

АНАЛИЗ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

Е. В. Стрельцова, А. С. Калмыкова

Ставропольская государственная медицинская академия

Было изучено 60 семей: пробанды и родственники 1, 2 и 3-й степени родства. Отбор семей проводился на основе пробанда (дети 3—16 лет) с эхокардиографическими признаками пролапса митрального клапана и/или аномально размещенной хорды. Результаты обследования 360 людей (61 — пробанды, 123 — родственники 1-й степени, 172 — родственники 2-й степени, 4 — родственники 3-й степени) установили наследственный характер дисплазии соединительной ткани с преобладанием так называемого «материнского эффекта» в большинстве случаев. Высокое преобладание наружных мезенхимальных признаков у детей можно объяснить накоплением генетического материала у поколений.

Ключевые слова: синдром дисплазии соединительной ткани, фенотип, дети.

THE PHENE ANALYSIS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME IN CHILDREN AND THEIR RELATIVES

E. V. Streltsova, A. S. Kalmykova

60 families were examined: probands and relatives of I, II and III relation degrees. The family selection was carried out according to the proband (children at the age of 3—16) with the echocardiographic signs of mitral valve prolapse and/or anomalously located chorda. The results of examination of 360 people (61 — proband, 123 — relatives of the I relation degree, 172 — relatives of the II relation degree, 4 — relatives of the III relation degree) showed that the hereditary nature of connective tissue dysplasia with prevalence of so-called «maternal effect» was established in most cases. The high occurrence of external mesenchymal signs in children can be explained by the genetic material storage across the generations.

Key words: connective tissue dysplasia syndrome, phenotype, children.

Последние десятилетия ознаменовались огромными успехами в диагностике и лечении синдрома дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТС). В отечественной литературе общепризнанным считается деление врожденной дисплазии на дифференцированную и недифференцированную. Классическими проявлениями дифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) являются хорошо известные наследственные синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, Лобштейна-Вролика, Холта-Орама. Для дифференцированной ДСТ определены тип наследования, клиническая картина, биохимические дефекты. Однако на практике наиболее часто встречается недифференцированная ДСТ, когда набор фенотипических признаков не соответствует ни одному из наследственных синдромов. Недифференцированная дисплазия может иметь наследственную природу, а также приобретенный генез в результате влияния разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития, что при определенной генетической предрасположенности приводит к дизэмбриогенезу. Недифференцированная дисплазия представляет собой генетически гетерогенную группу, характеризующуюся различными клиническими проявлениями в зависимости от пенетрантности гена. Функциональная неполноценность волокон соединительной ткани может вначале не проявляться, но патологический материал накапливается в поколениях, и у членов семьи проявляется то один, то другой признак.

Поиск факторов, как средовых, так и генетических, предрасполагающих к развитию ДСТ, является весьма актуальной проблемой.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проследить, возможно, наследственный характер развития СДСТС с учетом выявления микроаномалий у родственников для выяснения факторов, предрасполагающих к развитию СДСТС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 семей: пробанды и родственники I, II, III степени родства. Отбор семей осуществлялся по пробанду (дети в возрасте 3—16 лет) с эхокардиографическими признаками пролапса митрального клапана (ПМК) и/или аномально расположенными хордами (АРХ). Всего обследовано 369 человек: пробанд — 61 человек, родственники I степени — 123 человека, II степени — 172 человека, III степени — 21 человек. Эхокардиографически малые аномалии развития сердца верифицированы у всех детей и у 73,9 % родителей. ПМК определялся в 15,3 и 26,8 % случаев, АРХ — в 38,8 и 9,8 %, и их сочетание — в 38,8 и 63,4 % у детей и взрослых, соответственно.

Дети были разделены на следующие возрастные группы: 3—6 лет — 30 человек, 7—11 лет — 31, 12—16 лет — 24, мальчиков — 50, девочек — 35. Средний возраст родителей составил (30,4 ± 0,41) лет, (мужчин было 35, женщин — 61). Группой сравнения

послужили 29 детей в возрасте 3—16 лет, не имеющих МАС, а также 60 их родственников.

На каждую семью составлялась специально разработанная информационная карта, с помощью которой проводилась формализация признаков. Для оценки частоты и характера внешних стигм дизэмбриогенеза у пробандов и их родственников изучались 56 признаков. Исследование также включало определение типа конституции, эхокардиографию с доплерализмом. Статистическую обработку материала проводили с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Biostat». Вычисляли t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, парный коэффициент корреляции, χ^2 , точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало наличие признаков СДСТ у родственников всех трех степеней родства. Среднее количество стигм у детей $9,6 \pm 0,27$, причем в возрасте 3—6 лет оно составило $7,86 \pm 0,44$; 7—11 лет — $10,87 \pm 0,41$; в 12—16 лет — $10,2 \pm 0,37$. Выявленная тенденция уменьшения количества признаков в младшей возрастной группе соответствует результатам исследования Викторовой И. А. [1], в которых отмечено, что при рождении ребенка количество стигм минимально, а чем старше становится ребенок, тем количество их возрастает.

У родственников II поколения среднее количество стигм составило $8,37 \pm 0,288$, III поколения — $3,09 \pm 0,128$. Причем отмечается достоверное нарастание числа стигм дизэмбриогенеза у детей по сравнению с родственниками II ($p < 0,005$) и III поколения ($p < 0,002$). У ближайших родственников детей с СДСТ выявлены идентичные стигмы дизэмбриогенеза. Частота их проявлений возрастает соответственно степени родства. Данные результаты можно объяснить накоплением генетического материала в поколениях. Возможно, это пример модифицирующего влияния генотипа на проявление патологического гена, то есть взаимодействие генов, названное С. Н. Давыденковым «усилительным тропизмом».

Наиболее высока частота встречаемости признаков СДСТС родственников I степени родства (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости признаков СДСТС родственников I степени родства

Категория	Степень родства	Всего	С СДСТ	%
Пробанд		61	61	100
Родители	мать	61	57	93,5
	отец	35	20	57,1
Сибс	брат	13	13	100
	сестра	13	11	84,6

СДСТ встречается у матерей (93,5 %) и у отцов (57,1 %), что позволяет в большинстве случаев установить наследственный характер соединительноткан-

ной дисплазии с превалированием так называемого «материнского эффекта».

Высока встречаемость СДСТ у родственников II, III степени родства. Частота встречаемости у бабушек и дедушек составляет 60,9 %, у братьев и сестер родителей — 67,7 %, у двоюродных братьев и сестер — в 100 %.

Были проанализированы характер и частота фенотипических признаков СДСТ, обнаруживаемые при внешнем осмотре у детей и их родителей (табл. 2).

Таблица 2

Фенотипические признаки у детей и их родителей, %

Признак	Дети		Родители	
	Контрольная группа (n = 29)	Дети с СДСТ (n = 85)	Контрольная группа (n = 31)	Детей СДСТ (n = 77)
Синофриз	19,2	23,5	9,6	33,7
Ямка на подбородке	0	25,8	0	16,8
Гипертелоризм глаз	0	22,3	0	6,4
Голубые склеры	0	22,3	0	3,8
Эпиант	0	20,0	0	10,3
Высокое небо	0	68,2	0	51,9
Готическое небо	0	18,8	0	5,2
Аномалии прикуса	3,8	16,5	0	3,8
Оттопыренные уши	11,5	23,5	6,4	11,6
3 тип мочки	0	42,3	0	45,4
Гипоплазия	0	9,4	0	9,1
Повышенная растяжимость кожи	0	9,4	0	3,8
Депигментация	0	5,8	0	2,6
Стрии	0	5,8	0	14,6
Множество пигментных пятен	0	14,1	0	10,4
Воронкообразная клетка	0	30,6	0	23,4
Плоская грудная клетка	0	10,5	0	11,7
Сосковый гипертелоризм	0	15,3	0	16,9
Крыловидные лопатки	0	58,8	0	54,5
Арахнодактилия	0	8,2	0	6,5
Положительный тест запястья	0	15,2	0	7,8
Положительный тест большого пальца	0	29,4	0	18,1
Двузубец стопы	11,5	36,4	12,9	29,8
«Сандалевидная щель»	11,5	41,2	19,3	46,7
III палец стопы больше I	0	20	9,6	25,9
Плоскостопие	0	15,3	0	7,8
Сколиоз	0	11,7	0	10,4
Варикозное расширение вен	0	3,5	0	35,1
Грыжи	0	12,9	0	18,2

Достоверно чаще у детей с СДСТС выявлены такие стигмы дизэмбриогенеза, как раздвоенный подбородок, гипертелоризм глаз, голубые склеры, эпиант ($p < 0,05$), высокое небо или готическое небо, III тип мочки уха ($p < 0,01$), воронкообразная грудная клетка, сосковый гипертелоризм ($p < 0,05$), крыловидные лопатки ($p < 0,01$), двузубец стопы, сандалевидная щель ($p < 0,05$).

У матерей и отцов пробандов внешний фенотип чаще формировали высокое небо ($p < 0,01$), III тип мочки уха ($p < 0,05$), воронкообразная грудная клет-

ка ($p < 0,05$), крыловидные лопатки ($p < 0,01$), гипертензия дистальных фаланг ($p < 0,05$), двузубец стопы ($p < 0,05$), сандалевидная щель ($p < 0,01$), II палец на стопе больше I ($p < 0,05$), варикозное расширение вен ($p < 0,05$).

У родственников III поколения (бабушки, дедушки) были выявлены стигмы дизэмбриогенеза: ранняя седина волос, синофриз, высокое небо, раннее выпадение зубов, сандалевидная щель, двузубец стопы, II палец на стопе больше I (табл. 3).

Таблица 3

Фенотипический анализ у родственников II степени родства

Признак	Контрольная группа ($n = 42$)	Бабушки, дедушки детей с СДСТ ($n = 86$)
Ранняя седина волос	0	29,1
Синофриз	14,2	22,1
Высокое небо	0	24,4
«Сандалевидная щель»	7,1	19,7
II палец на стопе больше I	0	30,2
Двузубец стопы	0	16,3
Плоскостопие	0	15,1
Остеохондроз	0	11,6
Варикозное расширение вен	0	33,7
Грыжи	0	20,9

Достоверно часто встречаемыми признаками у родственников II степени родства являются: ранняя седина волос ($p < 0,05$), высокое небо ($p < 0,05$), II палец на стопе больше I ($p < 0,05$), плоскостопие ($p < 0,05$), остеохондроз с юношеского возраста ($p < 0,05$), варикозное расширение вен ($p < 0,0001$), грыжи ($p < 0,05$).

Одним из основных манифестирующих признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани является синдром гипермобильности суставов (СГС).

У детей 3—6 лет легкий СГС (3—4 балла по Beighton P.) отмечен в 40 %, выраженный (5—8 баллов) — в 47,6 % и генерализованный (9 баллов) — в 13,4 % случаев. В возрастной группе 7—11 лет выявили легкий СГС у 9,7 % детей и выраженный — у 87,1 %. У детей 12—16 лет верифицировали легкий и выраженный СГС в 20,8 и 70,8 % случаев соответственно.

Увеличение числа детей с легким СГС в возрастной группе 3—6 лет возможно связано с явлением физиологической гипермобильности. СГС в парах ребенок — родители выявлен во всех случаях. Суставная гипермобильность выявлена у двух родителей в 24,6 % семей, только у отцов — в 6,6 % и у только матерей — в 65,6 %, что можно объяснить большей распространенностью СГС в женской популяции и в ряде случаев невозможностью обследования отцов. Градация выраженности СГС у родителей: легкий — в 27,9 % случаев и выраженный — в 72,1 %. Выявлена корреляционная связь выраженности СГС у детей и родителей ($r = +0,40$, p

$< 0,05$). Ведущим проявлением СГС в нашем исследовании являлось пассивное сгибание первого пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе (парный симптом), частота выявления которого составила 87,4 и 86,2 % у детей и родителей соответственно.

Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава пятого пальца кисти в обе стороны отмечали в 72 и 74,5 %, переразгибание локтевого сустава свыше 10° — в 68,2 и 52 %, переразгибание коленного сустава свыше 10° — в 14,2 и 0 % и наклон вперед при фиксированных коленных суставах, когда ладони достигают пола (непарный симптом), — в 58,6 и 58,2 % у детей и их родителей соответственно.

Нами установлена прямая корреляционная связь между количеством стигм и степенью суставной гипермобильности ($r = +0,45$, $p < 0,05$). Аналогичную клиническую характеристику у пациентов с СДСТС приводит В. Р. Гауэрт, которая также отмечает большее, чем у здоровых лиц, среднее количество фенотипических мезенхимальных «знаков», существенно возрастающих по мере увеличения выраженности синдрома гипермобильности суставов. Семейное исследование sibсов и родителей в нашем наблюдении, как и в исследовании Е. М. Спивак, продемонстрировало факт наследования синдрома гипермобильности суставов преимущественно по материнской линии. Астенический тип конституции у детей определялся в 85,4 % случаев, у родителей — в 80,5 %. Установлена достоверная корреляционная связь типа конституции с количеством внешних стигм ($r = 0,31$, $p < 0,05$), наибольшее количество стигм выявлялось при астеническом типе конституции. Прямая корреляционная связь выявлена также между астеническим типом конституции и суставной гипермобильностью ($r = 0,43$, $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фенотипическое обследование родственников трех поколений пробанда с СДСТС позволяет в подавляющем большинстве случаев установить наследственный характер соединительнотканной дисплазии с превалированием так называемого «материнского эффекта». Большую частоту встречаемости внешних «мезенхимальных» знаков, вероятно, можно объяснить накоплением генетического материала в поколениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконь Н. А., Белозеров М. Ю., Осокина Г. Г. и др. // Педиатрия. — 1989. — № 2. — С. 71—76.
2. Бочков Н. П. Клиническая генетика. — М., 1997. — 287 с.
3. Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2004. — 41 с.

4. Гаурт В. Р. Синдром гипермобильности суставов: клиническая характеристика и особенности течения ревматоидного артрита и остеоартроза, развившегося на его фоне: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 1996.

5. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. — СПб., 2000. — 114 с.

6. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. — СПб., 2000 — 290 с.

7. Козлова С. И., Демиков Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование — М., 1996. — 410 с.

8. Красавина Д. А. Соединительнотканые дисплазии у детей, их диагностика и лечение — СПб., 2004. — 40 с.

9. Boudouias S. E. Schaal, et al. // Int. J. cardiol. — 1990. — № 26. — P. 37—44.

Контактная информация:

Калмыкова Ангелина Станиславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Ставропольской государственной медицинской академии, email: kangeline@mail.ru

УДК 612.112.94:612.017:616-006

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ НЕЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

О. В. Смирнова, В. Т. Манчук, А. А. Савченко

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск

Мы изучили активность метаболических ферментов лимфоцитов у 100 пациентов с острым нелимфобластным лейкозом (вариант М4). Пациенты с острым нелимфобластным лейкозом на всех стадиях болезни имели изменения активности метаболических ферментов лимфоцитов. Самые важные изменения активности метаболических ферментов лимфоцитов у пациентов с острым нелимфобластным лейкозом были обнаружены во время рецидива. Обнаруженные метаболические и иммунологические нарушения в зависимости от стадии острого нелимфобластного лейкоза характеризуют иммунопатогенетические аспекты развития и прогрессирования острого нелимфобластного лейкоза.

Ключевые слова: метаболические ферменты лимфоцитов, острый нелимфобластный лейкоз.

THE STATE OF METABOLIC STATUS OF LYMPHOCYTES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ACUTE ALYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

O. V. Smirnova, V. T. Manchuk, A. A. Savchenko

We examined the activity of metabolic enzymes of lymphocytes in 100 pts with acute alymphoblastic leukemia (variant M4). Pts with acute alymphoblastic leukemia in all stages of the disease had changes of the activity of metabolic enzymes of lymphocytes. The most important changes of the activity of metabolic enzymes of lymphocytes in pts with acute alymphoblastic leukemia were revealed during recurrence. The revealed immunological and metabolic disturbances depending on the stage of acute alymphoblastic leukemia characterize immunopathogenetic aspects in the development and progress of acute alymphoblastic leukemia.

Key words: metabolic enzymes of lymphocytes, acute alymphoblastic leukemia.

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ) объединяют группу острых лейкозов, возникших из клетки-предшественницы миелопоэза и различающихся между собой определенными морфологическими, иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками [3, 4, 10]. ОНЛЛ — наиболее частые заболевания среди острых лейкозов [2, 3, 9, 11, 12]. Несмотря на то, что они диагностируются в любом возрасте, частота их возникновения возрастает по мере старения человека [2, 5, 6, 13]. В настоящее время остаются малоизученными многие патогенетические аспекты возникновения и прогрессирования данной патологии, появления осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение особенностей состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОНЛЛ в зависимости от стадии заболевания.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего под наблюдением находились 100 больных ОНЛЛ с иммунофенотипическим вариантом М4. Средний возраст заболевших составил $(42,7 \pm 1,5)$ лет. У 30 больных заболевание было выявлено в стадии первичной атаки, у 49 — в стадии полной ремиссии после проведенного лечения и у 21 — в стадии