

Л.Н. Аббакумова¹, Т.И. Кагурина², Г.А. Новик¹, Ю.Н. Филиппова³, S. Ghimbovski⁴

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГАПЛОНЕДОСТАТОЧНОСТИ ГЕНА ТЕНАСЦИНА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ del30kb, У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

¹ГБОУ ДПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; ³РФ ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург; ⁴Research Center for Genetic Medicine Children's National Medical Center, Washington, USA

Представлены собственные данные о клинических проявлениях и принципах диагностики синдрома гипермобильности суставов (СГМС) у детей. Обсуждаются вопросы генетической гетерогенности СГМС и синдрома Элерса–Данло (СЭД), гипермобильный тип. Проанализированы особенности течения СГМС у детей разного возраста, проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации (del30kb) в гене тенасцина XB (TNXB).

Ключевые слова: дети, синдром гипермобильности суставов, синдром Элерса–Данло, гипермобильный тип, критерии диагностики, гаплонедостаточность гена тенасцина, применение препарата L-карнитина (Элькар).

Цит.: Л.Н. Аббакумова, Т.И. Кагурина, Г.А. Новик, Ю.Н. Филиппова, S. Ghimbovski. Клинический полиморфизм и частота встречаемости гаплонедостаточности гена тенасцина, обусловленной del30kb, у детей с синдромом гипермобильности суставов. Педиатрия. 2016; 95 (6): 193–198.

L.N. Abbakumova¹, T.I. Kadurina², G.A. Novik¹, Y.N. Filippova³, S. Ghimbovski⁴

CLINICAL POLYMORPHISM AND INCIDENCE FREQUENCY OF TENASCIN GENE HAPLOINSUFFICIENCY DUE TO del30kb IN CHILDREN WITH JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg; ³All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov of Ministry of Emergencies of Russia, Saint Petersburg; ⁴Research Center for Genetic Medicine Children's National Medical Center, Washington, USA

Authors present their own data on the clinical manifestations and diagnostic principles of joint hypermobility syndrome (JHMS) in children. The article discusses problems of genetic heterogeneity of JHMS and Ehlers–Danlos syndrome (EDS), hypermobility type. Authors analyzed specific features of JHMS course in children of different ages, conducted molecular genetic testing formulations (del30kb) in Tenascin XB gene (TNXB).

Keywords: children, joint hypermobility syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type, diagnostic criteria, haploinsufficiency of tenascin gene, use of L-carnitine medicine (Elkar).

Quote: L.N. Abbakumova, T.I. Kadurina, G.A. Novik, Y.N. Filippova, S. Ghimbovski. Clinical polymorphism and incidence frequency of tenascin gene haploinsufficiency due to del30kb in children with joint hypermobility syndrome. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 193–198.

Контактная информация:

Аббакумова Лариса Николаевна – к.м.н., доц. каф. педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ГОУ ДПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (812) 295-14-04,
E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru
Статья поступила 3.08.16,
принята к печати 12.10.16.

Contact Information:

Abbakumova Larisa Nikolaevna – Ph.D., associate professor of Pediatrics Department named after I.M. Vorontsov, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Address: Russia, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2
Tel.: (812) 295-14-04,
E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru
Received on Aug. 3, 2016,
submitted for publication on Oct. 12, 2016.

В зарубежной литературе многие авторы используют термин «синдром гипермобильности суставов» (СГМС, англ. – JHS) как синоним синдрома Элерса–Данло, гипермобильный тип (СЭД, ГТ тип, англ. – EDS-HT, OMIM: 130020). Однако единой точки зрения по данному вопросу нет [1, 2]. По нашему мнению, СЭД, ГТ (OMIM: 130020) имеет более яркие клинические проявления за счет полиорганности и полисистемности поражения по сравнению с СГМС. В то же время данная патология может протекать под маской СГМС, не сопровождаясь выраженными изменениями опорно-двигательного аппарата и кожи [3].

Цель исследования: изучить особенности клинического течения, выявить частоту встречаемости *del30kb* гена *TNXB* в общей группе пациентов с СГМС и оценить эффективность применения препарата L-карнитина (Элькар®) в комплексной терапии детей с данной патологией.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено на базе клиники СПбГПМУ (педиатрического отделения № 3) и кардиоревматологического отделения детского диагностического центра № 1 г. Санкт-Петербурга. Обследованы 100 детей: девочек – 54 (54%), мальчиков – 46 (46%), медиана возраста – 14 лет. У всех пациентов имелись выраженная гипермобильность суставов (ГМС) и периодически возникающие артралгии или дорсалгии.

ГМС у подростков определяли по общепринятым критериям P. Beighton. СГМС диагностировали с помощью Брайтоновских критериев [4]. Алгоритм диагностики: ГМС+артралгии/дорсалгии. У детей 4–15 лет ГМС и СГМС диагностировали с учетом дополнений к данным критериям [5]. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-инструментальное, лабораторное и молекулярно-генетическое обследование – выявление мутации *del30kb* гена *тенасцина XB (TNXB)* методом полимеразной цепной реакции. Помимо рутинных методов лабораторной диагностики (развернутый клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением СРБ, АСЛ-О, оценка гуморального иммунитета), проводили визуализацию суставов стандартными методами (рентгенологический, УЗИ, МРТ, КТ); исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии; кальций-фосфорного обмена – Ca, P, уровень общего витамина D₃ОН, щелочной фосфатазы, остеокальцина, P1NP, B-Cross-laps тест.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета SPSS 17.0. Проверку гипотезы о нормальности распределения производили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка (в зависимости от объема выборки).

Результаты и их обсуждение

Согласно критериям Брайтона, диагности-

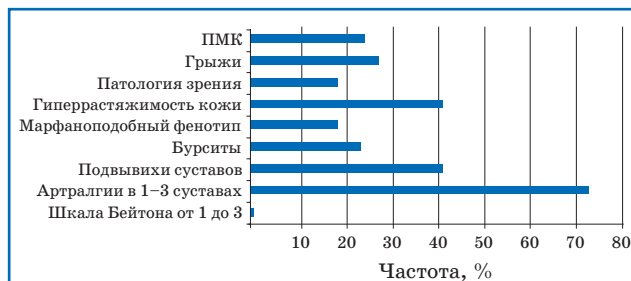


Рис. 1. Малые критерии СГМС у наблюдаемых детей. ПМК – пролапс митрального клапана.

ка СГМС основывается на больших критериях: (1) счет по шкале Бейтона 4 из 9 или более на момент осмотра или в прошлом и (2) артралгия более 3 мес в 4 суставах и более и малых критериях, представленных на рис. 1. По нашим данным, у детей с СГМС, в отличие от взрослых, избыточная мобильность суставов в 100% случаев выявляется при осмотре, а не в анамнезе, и практически у всех (98%) носит выраженный характер. Артралгия более 3 мес в 4 суставах и более встречается в 17% случаев. Выраженность клинических проявлений СГМС зависит от степени ГМС и возраста пациента. Как известно, Брайтоновские критерии диагностики СГМС разработаны для лиц в возрасте от 16 до 85 лет, что делает их малоинформативными для педиатрической практики. Основными проявлениями СГМС являются: мышечно-суставная боль (артралгии, дорсалгии), щелчки, вывихи, подвывихи, растяжения связок, хруст и др., которые связывают с гиперрастяжимостью соединительнотканых структур и их повышенной чувствительностью к механической нагрузке. Развивающееся в результате микротравматизации асептическое воспаление (тендиниты, бурситы, синовиты) носит преходящий характер, имеет малую продолжительность и не оставляет последствий даже при неоднократных рецидивах. В дебюте заболевания в клинической картине детей и подростков с СГМС преобладали артралгии в коленных суставах (рис. 2). Кроме заинтересованности представленных на рис. 2 суставов, отмечались жалобы на боли в плечевых, локтевых суставах, в области передней поверхности голени, в пятках или в средней

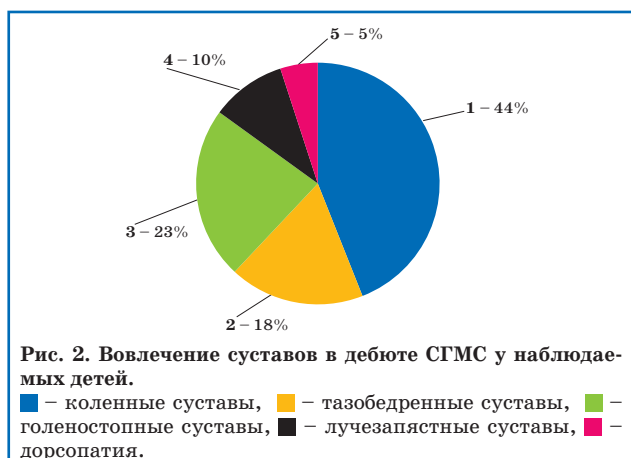


Рис. 2. Вовлечение суставов в дебюте СГМС у наблюдаемых детей. ■ – коленные суставы, ■ – тазобедренные суставы, ■ – голеностопные суставы, ■ – лучезапястные суставы, ■ – дорсопатия.

части ступни, реже в других суставах. У $1/3$ больных боль в суставах возникала практически каждый день, у другой $1/3$ – в среднем 1 раз в неделю, у остальных еще реже – 1 раз в 2–3 недели. У подавляющего большинства детей (70%) боль в суставах была непродолжительной – от нескольких минут до 1–2 ч, и только у 7% детей боль носила постоянный характер, при этом положительный эффект от приема противовоспалительных препаратов отсутствовал. Мы не выявили значимой разницы возникновения артралгий в течение суток, а ночные боли у наших пациентов практически не встречались. У половины детей артралгии были спровоцированы физической нагрузкой, у 10% возникали чаще после ОРВИ, при смене погоды, у остальных видимую причину найти не удалось. В исследование были включены пациенты с жалобами на артралгии не менее 6 мес, а у 40% – болевой синдром наблюдался в течение 4–5 лет. Почти у половины пациентов уровень физической активности был ниже нормы (рис. 3). Ортопедическая патология у детей с СГМС представлена на рис. 4. Более 50% детей жаловались на повышенную утомляемость и снижение работоспособности. Чрезвычайно часто (у 91%) у детей с СГМС выявлялась патология нервной системы (рис. 5). У 38% отмечались запоры, у 17% – энурез. У 24%, по результатам денситометрии, выявлено снижение МПКТ, у 13% в анамнезе были переломы. Из общего числа пациентов у $1/3$ детей были повышены показатели резорбции костного коллагена 1-го типа (рис. 6).

Наши наблюдения свидетельствуют о неоднородности клинического течения СГМС у детей, что позволило выделить 5 групп пациентов.

1-ю группу (25 чел) составили дети с СГМС и разной степенью выраженности дистрофических изменений в суставах. Алгоритм диагностики: ГМС+артралгии/дорсалгии+дегенеративно-дистрофические поражения суставов. Дегенеративные изменения в суставах у детей и подростков сопровождаются структурными нарушениями костной и хрящевой ткани, которые отчетливо видны при рентгенологическом, МРТ, КТ или УЗ-исследовании суставов.

2-я группа (30 чел) – дети с мягким, доброкачественным течением СГМС, у которых имелась выраженная ГМС в сочетании с периодически возникающими болями в спине или позвоночнике. При этом никаких значимых изменений при рентгенологическом или МРТ, а также лабораторном исследовании выявлено не было.

3-я группа (10 чел) – дети с СГМС и нарушением МПКТ. Алгоритм диагностики: ГМС+артралгии/дорсалгии+нарушение МПКТ. В данной группе преобладали жалобы на боли в суставах, костях, переломы длинных трубчатых костей. Основные методы диагностики: двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия, выявление биохимических маркеров нарушения метаболизма костного коллагена 1-го типа.

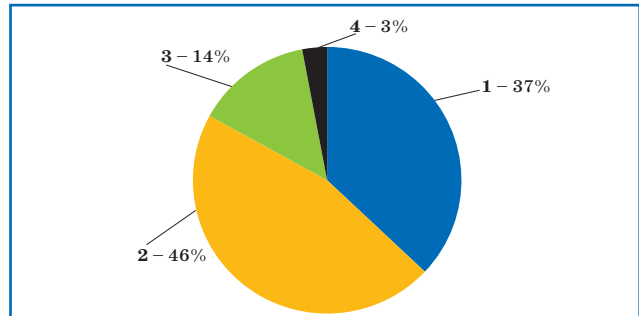


Рис. 3. Уровень физической активности наблюдаемых детей с СГМС.
 ■ – ниже нормы, ■ – норма, ■ – спортивная секция, ■ – профессиональный спорт.

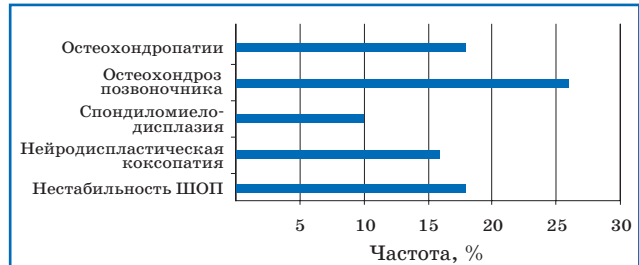


Рис. 4. Ортопедическая патология у наблюдаемых детей с СГМС.
 ШОП – шейный отдел позвоночника.



Рис. 5. Неврологическая патология у наблюдаемых детей с СГМС.

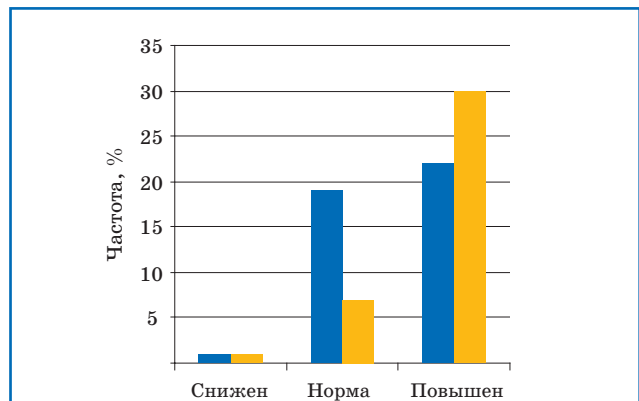


Рис. 6. Показатели остеосинтеза у наблюдаемых детей с СГМС.
 ■ – остеокальцин, ■ – Cross-laps.

4-я группа (19 чел) – дети с СГМС и нервно-мышечными проявлениями (мышечная слабость, гипотония, миалгия, парестезии и др.). Алгоритм диагностики: ГМС+артралгии/дорсалгии+нервно-мышечные нарушения. В ходе обследования этих больных исключались наследственные миопатии, митохондриальная патология, в связи с чем проводились электронейромиография, анализы крови на креатинфосфокиназу, лактат и пируват.

5-ю группу (16 чел) составили пациенты, клиническая картина которых укладывалась в клинику СЭД ГТ. СЭД ГТ диагностировали по Вильфраншским критериям (Beighton P. et al., 1998) [6], согласно которым выделяют большие критерии: гиперрастяжимая и/или гладкая, бархатистая кожа, генерализованная ГМС и малые критерии: рецидивирующие вывихи/подвывихи суставов; хронические боли в суставах/конечностях. Для диагностики СЭД ГТ необходимо выявление минимум одного большого и одного или более малых критериев. Наличие только малых критериев дает основание диагностировать элерсоподобное заболевание, характер которого может быть уточнен после проведения молекулярно-генетического обследования.

У всех 100 детей проведено молекулярно-генетическое обследование для исключения del30kb в гене тенасина (*TNXB*). Гаплоне-достаточность гена *TNXB* была выявлена у 2 детей и их матерей, имевших проявления СЭД ГТ. У клинически здоровых отцов данная мутация отсутствовала. Это позволило верифицировать диагноз у больных детей и их матерей, уточнить тип наследования заболевания, исключить синдром семейной ГМС (OMIM: 147900) и СЭД, обусловленный дефицитом тенасина (OMIM: 606408) с аутосомно-рецессивным типом наследования, а также провести медико-генетическое консультирование семей. У обоих больных диагностирован СЭД ГТ (синонимы: СЭД III типа), OMIM: 130020, обусловленный гаплоне-достаточностью гена *TNXB*. Семейная форма. Аутосомно-доминантный тип наследования.

В отличие от литературных данных, течение заболевания у наших пациентов сложно назвать доброкачественным. Так, например, первый пациент относился к 5-й клинической группе, т.е. клинически был схож с СЭД ГТ, а второй пациент был условно отнесен к 1-й группе, так как у него при обследовании были выявлены дистрофические изменения в суставах. Данные литературы [7, 8] свидетельствуют, что у пациентов с гаплоне-достаточностью в гене *TNXB* не наблюдаются выраженная гиперэластичность кожи, склонность к образованию гематом и отсутствуют атрофические рубцы. У наших пациентов отсутствовали только атрофические изменения кожи, а оба первых признака присутствовали. Клинической особенностью первого пациента является то, что он с раннего детства плохо переносил физическую нагрузку, страдал от мышечной слабости и артралгий. В 2 года ему был поставлен диагноз – плоскостопие тяжелой степени и определена группа инвалидности. Клинически он имеет все признаки СЭД ГТ – генерализованную ГМС, осложненную рецидивирующими подвывихами суставов, гиперэластичность, истончение и склонность к кровоизлияниям кожи, однако атрофические и келоидные рубчики, характерные для СЭД классического типа, отсутствуют. Результаты био-

химических тестов продемонстрировали метаболические изменения, которые выражались в повышении синтеза и распада костного коллагена, снижении концентрации железа, меди, цинка и йода в волосах, уменьшение содержания кальция, магния в крови и снижение МПКТ. Семейный анамнез этого пациента отягощен глухонемой у деда, бабки и двоюродной бабки по материнской линии. Родители молодые. Брак неродственный. У матери пробанда: гипермобильность, вывихи суставов, остеохондроз, сколиоз грудного отдела позвоночника, плоскостопие, истончение кожи, нефроптоз. Отец – здоров.

Второй пациент, 17 лет, был старше по возрасту, поэтому фенотипические проявления заболевания у него были представлены не так ярко. В связи с тем, что мы наблюдали его с 12 лет, то можем подтвердить, что в детстве у него также была генерализованная ГМС, гиперэластичность кожи, а также склонность к травматизации мягких тканей даже при небольшой травме. Как известно, у мужчин признаки ГМС имеют тенденцию к снижению или даже могут перейти в тугоподвижность уже после 20 лет. Особенностью этого случая являлось то, что вся патология концентрировалась в опорно-двигательном аппарате – связках, хрящах и сочеталась с остеохондропатией – болезнью Кенига. Дистрофический процесс в суставах и связках носил распространенный характер. В патологический процесс были вовлечены не только коленные, но и плечевые суставы, а также все отделы позвоночника. Семейный анамнез: родители молодые, брак неродственный. У матери в анамнезе – паховая грыжа и ГМС, артроз височно-нижнечелюстного сустава, сколиоз, снижение МПКТ, нефроптоз, ожирение I степени тяжести, сахарный диабет 2-го типа, бронхиальная астма, ортостатическая тахикардия, мигрень, синдром хронической усталости. У отца – гипертоническая болезнь, остеохондроз позвоночника, артроз коленных суставов.

Исследование экспрессии генов до и после лечения препаратом Элькар

Работа выполнена совместно с профессором S. Ghimbovsi в Center for Genetic Medicine Research, Children's National Medical Center and George Washington University, Washington. В работе были использованы чипы фирмы Illumina.

Пациенты/образцы: всего 9 образцов: 3 образца – контроль – здоровые дети (без ГМС и без лечения); 3 образца крови – дети с СГМС до и после лечения (всего 6 образцов). Клинически в основной группе детей до лечения отмечались жалобы на снижение работоспособности, плохую переносимость физической нагрузки, мышечную слабость, артралгии, миалгии. После лечения препаратом Элькар значительно улучшились показатели переносимости физической нагрузки, уменьшилась мышечная слабость. В контрольной группе дети не предъявляли

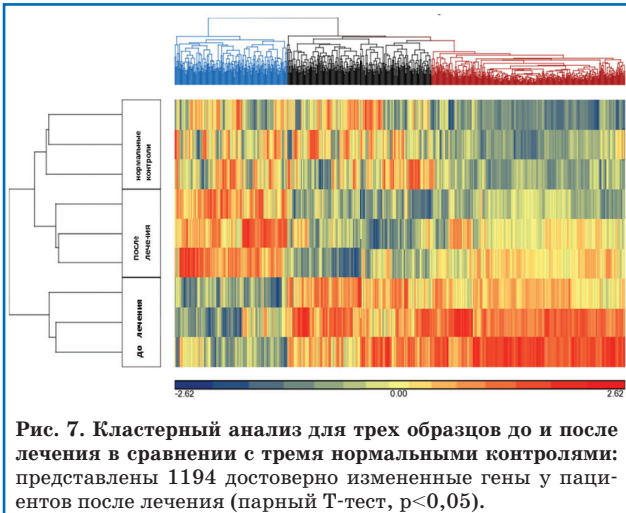


Рис. 7. Кластерный анализ для трех образцов до и после лечения в сравнении с тремя нормальными контролями: представлены 1194 достоверно измененные гены у пациентов после лечения (парный Т-тест, $p < 0,05$).

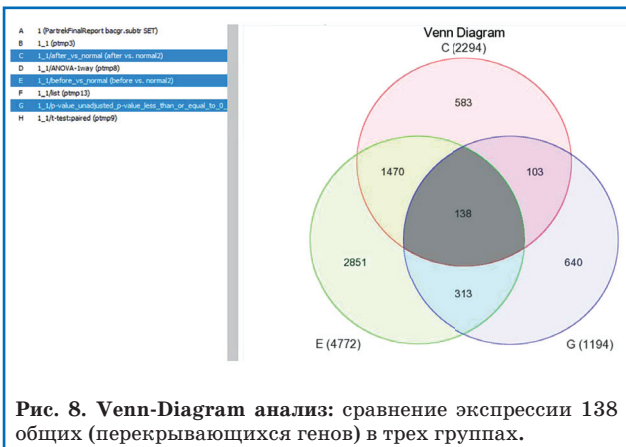


Рис. 8. Venn-Diagram анализ: сравнение экспрессии 138 общих (перекрывающихся генов) в трех группах.

жалоб.

Сравнительный анализ. С целью определения групп генов с измененной экспрессией проведено три сравнительных анализа: 1) дети с СГМС до и после лечения; 2) дети с СГМС до лечения в сравнении с контрольной группой (дети без ГМС и без лечения); 3) дети с СГМС после лечения в сравнении с контрольной группой.

Кластерный анализ. Анализ трех пар до и после лечения (6 образцов) выявил достоверное изменение экспрессии 1194 генов (парный Т-тест, $p < 0,05$). На представленном графике (рис. 7) отчетливо видно изменение экспрессии этих генов в образцах до и после лечения по сравнению с контрольной группой. Уровень экспрессии выражен разной интенсивностью голубого (пониженная экспрессия) и красного (повышенная экспрессия) цветов. Цифровое выражение экспрессии (суммарные изменения) представлено на шкале снизу (от $-2,6$ до $+2,6$). Кластерный анализ четко разграничил обследуемые 3 группы пациентов (левая часть графика) и 3 генных кластера (цветная часть графика). Кластеры трех групп пациентов: «до лечения» – дети с СГМС до лечения; «после лечения» – те же дети с СГМС после лечения; «контроль» – дети без ГМС и без лечения. Эти 3 группы пациентов сформировали два главных кластера: отдельный кластер для образцов «до лечения» и другой отдельный кластер, включающий в себя группу «после лечения» и «контроль». Это рас-

пределение четко определяет и подтверждает эффективность проведенной терапии. Выделено 3 кластера генов: 1) голубой кластер – экспрессия генов понижена до лечения и повышена с тенденцией к норме после курса терапии; 2) черный кластер – представлен генами, экспрессия которых до лечения была повышена, а после лечения понизилась, что подтверждается преобладанием голубого цвета и снижением интенсивности красного (стремление приблизиться к норме); 3) красный кластер – гены с ярко выраженной повышенной (гиперэкспрессией) до лечения, т.е. у детей с СГМС (правый нижний уровень графика), и с ярко выраженной пониженной (гипоэкспрессией) в контроле (правый верхний уровень графика). После лечения (средний уровень графика в красном кластере) ярко обозначено понижение экспрессии генов, что характеризуется снижением интенсивности красного цвета с переходом в оранжевый, желтый или голубой, что приближается к данным контрольной группы. График иллюстрирует изменение генной экспрессии до и после лечения. Гены, экспрессивность которых до лечения была снижена (голубой цвет), после лечения характеризуются повышенной экспрессивностью (гиперэкспрессированы) и также приближаются к показателям контрольной группы. На графике ярко обозначена общая тенденция в изменении экспрессии генов: максимально приблизиться или сравняться с нормальными показателями (контрольная группа). Однако, если при сравнении детей с СГМС и детей контрольной группы – эти изменения с положительным знаком (гены гиперэкспрессированы у детей с СГМС), то при сравнении между собой (до лечения и после), дети с СГМС показывают снижение экспрессии генов. Проведенный анализ свидетельствует, что в основном это были гены, имеющие непосредственное отношение к обменным процессам в митохондриях (NADH-цитохром, B5 редуктазы, ген убихинон-цитохром-С-редуктазы, комплекса цитохрома C1 и др.), а также отвечающие за синтез компонентов соединительной ткани. Можно предположить, что экспрессия этих генов у детей с СГМС была повышена в результате дефицита карнитина. Проведенный курс лечения Элькаром® привел к нормализации метаболических процессов, в связи с чем экспрессия генов нормализовалась или приблизилась к норме. Эту гипотезу следует подтвердить дальнейшими исследованиями на большей выборке детей.

Анализ диаграмм Эйлера–Венна (рис. 8). Представлены 3 группы генов, полученные в результате сравнительных анализов: 1) до лечения и после лечения между собой (G), 2) до лечения с нормой (E) и 3) после лечения с нормой (C). Метод Venn-Diagram выявил 138 общих (перекрывающихся) генов, которые были экспрессированы и до, и после лечения. Последующий их анализ показал статистически значимое сниже-

ние экспрессии большинства этих генов после лечения.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о клиническом полиморфизме СГМС, что, вероятно, связано с генетической гетерогенностью данной патологии. Однако найти причину существующего клинического полиморфизма у детей с данной патологией в настоящее время не представляется возможным. Это задача будущего, когда появится возможность использовать передовые методы молекулярной диагностики, такие как Next Generation Sequencing и др. Гаплонедостаточность гена *TNXB*, обусловленная мажорной мутацией del30kb в общей группе детей с СГМС составляет 2%, а в группе пациентов с СЭД ГТ – 12,5%, что соответствует данным литературы (2,5 и 10%), полученным на аналогичных группах [7]. Один из наших пациентов, которого мы наблюдаем с 12-летнего возраста (уже более 10 лет), с верифицированным случаем СЭД ГТ, первоначально был отнесен в 1-ю группу пациентов с СГМС (группа детей с дистрофическими изменениями в суставах), что свидетельствует об особой сложности фенотипической диагностики данной патологии у подростков. У этого больного СЭД ГТ, обусловленный гаплонедостаточностью гена *TNXB*, сочетался с болезнью Кенига (рассекающий остеохондрит). Такие случаи ранее не были описаны в литературе. Мы нашли единственное указание на наличие болезни Кенига у близкого родственника пациента, имеющего мутацию в гене *TNXB* [3].

Рассекающий остеохондрит, как известно, гетерогенная патология. Так, описан моногенный синдром: рассекающий остеохондрит, непропорциональная низкорослость, раннее начало остеоартрита (ОММ: 165800), который обусловлен мутацией в гене *ACAN* (ОММ: 155760) [9]. Данный ген кодирует белок агрекан, являющийся важным компонентом хряща внеклеточного матрикса соединительной ткани. Однако наиболее частыми причинами развития болезни Кенига являются: острая эмболия сосудов, питающих участок кости, рецидивирующие микротравмы суставов, повреждение менисков, снижение МПКТ и др. Наше клиническое наблюдение позволяет с высокой долей вероятности думать о наличии ассоциации СЭД ГТ, обусловленного гаплонедостаточностью гена *TNXB*, с рассекающим остеохондритом, что следует учитывать в практической деятельности врача.

Полагаем, что клиническая диагностика каждого случая СГМС является основанием для проведения углубленного семейного инструментального, лабораторного и молекулярно-генетического обследования. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности разработки педиатрических аспектов диагностики СГМС. Анализ экспрессии генов показал правильность выбранного метода исследования с целью подтверждения на генетическом уровне эффективности лечения препаратом L-карнитина (Элькар®), уменьшающим энергодефицитное состояние у детей с СГМС.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (5): 502–507.
2. Brad T. Tinkle, Howard A. Bird, Rodney Grahame, Mark Lavalley at al. The Lack of Distinction Between the Hypermobility of Type Ehlers–Danlos Syndrome and the joint hypermobility syndrome [a.k.a. Hypermobility syndrome]. *Am. J. of Med. Gen. Part A.* 2009; 149A (11): 2368–2370.
3. Marco Castori. Ehlers–Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations. *ISRN Dermatol.* 2012; 2012: 751768.
4. Grahame R, Bird H, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology.* 2000; 27 (7): 1777–1779.
5. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов. *Педиатрия.* 2013; 92 (4): 44–46.
6. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup R.J. Ehlers–Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 77 (1): 31–37.
7. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, Dean WB, Hamel BC, Otero M, Kucharekova M, Boezeman JB, Schalkwijk J. Haploinsufficiency of *TNXB* is associated with hypermobility type of EDS. *Am. J. Hum. Gen.* 2003; 73: 214–217.
8. Deborah P. Merke, Wuyan Chen, Rachhel Morrisette, Zhi Xu, at al. Haploinsufficiency Associated with Ehlers–Danlos Syndrome in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (2): E379–E387. Published online 2013 Jan 2. doi: is. 2012–3148.
9. Stattin E-L, Wiklund F, Lindblom K, Onnerfjord P, at al. A missense mutation in the aggrecan C-type lectin domain disrupts extracellular matrix interactions and causes dominant familial osteochondritis dissecans. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86: 126–137.