

Abstract.

Objectives. To describe the clinical features of Lyme disease (LD) in Yaroslavl region. To evaluate the changes of serum levels and a prognostic value of lactoferrin (LF) and ceruloplasmin (CP) in pts with LD.

Materials. 660 pts with acute LD and pts who recovered from LD 0,5-2 years ago were included in the study.

Results. The serum levels of IgA, IgG, IgM, CIC, LF and CP were significantly increased in pts with acute LD ($p < 0,05$). Serum levels of LF were higher in men than in women ($p < 0,05$). After treatment with penicillin serum levels of LF decreased by 31.5% ($p < 0,01$). Two degrees of activity of the inflammation process in acute LD are proposed, based on the intensity of LF synthesis and secretion.

Serum levels of LF in pts who recovered from LD 0.5-2 years ago were higher than in healthy donors ($p < 0,01$). 22,5% of these demonstrated manifestations of a post-LD syndrome. Pts diagnosed with high activity of acute LD had greater risk of a post-LD syndrome development.

Conclusion. Serum levels of acute phase proteins are significantly increased in pts with acute LD. People who have recovered from acute LD in the past may still have an augmented synthesis of LF. LF serum levels can be used as a criterion for the activity of the inflammatory process in acute LD and a prognostic factor for the development of post-LD syndrome.

Поступила 12.09.01.

УДК: (616.72-001.7).044.5

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПРИ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ У ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ

А.Г. Белелький

Курс ревматологии, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Резюме.

Гипермобильность суставов нередко является причиной разнообразных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. Являясь одним из признаков дисплазии соединительной ткани, она может быть связана с другими фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии.

На основании обследования 871 человека в возрасте от 16 до 50 лет (435 жен и 436 муж) была изучена связь фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (микрогнатия, полая стопа, марфаноидность, укорочение дистальной фаланги I пальца кистей, деформаций грудной клетки, брахидактилии) с избыточной подвижностью суставов у взрослых. На основании распределения степени подвижности суставов в каждой возрастной и половой группе по шкале Бейтона были определены границы гипермобильности для каждой группы. Анализ связи фенотипического признака с гипермобильностью проводился двумя методами - ранговой корреляции по Спирмену и непараметрическим методом χ^2 .

Результаты работы свидетельствуют о наличии достоверной связи ряда фенотипических признаков дисплазии скелета (микрогнатия, полая стопа, укорочения дистальной фаланги I пальца кистей, марфаноидности) с гипермобильностью суставов у взрослых.

Впервые описан фенотипический признак - укорочение дистальной фаланги I пальца кистей - как маркер гипермобильности суставов.

Ассоциация вышеуказанных фенотипических признаков с гипермобильностью может быть использована для включения их в дополнительные диагностические критерии гипермобильного синдрома у взрослых.

Гипермобильность суставов (ГМС) известна как одно из проявлений «недифференцированной дисплазии соединительной ткани» [4] и нередко используется в качестве фенотипической характеристики лиц, страдающих каким-либо из заболеваний этой группы [3]. Изучение проблем, связанных с «несостоятельностью» соединительной ткани, исторически протекало в двух направлениях. С одной стороны, в рамках отдельных медицинских специальностей выделялись нозологические формы, обусловленные чрезмерной растяжимостью локальных соединительнотканых структур, с другой - систематизировались синдромные варианты, получившие определение «дифференцированных соединительнотканых дисплазий» [2,4]. Оба направления были плодотворными. Среди дифферен-

цированных соединительнотканых дисплазий в настоящее время известны синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез [5,6]. Среди нозологических форм, относящихся к первой группе, в кардиологии известны идиопатические пролапсы клапанов, их миксоматозная дегенерация, MASS-синдром (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [3], в ортопедии - нетравматическая нестабильность суставов [8], в ангиологии - ранняя и тяжёлая варикозная болезнь нижних конечностей, в клинике внутренних болезней - нефроптоз, в гинекологии - опущение стенок влагалища и выпадение матки [7] и т.д. Перечисленные нозологии нередко являются наиболее заметным, но не единственным клиническим проявлением системной «несостоятельности» соединительной ткани. В этом смысле термин «соединительнотканная дисплазия» в отношении пациентов, имеющих врождённые признаки неполной механической состоятельности соединительнотканых структур, полнее отражает суть состояния. Однако, с практической точки зрения, столь обобщающая характеристика органа- и системоспецифичной патологии

Адрес для переписки:

А.Г. Белелький,

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-44-81.

не может быть признана удовлетворительной. У разных пациентов и в различные периоды жизни может превалировать поражение различных систем организма [7]. Термин «дисплазия» не ориентирует врача на конкретные клинические и терапевтические аспекты выявляемой патологии. В частности, для ревматологии практический интерес представляют дополнительные, в том числе и фенотипические, признаки гипермобильного синдрома [12], который, в свою очередь, является симптоматической формой встречающейся среди здоровых лиц конституциональной ГМС [2]. Различия между двумя состояниями заключаются в присутствии при гипермобильном синдроме признаков невоспалительного поражения опорно-двигательного аппарата, в значительной степени имеющих субъективный характер [2,12,16]. Учитывая последнее, несомненную практическую значимость в диагностике синдрома ГМС приобретают ассоциированные с ним стойкие врождённые признаки. В частности, ранее при синдроме ГМС была показана высокая частота (39%) таких скелетных аномалий как *spina bifida*, сакрализация и люмбализация позвонков, блоки позвонков, шейные рёбра, стеноз позвоночного канала [14]. Внешние фенотипические признаки являются определяющими для наследственных синдромов, сопровождающихся ГМС. Это долькистость при синдроме Марфана, выраженная гиперэластичность кожи при синдроме Элерса-Данлоса, голубые склеры при несовершенном остеогенезе [5,6].

Учитывая факт, что ранее была показана тесная связь некоторых фенотипических признаков с ГМС у детей [10] и с соединительнотканными дисплазиями сердца [3], а также известное уменьшение подвижности суставов с возрастом [2,15], логичной представляется попытка подтвердить или опровергнуть значение подобной связи при ГМС у взрослых.

Цель исследования.

Определить степень связи отдельных фенотипических признаков с конституциональной ГМС у взрослых.

Материалы и методы.

В ходе диспансерного осмотра здоровых лиц, принимаемых на работу в различные учреждения (поликлиника №1 РАН, Москва, зав. отделением профилактических осмотров С.А. Бобков), обследован 871 человек в возрасте 16-50 лет (435 жен и 436 муж). Все обследованные лица были осмотрены окулистом, при наличии арахнодактилии и/или диспропорциональном телосложении (марфаноидности) проводилось ЭхоКГ исследование

для исключения характерного для синдрома Марфана расширения восходящего отдела аорты [17].

Степень гипермобильности суставов определяли методом Carter, Wilkinson в модификации Бейтона по 9-балльной шкале [13]. Учитывая факт уменьшения степени подвижности суставов с возрастом, в предварительной части исследования было изучено распределение лиц по сте-

Таблица 1.

Показатели счёта по шкале Бейтона у обследованных лиц и соответствующие ранговые значения степени подвижности суставов в изученных возрастных и половых группах.

Пол															
Ж				Ж				М				М			
Возраст (годы)															
16-20		21-30		31-40		41-50		16-20		21-30		31-40		41-50	
СБ	Р	СБ	Р	СБ	Р	СБ	Р	СБ	Р	СБ	Р	СБ	Р	СБ	Р
0-3	0	0-2	0	0-1	0	0-1	0	0-2	0	0-1	0	0-1	0	0	0
4	1	3	1	2-3	1	2-3	1	3	1	2	1	2	1	1	1
5	2	4	2	4	2	4	2	4	2	3	2	3	2	2	2
6-7	3	5-6	3	5-6	3	5-6	3	5	3	4	3	4	3	3	3
8-9	4	7-9	4	7-9	4	7-9	4	6-9	4	5-9	4	5-9	4	4-9	4

Ж – жен, М – муж, СБ - счёт по шкале Бейтона; Р – соответствующий ранг степени подвижности суставов для данной возрастной и половой группы.

пени подвижности суставов в 4 возрастных группах (16-20, 21-30, 31-40 41-50 лет), для мужчин и женщин отдельно.

Для возможности проведения корреляционного анализа по Спирмену и нивелирования возрастных и половых различий [18] для каждой возрастной и половой группы было проведено ранжирование степени подвижности суставов по 5 балльной шкале (0-4). Основой ранжирования служило доленое распределение лиц в каждой группе по степени подвижности суставов. Порядок расчёта рангов степени подвижности суставов в группах представлен в таблице 1.

Таблица 2.

Частота обнаружения фенотипических признаков ГМ среди 871 обследованного лица.

Признаки	Лица с нормальной подвижностью суставов (n=750)	Гипермобильные лица (n=121)	χ^2	P
Полая стопа	3	8	32,20	0,000
Микрогнатия	9	10	24,34	0,000
Сандалевидная щель стопы	11	13	33,47	0,000
Марфаноидность	2	5	19,53	0,001
Укорочение дистальной фаланги I пальца кисти	5	10	26,90	0,000
Деформации грудной клетки	4	3	2,81	0,0937
Браходактилия	2	3	5,48	0,0192

Значения T и P указаны при статистической обработке данных методом χ^2 и точным критерием Фишера.

Для проведения сравнительного анализа встречаемости признака среди гипермобильных и негипермобильных лиц методом χ^2 для каждой половой и возрастной группы была определена верхняя граница «нормальной» подвижности суставов на основании критерия M+1,58 счёта по шкале Бейтона, полученного для каждой подгруппы. 121 человек, у которых счёт по шкале Бейтона превышал этот уровень, были признаны гипермобильными (13,9%).

Среди обследованных лиц регистрировали следующие фенотипические признаки:

1. Марфаноидность (соотношение верхний / нижний сегменты тела меньше 0,89; соотношение размах рук / рост – более 1,03; отсутствие патогномичных для синдрома Марфана подвывиха хрусталиков (заключение окулиста) и расширения восходящего отдела аорты (ЭхоКГ) [17].

2. Микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти), характеризующаяся вертикальной и фронтальной дисокклюзией зубного ряда (отсутствие смыкания переднего ряда зубов) и наиболее выступающая вперёд часть подбородка находится кзади от линии, опущенной от передних верхних зубов параллельно фронтальной плоскости черепа.

3. Деформации грудной клетки (воронкообразная или килевидная грудь).

4. Полая стопа, наличие которой определяли по расплывчатости переднего отдела и увеличению высоты продольного свода (расстояние между бугристостью ладьевидной кости от пола в положении стоя более 50 мм у мужчин и 45 мм у женщин [10]).

5. «Сандалевидная» стопа - расширенный промежуток между I и II пальцами в сравнении с другими межпальцевыми промежутками на стопе.

6. Брахидактилия (равномерное укорочение всех пальцев кистей, соотношение длины 3 пястной кости к длине III пальца – от проксимального эпифиза основной фаланги до конца пальца – менее 0,9). [17].

7. Изолированное укорочение и расширение дистальной фаланги I пальца кисти. Данный признак отличен от синдрома брахидактилии Д типа [6], при которой укорочены и расширены и первые пальцы стоп, и от синдрома «ногти-надколенник» [5,6], при котором определяется дисплазия или отсутствие ногтей на I, II и III пальцах с одновременной гипоплазией надколенников.

Критерием включения фенотипического признака в набор анализируемых параметров служил перечень признаков соединительнотканной дисплазии [1], значение которых ранее было показано при изучении ГМС в детском возрасте [9] и при соединительнотканной дисплазии сердца [3]. Признак 7 (укорочение дистальной фаланги I пальца кисти) был включён в исследование в связи с его повторным обнаружением при обследовании пациентов с гипермобильным синдромом, активно обращавшихся за медицинской помощью [11].

Статистический анализ связи фенотипических признаков со степенью подвижности суставов проводили методом χ^2 в программе Statistica 5.11.

Результаты исследования.

При осмотре 871 человека изучаемые фенотипические признаки были обнаружены с частотой, представленной в таблице 2.

Полученные данные показывают, что такие фенотипические признаки как микрогнатия, укорочение дистальной фаланги I пальца кисти, полая стопа, марфаноидность, сандалевидная щель имеют достоверную связь со степенью подвижности суставов у взрослых лиц (признаки расположены в порядке уменьшения степени связи). Для деформаций грудной клетки такой связи не выявлено. Таким образом, последние два фенотипических признака у взрослых имеют меньшую связь с ГМС, возможно, в связи с редкостью обнаружения.

Среди фенотипических признаков, сопутствующих ГМС, укорочение дистальной фаланги I пальцев кистей

описано впервые. Приводим внешний вид, детальную характеристику фенотипического признака и рентгенограмму кисти обследованной женщины (рис. 1 и 2).

Признак представляет собой расширение и укорочение дистальной фаланги I пальца кисти. Фаланга име-



Рисунок 1. Укорочение дистальной фаланги I пальца при гипермобильности суставов.



Рисунок 2. Рентгенограмма кистей при укорочении дистальной фаланги I пальца.

ет вид “расплющенной”, как после удара молотком. Длина ногтя в два раза меньше его ширины. Другие пальцы кистей нормальны. При рентгенографическом исследовании определяется деформация дистальной фаланги I пальца кисти в виде укорочения (фаланга имеет вид почти рав-

ностороннего треугольника) с нормальной костной структурой.

Обуждение. Для детей была установлена связь между отдельными фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани и ГМС [9]. Известно, что подвижность суставов у детей значительно выше, чем у взрослых [2,12,15]. Ряд исследователей, проводивших анализ связи степени подвижности суставов у детей с болевым синдромом, столкнулись с фактами быстрой изменчивости этого показателя в период роста ребёнка [15]. Результаты нашего исследования позволяют утверждать, что, несмотря на возрастную динамику степени подвижности суставов у лиц с ГМС, определённые фенотипические признаки и во взрослом состоянии сохраняют свою связь с данным феноменом. Видимые различия в степени корреляции изучаемых фенотипических признаков с ГМС свидетельствуют об их неравноценном диагностическом значении при ГМС у взрослых. Так, наиболее тесную связь с ГМС у взрослых имели микрогнатия, укороченная дистальная фаланга I пальца кисти и полая стопа, менее значимо наличие марфаноидности и сандалевидной щели стопы. Эти результаты отличаются от данных, полученных Л.Н. Фоминой и В.Л. Аббакумовым при выполнении аналогичной работы на материале 1000 детей [9]. Факт может быть объяснён переходом части гипермобильных детей по мере взросления в категорию лиц с нормальной подвижностью суставов.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Гофман О.М. Дифференциально-диагностическое значение малых аномалий развития в оценке состояния здоровья детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1987, 1-22.
2. Гребенёв Д.А. Гипермобильность суставов. Тер. архив, 1989, 5, 140-144.
3. Земцовский Э.В. Соединительно-тканые дисплазии сердца. Политекс. С.-П., 1998, 20-28.
4. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. Невский диалект. С.-П., 2000, 48-50.
5. Козлова С.И., Семанова Е., Деминова Н.С., Блишников О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 1987, 110-111, 148.
6. Маккьюсик В.А. Наследственные признаки человека. М., Медицина, 1976, 51, 240, 242, 248, 259.
7. Маслова Е.С. Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов. Автореф. дис. канд. мед. наук., Иркутск, 2002, 1-21.
8. Тяжелов А.А., Василевский Н.Н. О нетравматической нестабильности плечевого сустава. Ортопедия, травматол., 1993, 1, 57-59.
9. Фомина Л.Н., Аббакумов В.Л., Критерии диагностики степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей. Тезисы докладов республиканской научно-практической конференции терапевтов. Петрозаводск, 2000, 101-103.

Таким образом, доступные при внешнем осмотре фенотипические признаки, неизменные в течение жизни и ассоциированные с ГМС, могут быть использованы в качестве дополнительных критериев синдрома ГМС, особенно у лиц зрелого возраста, у которых собственно гипермобильность может быть не выражена.

В настоящее время трудно обосновать патогенетическую основу связи наследуемых фенотипических признаков (как и аномалий скелета [14]) с феноменом ГМС. Однако существование такой связи свидетельствует о многоплановости проблемы ГМС и гипермобильного синдрома в целом.

Выводы.

- Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани (микрогнатия, полая стопа, укорочение дистальной фаланги I пальца кисти, марфаноидность, сандалевидная щель) имеют достоверную связь со степенью подвижности суставов (гипермобильностью) у взрослых.
- Некоторые фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, ранее показанные как имеющие тесную связь с ГМС у детей, у здоровых взрослых лиц такой связи не имеют (деформации грудной клетки).
- Впервые описываемая укороченная дистальная фаланга I пальца кисти является таким же характерным фенотипическим признаком, ассоциированным с ГМС, как микрогнатия, полая стопа и марфаноидность.

10. Ярёмко Д.А. Диагностика и классификация статических деформаций стоп. Ортопедия, травматол., 1985, 11, 59-66.
11. Belenky AG. Shortened I fingers associated with hypermobility. Abstracts of Annual Europ. Congress of Rheumatology. 2000. Ann. Rheum. Dis., 59, suppl 1, 223.
12. Beighton PH, Grahame R, Bird HA. Hypermobility of joints. Edn.3. London. Springer-Verlag, 1999.
13. Beigton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann. Rheum. Dis., 1973, 32, 413-418.
14. Djilas D., Tomic S., Jablonovic D. Joint hypermobility syndrome and osteoarticular congenital malformations. Rheumatol. Europe, 1996, suppl. 1, 25, 85.
15. Gedalia A., Brever EJ. Hypermobility in pediatric practice – a review. J. Rheumatol., 1993, 20, 371-4.
16. Grahame R, Bird H, Child A et al. The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue criteria for the benign joint hypermobility syndrome. The Revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of the BJHS. J. Rheumatol., 2000, 27, 1777-1779.
17. McKusick's. Heritable disorders of connective tissues. PH.Beighton, Mosby, 5-th edition, 54-57.
18. Larsson L-G., Baum J., Mudholkar GS. Hypermobility. Features and differential incidence between sexes. Arthr. Rheum., 1987, 30, 1426-1430.

Abstract.

Hypermobility of joints is frequently tile reason for different complaints in locomotor system. It is one of manifestations of connective tissue dysplasia and could be associated with other phenotypical manifestations of this dysplasia.

Basing of examination of 871 adults aged 16-50 (M:F=436:435) the association of dysplasia phenotypical manifestations in connective tissue (micrognathia, club-foot, marphanoidism, shortening of distal phalanx of thumb, deformity of thorax, brachydactylia) with articular hypermobility in adults was studied. Basing on prevalence of articular mobility in each age and sex group by Beiton scale the limit of hypermobility were determined for every group. The analysis of phenotypical manifestation association with hypermobility was carried out non-parameter method χ^2 .

Results testify to the reliable connection of phenotypical manifestations of skeletal dysplasia as the marker of articular hypermobility.

Association of above mentioned phenotypical manifestations with hypermobility could be used for inclusion of shortening of distal phalanx of thumb in additional diagnostic criteria of hypermobility syndrome in adults.