

Д.А. Пономарёва, Т.А. Нагаева, И.И. Балашева, Н.М. Шевцова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

# Морфологическая характеристика эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей

## Контактная информация:

Пономарёва Дарья Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тр., 2, тел.: (909) 541-51-78, e-mail: d-pon@mail.ru

Статья поступила: 26.08.2013 г., принята к печати: 14.01.2014 г.

С целью изучения морфологической характеристики эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) проведено обследование 73 детей в возрасте от 8 до 12 лет. Методом сканирующей электронной микроскопии в группе детей с НДСТ без развития анемического синдрома выявлены существенные изменения поверхностной архитектоники красных клеток крови, характеризующиеся сокращением количества дискоцитов, увеличением числа трансформированных и дегенеративных форм клеток. Наиболее выраженные нарушения морфологической картины красных клеток крови зарегистрированы у детей с НДСТ и синдромом анемии. Показано, что структурная неполноценность мембран эритроцитов является патогенетическим фактором развития анемии у детей с дисплазией соединительной ткани.

**Ключевые слова:** дети, дисплазия соединительной ткани, эритроциты, электронная микроскопия.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (1): 63–65)

## ВВЕДЕНИЕ

Гематологические нарушения — частые патологические состояния, сопровождающие течение наследственных нарушений соединительной ткани у детей. Результатами многочисленных исследований доказано наличие взаимосвязи между коллагеновыми белками соединительной ткани и системой гемостаза [1]. Наиболее подробно изучены особенности геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопатий, нарушений конечного этапа свертывания, снижения активности коагуляционных факторов при геморрагических мезенхимальных дисплазиях и синдроме Элерса–Данло [2–5]. По данным Н.Н. Гладких и соавт., при гематомезенхимальных дисплазиях

генетически predetermined defects of maturation and differentiation of mesenchymal derivatives affect the structure and functional integrity of cellular membranes, causing dysfunction of thrombocytes and endothelium [6]. In works published earlier, there are also data on the development of anemic syndrome and structurally-metabolic disorders of erythrocytes in undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in children [7]. However, at the present time there is no unified position for the evaluation of pathogenetic mechanisms of formation of anemic syndrome in UCTD in children, which significantly complicates the tactics of management of such patients.

D.A. Ponomaryova, T.A. Nagayeva, I.I. Balasheva, N.M. Shevtsova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## Morphological Characteristics of Erythrocytes at Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children

Examination of 73 children of 8–12 years of age was conducted in order to study morphological characteristics of erythrocytes at undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). Scanning electron microscopy revealed significant alterations of surface architectonics of red blood cells, characterized by reduction in the number of discocytes and increase in the number of transformed and degenerative cell forms in the group of children with UCTD without development of anemic syndrome. The most intensive morphological presentation disorders of red blood cells were registered in children with UCTD and anemic syndrome. The article shows that structural inferiority of erythrocyte membranes is a pathogenetic anemia development factor in children with connective tissue dysplasia.

**Key words:** children, connective tissue dysplasia, erythrocytes, electron microscopy.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (1): 63–65)

**Целью** данной работы явилось исследование морфологической характеристики эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали 73 ребенка в возрасте 8–12 лет, прикрепленных для педиатрического наблюдения к поликлиническим отделениям детской больницы № 1 г. Томска. Основную группу составили 44 ребенка с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани без развития анемического синдрома.

Критерии включения в основную группу:

- наличие у ребенка НДСТ, подтвержденной клинико-лабораторными методами;
- отсутствие анемии, заболеваний системы гемостаза, острых заболеваний;
- проведение обследования в период ремиссии хронической патологии;
- отсутствие приема медикаментозных препаратов на момент лабораторного исследования.

В группу сравнения включены 7 детей с анемическим синдромом, протекавшим на фоне НДСТ. Контроль составили 22 ребенка без дисплазии соединительной ткани, сопоставимых по полу, возрасту, группам здоровья с пациентами основной группы.

Количественные показатели красной крови (содержание эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина), эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов по объему) определялись стандартными гематологическими методами. Поверхностную архитектуру эритроцитов изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии (электронный микроскоп «РЭМ-20»; Россия) с приготовлением образцов по методике Г.И. Козинца и соавт. (1982). Подсчет морфологических форм эритроцитов производили согласно классификации Г.И. Козинца и соавт. (1982), выделяя при этом следующие формы клеток: дискоцит, дискоцит с одним

выростом, с гребнем, с множественными выростами; эритроциты в виде «тутовой ягоды», куполообразные, сферические, в виде «спущенного мяча», а также дегенеративно измененные формы.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета программ Statistica 6 для Windows. При нормальном распределении данных сравнение проводилось при помощи *t*-критерия Стьюдента, в случаях отклонения распределения от нормального использован непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Различия переменных в сравниваемых группах считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ количественных показателей красной крови выявил достоверное снижение уровня гемоглобина до  $127,98 \pm 1,17$  г/л ( $p < 0,05$ ) и количества эритроцитов до  $3,88 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л ( $p < 0,01$ ) у детей основной группы по сравнению с аналогичными величинами у детей контрольной группы. Несмотря на то что данные показатели укладываются в средние возрастные нормативы, прослеживается тенденция к развитию анемии у детей с НДСТ. Значения других параметров (содержание ретикулоцитов, гематокрит, эритроцитарные индексы, цветовой показатель) не имели значимых различий по сравнению с детьми из группы контроля. Изучение поверхностной архитектуры красных клеток крови методом сканирующей электронной микроскопии у детей с НДСТ позволило выявить существенные изменения количественного распределения клеточных форм эритроцитов (табл.). Так, у детей основной группы наблюдалось значимое ( $p < 0,001$ ) снижение по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе числа нормальных дисковидных форм эритроцитов до  $84,18 \pm 0,17\%$  при одновременном увеличении доли обратимо измененных клеток (эллипсы, плоские диски, дискоциты с одним выростом, гребнем, множественными выростами, эритроциты в виде «тутовой ягоды»). Количество предгемолитических форм красных клеток превышало их содержание в контрольной группе ( $p < 0,001$ ): куполообразных

**Таблица.** Морфологическая характеристика популяции эритроцитов у детей по данным сканирующей электронной микроскопии

Тип поверхности эритроцитов (на 100 клеток)	Контрольная группа	Основная группа	p
	M ± m	M ± m	
Дискоциты	88,89 ± 0,16	84,18 ± 0,17	p < 0,001
Обратимо измененные эритроциты:	9,37 ± 0,17	12,81 ± 0,1	p < 0,001
• эллипсы	0,17 ± 0,06	0,56 ± 0,03	p < 0,001
• плоские диски	0,2 ± 0,03	1,38 ± 0,03	p < 0,001
• дискоциты с выростом	4,22 ± 0,02	5,64 ± 0,04	p < 0,001
• дискоциты с гребнем	4,19 ± 0,07	4,62 ± 0,04	p < 0,001
• дискоциты с множественными выростами	0,53 ± 0,03	0,53 ± 0,02	p > 0,5
• эритроциты в виде «тутовой ягоды»	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,01	p > 0,5
Необратимо измененные эритроциты:	1,54 ± 0,08	2,61 ± 0,07	p < 0,001
• куполообразные	0,53 ± 0,03	1,13 ± 0,03	p < 0,001
• сферические	0,84 ± 0,04	0,96 ± 0,03	p > 0,5
• в виде «спущенного мяча»	0,17 ± 0,02	0,52 ± 0,02	p < 0,001
Дегенеративные формы	0,2 ± 0,04	0,4 ± 0,03	p < 0,001

Примечание. Достигнутый уровень значимости различий (p) по сравнению с контрольной группой.

эритроцитов — в 2 раза, эритроцитов в виде «спущенного мяча» — в 3 раза. Число дегенеративных форм эритроцитов у детей данной группы достигало  $0,4 \pm 0,03\%$ , что также в 2 раза выше аналогичных показателей у детей группы сравнения. С точки зрения микроциркуляции, кислородтранспортной функции, способности к деформации, видоизмененные формы эритроцитов менее полноценны по сравнению с дискоцитами, в связи с чем увеличение их количества в эритроцитарной популяции является неблагоприятным признаком [8].

Наиболее выраженные структурные нарушения эритроцитарных мембран отмечались у детей с анемическим синдромом на фоне НДСТ. В этой группе пациентов зарегистрировано достоверное снижение концентрации гемоглобина до  $104,9 \pm 1,3$  г/л ( $p < 0,001$ ) и количества эритроцитов до  $3,57 \pm 0,07 \times 10^{12}$ /л ( $p < 0,01$ ). Количество ретикулоцитов периферической крови было увеличено до  $8 \pm 0,44\%$  ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, носило компенсаторный характер. В большинстве случаев анемия характеризовалась как нормохромно-нормоцитарная. Данные сканирующей электронной микроскопии позволили установить, что развитие анемии у детей с соединительно-тканной дисплазией сопровождается изменением морфологических характеристик эритроцитов: снижением содержания нормальных дисковидных форм красных клеток до  $83,3 \pm 0,21\%$ , увеличением количества обратимо измененных ( $13,12 \pm 0,07\%$ ), предгемолитических ( $3,0 \pm 0,14\%$ ) и дегенеративных форм ( $0,56 \pm 0,05\%$ ). При этом содержание предгемолитических (куполообразные, сферические, эритроциты в виде «спущенного мяча») и дегенеративных форм эритроцитов достоверно отличалось не только от такового в группе контроля ( $p < 0,01$ ), но и от аналогичного в группе детей с НДСТ без анемии ( $p < 0,05$ ). Данный факт косвенно может свидетельствовать

о влиянии процессов гемолита на развитие анемического синдрома.

Результаты проведенного электронно-микроскопического обследования особенностей эритроцитов детей с НДСТ позволили выявить нарушения поверхностного микрорельефа мембран эритроцитов периферической крови, характеризующиеся сокращением количества дискоцитов, увеличением числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток. Можно высказать предположение, что генетически детерминированные соединительно-тканые дефекты структур мезенхимального происхождения, составляющих гемопозондирующее микроокружение, могут обуславливать неэффективность эритропоэза и выход в кровеносное русло красных клеток крови с первично модифицированными мембранами [9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного электронно-микроскопического исследования особенностей эритроцитов в группе детей с НДСТ без развития анемического синдрома позволили выявить существенные изменения поверхностной архитектоники красных клеток крови, характеризующиеся сокращением количества дискоцитов, увеличением числа трансформированных и дегенеративных форм клеток. Наиболее выраженные нарушения морфологии красных клеток крови зарегистрированы у детей с НДСТ и синдромом анемии. Можно предположить, что структурная неполноценность мембран эритроцитов является одним из существенных патогенетических факторов развития анемии у детей с дисплазией соединительной ткани, что необходимо учитывать при проведении терапевтической коррекции у пациентов данной категории.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб. 2009. 704 с.
2. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Под ред. Э.В. Земцовского. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 8 (6, Прил. 5): 24.
3. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р. Геморрагические дифибриногемии и другие нарушения эффективности конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазии. *Педиатрия*. 2005; 3: 11–17.
4. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Буевич Е.И., Константинова В.Н. Новые варианты сочетания гипоконвертинемии с мезенхимальными дисплазиями. *Гематол. и трансфузиол.* 2004; 49 (1): 26–29.
5. Beighton P., De Paere A., Steinmann B. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche. *Am J Med Gen.* 1998; 77 (1): 31–7.
6. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани. *Гематол. и трансфузиол.* 2007; 52 (3): 42–47.
7. Нагаева Т.А., Балашева И.И., Пономарёва Д.А. Клиническая оценка нарушений структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови при дисплазии соединительной ткани у детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 6: 57–60.
8. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа. *Архив патологии*. 2004; 66 (3): 53–61.
9. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С., Кравец Е.Б. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. *Бюл. сиб. медицины*. 2006; 2: 62–69.