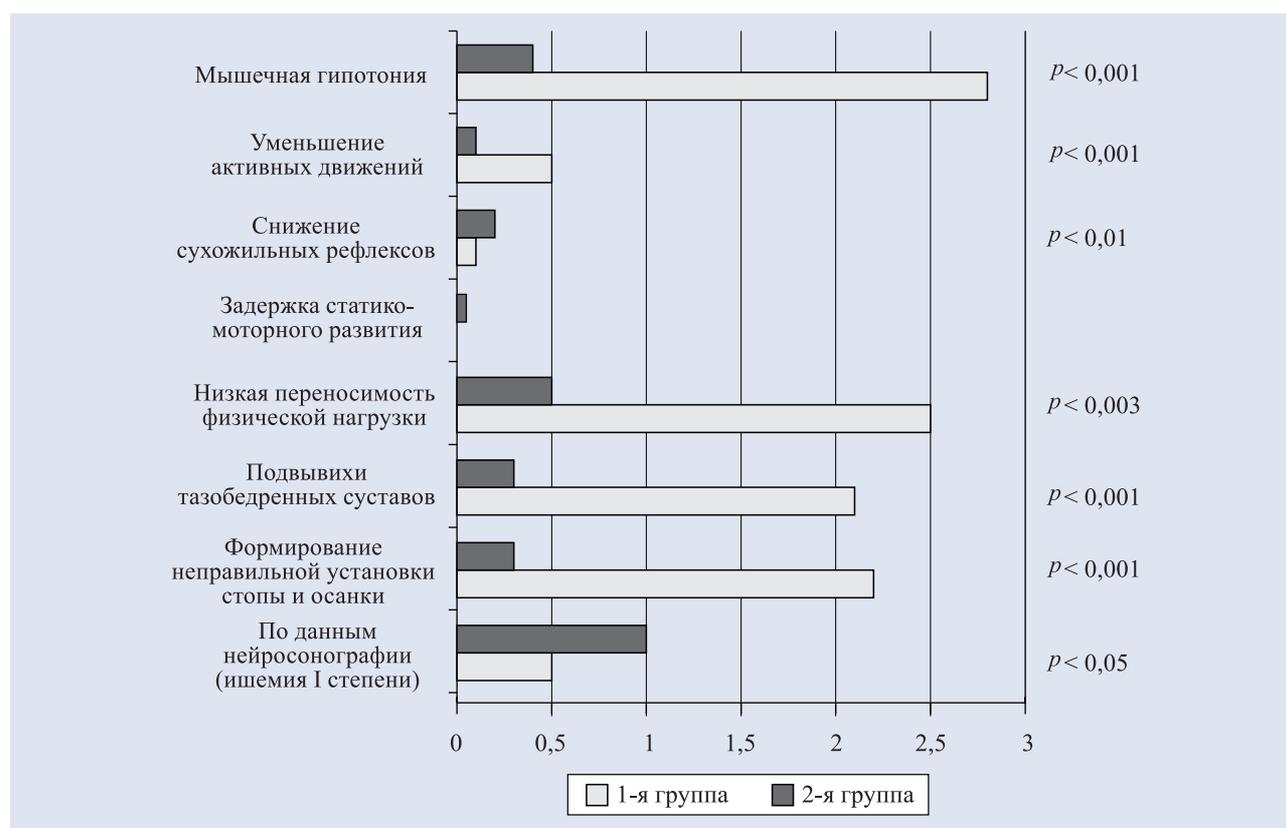


Рис. 1. Выраженность клинических признаков (в баллах) у детей с энергодефицитным диатезом и гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы.

был синдром мышечной гипотонии, а у детей 2-й группы наблюдался только синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (см. таблицу). Сравнительная характеристика выраженности неврологических нарушений показала, что у детей 1-й группы признаки уменьшения активных движений, пролонгированный синдром мышечной гипотонии, низкая переносимость физической нагрузки, подвывихи тазобедренных суставов, формирование неправильной стопы и нарушение осанки отмечались достоверно чаще ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,003$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), чем во 2-й группе (рис. 1).

Ишемия I степени чаще наблюдалась у детей 2-й группы (с гипоксическим поражением центральной нервной системы). У детей 1-й группы (с энергодефицитным диатезом) и их матерей отсутствовали полисистемность поражения и специфические фенотипические признаки митохондриальной патологии — миопатия, кардиомиопатия, нарушения слуха, зрения. Миотонический синдром не прогрессировал, имел характер умеренно выраженной пролонгированной мышечной стабильной гипотонии, на фоне которой не были зарегистрированы отклонения по данным элек-

**Синдромы раннего восстановительного периода у детей в возрасте 1 мес с легкой степенью гипоксического поражения центральной нервной системы**

Синдром	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	2	7,1*	7	23,3
Синдром угнетения	0	0	0	0
Гипертензионный синдром	0	0	0	0
Синдром мышечной гипотонии	28	100*	0	0

Примечание.\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Процент вычислен условно, так как количество детей  $< 100$ .

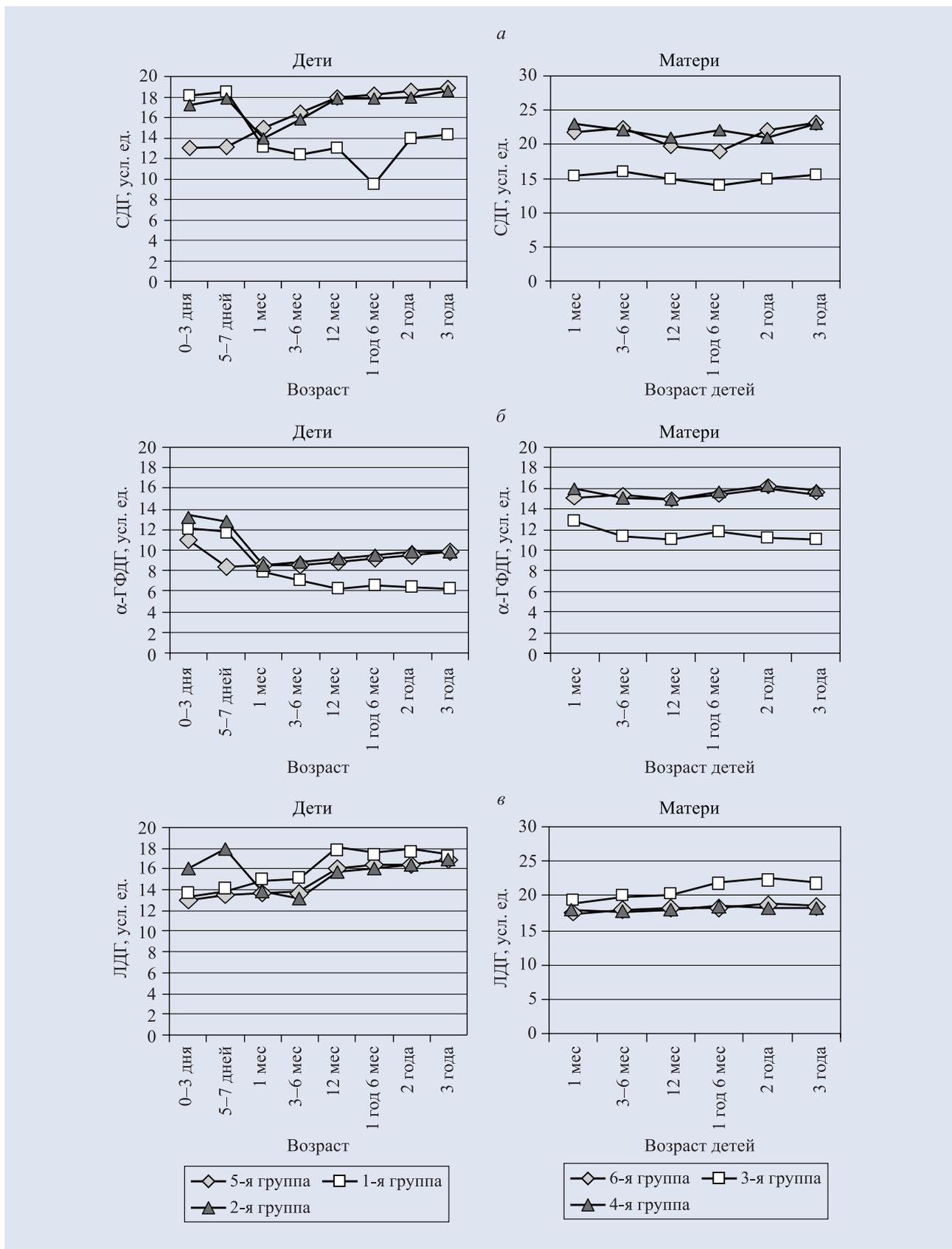


Рис. 2. Сравнительная динамика активности ферментов в лимфоцитах детей с энергодефицитным диатезом и перинатальными поражениями центральной нервной системы гипоксического генеза и их матерей.

а — сукцинатдегидрогеназа (СДГ); б — α-глицерофосфатдегидрогеназа (α-ГФДГ); в — лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

тромиографии. Эти данные свидетельствовали об отсутствии у детей первичного митохондриального заболевания.

У детей обеих групп к 3-летнему возрасту не было выявлено атрофии мышц, задержки статикомоторного и умственного развития.

Малые аномалии развития (как синдром соединительнотканной дисплазии) отмечались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) у детей 1-й группы по сравнению со 2-й группой. У 82% женщин 3-й группы характеристика малых аномалий была аналогичной в парах наблюдения (мать—ребенок) 1-й и 3-й групп.

Все женщины исследуемых групп проходили стандартное обследование и наблюдение по общепринятому алгоритму в период беременности и родов. По характеру и степени экстрагенитальной патологии исследуемые группы женщин были статистически однородными. В обеих сравниваемых группах (3-я и 4-я) не было женщин с тяжелой и/или декомпенсированной формой экстрагенитальной патологии. Хронические заболевания характеризовались стадией компенсации или стойкой ремиссии, и поэтому не могли оказать значительного влияния на течение и исход беременности. По данным ультразвукового исследования, эхографических признаков плацентарной недостаточности не обнаружено. При доплерометрии кровотока в артерии пуповины и маточных артериях показатели соответствовали нормативным. Признаки гестоза легкой степени во время беременности наблюдались преимущественно у матерей детей 2-й группы (в 15% случаев). Результаты кардиотокографии, доплеровского исследования кровотока в фетоплацентарном комплексе и средней мозговой артерии плода показали, что на момент родов у женщин 3-й и 4-й групп отсутствовали факторы, способствующие повреждению центральной нервной системы у плода. Роды у всех женщин были в срок. В 3-й группе чаще ( $p < 0,05$ ) отмечались признаки нарушения сократительной деятельности матки, непродуктивные потуги, аномалия родовой деятельности в виде первичной и вторичной слабости (у 90,5% рожениц) по сравнению с 4-й группой (у 12,1%), что может быть связано с индивидуальными особенностями недостаточного цитоэнергетического состояния на фоне общей мышечной гипотонии.

Между группами сравнения не было статистически достоверных различий по значимым фак-

торам интранатального риска развития гипоксии (длительность безводного периода, обвитие пуповины вокруг шеи, оперативное незапланированное родоразрешение). У женщин контрольной 6-й группы беременность и роды протекали без патологических отклонений.

Дети с энергодефицитным диатезом (1-я группа) и их матери в течение всего периода наблюдения достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) болели ОРВИ по сравнению с группами сравнения и контроля.

Сравнительное изучение динамики активности ферментов в лимфоцитах в парных исследованиях (мать—ребенок) показало, что у детей с энергодефицитным диатезом и перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза и их матерей (1-я и 3-я группы) отмечалось относительное снижение активности сукцинатдегидрогеназы,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы и статически недостоверное повышение лактатдегидрогеназы в период наблюдения в сопоставлении с группами сравнения — 2, 4-я и 5, 6-я группы (рис. 2). По нашему мнению, указанные изменения, обнаруженные при пролонгированном наблюдении в течение 3 лет на фоне стабильного синдрома мышечной гипотонии, в отсутствие грубых неврологических и соматических дефектов свидетельствуют об относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма — энергодефицитном диатезе. По-видимому, это состояние отражает генетически детерминированный уровень активности клеточного энергообмена и его изменение в ответ на такой фактор, как гипоксия. Результаты проведенного исследования не исключают наследования особенностей цитоэнергетического статуса по материнской линии.

Угнетение активности основных ферментов лимфоцитов, низкая переносимость физической нагрузки, наличие малых аномалий развития, синдрома мышечной гипотонии у матерей и обследуемых детей в период катамнестического наблюдения — все эти перечисленные факторы имеют дополнительное диагностическое значение в определении конституционального клеточного энергодефицита при гипоксическом поражении центральной нервной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. (ред.). Нарушение клеточного энергообмена у детей. М: Атес Медика Софт 2004; 79.
2. Richardson B.S., Bocking A.D. Metabolic and circulatory adaptation to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol a Mol integ Physiol* 1998; 119: 3: 717—723.
3. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного обмена у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2002; 5: 44—50.
4. Blass J.P., Sheu R.F., Cedarbaum J.M. Energy metabolism in disorders of the nervous system. *Rev Neurol* 1988; 144: 343—363.
5. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 4: 11—21.

6. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 1: 3—9.
7. Sukhorukov V.S. Energy deficient diathesis as energy metabolism disadaptation in children. Mat. of VIII World Congress of Int. Soc. for Adaptive Medicine. Moscow 2006; 54.
8. Сухоруков В.С. Врожденные дисфункции митохондриальных ферментов и их роль в формировании тканевой гипоксии и связанных с ней патологических состояний. В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. М: Истоки 2004; 439—455.
9. Барашинев Ю.И. Перинатальная неврология. М: Трианда-Х 2005; 672.
10. Феничел Дж. М. Педиатрическая неврология: Основы клинической диагностики: Пер. с англ. М: Медицина 2004; 640.

Поступила 20.08.08

### **Взаимосвязь симптомов депрессии у детей и подростков и избыточной массы тела в зрелом возрасте: обзор литературы**

#### **Association between depressive symptoms in childhood and adolescence and overweight in later life: review of the recent literature**

*E.T. Liem, P.J. Sauer, A.J. Oldehinkel, R.P. Stolk*

Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162: 10: 981—988

Цель исследования: показать взаимосвязь депрессивных симптомов у детей и подростков и проблем избыточной массы тела в более старшем возрасте. Для исследования отобраны 513 резюме статей (MEDLINE, EMBASE, научный web-сайт по всем зарегистрированным журналам с 1.01.1997 по 30.05. 2007). Из анализа были исключены все данные, не касающиеся депрессивных симптомов и избыточной массы ( $n=460$ ), относящиеся к взрослым ( $n=10$ ) или включающие в себя все возрастные группы ( $n=2$ ). В общей сложности изучены 32 статьи, включая 21 исследование перекрестным способом и 11 продольным.

Определены критерии, позволяющие судить о наличии взаимосвязи депрессивных симптомов у девочек в возрасте от 8 до 15 лет и развивающихся в дальнейшем проблем избыточной массы тела, включая коэффициент корреляции, равный 0,14, и коэффициент регрессии, равный 0,27. Показано, что депрессивные симптомы в детском и подростковом возрасте имеют взаимосвязь с последующим риском развития избыточной массы.

Заключение: данные результаты демонстрируют положительную связь между депрессивными симптомами в возрасте от 6 до 19 лет и избыточной массой в более позднем возрастном периоде.

Референт А.И. Асманов