

УДК 61

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Магомедова Ш.М., Белозеров Ю.М., Османов И.М.

У детей и подростков с астеническим типом конституции, за исключением астенического телосложения уровень стигм соединительнотканного развития абсолютно не отличался от показателей соединительнотканых стигм здоровых детей.

Высокий уровень стигм соединительнотканного развития выявлен у детей и подростков с СТД, причем достоверных отличий в подгруппах с дифференцированной и недифференцированной дисплазией нами не получено, за исключением тех нарушений, которые свойственны для конкретного молекулярно-генетического заболевания.

С другой стороны высокая частота стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза при СТД подтверждает факт, что наряду с генетическими механизмами заболевания большое значение имеют внешние факторы, которые могут вызвать значительные индивидуальные отклонения, клинический полиморфизм СТ дисплазий.

Балльная оценка фенотипических проявлений соединительнотканной дисплазии при НСТД свидетельствует о большом разбросе изучаемых показателей в данной группе больных с ПМК.

На основании многофакторного анализа, по системе балльной оценки фенотипических признаков по методу Л.И. Абакумовой, включая анамнестические, генеалогические данные, а также результаты обследования нами выделены три подгруппы детей и подростков с ПМК на фоне НСТД.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, соединительнотканная дисплазия, фенотипические признаки, астеническая конституция, морфотип

CHARACTERIZING SEVERITY OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

Magomedova Sh.M., Belozerov Yu.M., Osmanov I.M.

In children and adolescents with asthenic type of constitution except for asthenic physique, stigmas of connective tissue are no different from the ones of healthy children.

High level of stigma development in connective tissues was found in children and adolescents with CTD, at that, there were no significant differences in subgroups with differentiated and undifferentiated dysplasia except for the abnormalities specific for a particular molecular genetic disease.

On the other hand, high occurrence of stigmas of connective tissue disembryogenesis at CTD proves that along with genetic mechanisms the important role is played by the external factors that may cause significant individual variations and clinical polymorphism of CT dysplasia.

Scoring of phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia at UCTD shows a large spread of the studied parameters in this group of patients with MVP.

Based on the multivariate analysis and the method of phenotypic traits scoring by L.I. Abakumova, including medical history, genealogical data and examination results, we have identified three subgroups of children and adolescents with MVP against UCTD.

Keywords: mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, phenotypic traits, asthenic physique, morphotype.

Известно, что общебиологическое значение роста состоит в достижении такого уровня развития организма, который необходим для его репродукции. У человека конечная программа роста состоит в достижении не только репродуктивного, но интеллектуального и социального совершенства [3,4].

С позиций биологии и генетики рост — это генетически запрограммированный процесс увеличения массы тела, линейных и объемных размеров организма при оптимальном поступлении, ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды. В геноме зародыша содержится полная генетическая программа онтогенеза, поэтапная реализация которой определяет его дефинитивный рост и, более того, весь жизненный цикл организма. Это достигается последовательным переключением, активацией или репрессией генов, контролирующих синтез структурных и функциональных белков организма. В сущности, нормальный рост подчинен закономерностям мультифакториального (или многофакторного) наследования: множество генов регулирует линейный и объемный рост, синтез гормонов и тканевых факторов роста, онкогенов и антионкогенов, половых гормонов, клеточных рецепторов, а их эффекты модулируются влияниями внешней среды [3,4].

Астеническую конституцию можно объяснить гетерохронией развития отдельных органов и систем, которая заложена в генетической программе онтогенеза человека, однако другие генетические и (или) внешние факторы могут вызвать значительные индивидуальные отклонения от заданной программы как во внутриутробном, так и в постнатальном периодах, когда одни части тела или органы растут быстрее других или, наоборот, рост избирательно замедляется. При этом нередко возникают разного рода функциональные отклонения [3,4].

По определению Ф. Фолкнера и Дж. Таннера [цитировано по 1], телосложение является фенотипическим выражением генного комплекса, воздействующего на пенетрантность и экспрессивность отдельных генов, определяющих морфотип и определенную предрасположенность к патологии.

Они считают конституциональными только те признаки, которые стабильны на протяжении длительного периода времени, поэтому необходимы дальнейшие исследования связи конституции и болезней. Выделяя 4 конституциональных типа показано, что астенический тип телосложения сопровождается преобладанием тонкой и нежной соединительной ткани.

Л.Н. Абакумовой [2] на основании обследования 1200 детей были верифицированы диагностические критерии соединительнотканной дисплазии (СТД), и проведена их балльная оценка тяжести фенотипических признаков. Поэтому в своей работе мы провели оценку СТД у обследуемых детей и подростков с различными вариантами пролапса митрального клапана (ПМК) по методу Л.Н. Абакумовой [2].

Данное исследование нами было проведено в следующих подгруппах:

ПМК – как вариант астенической конституции – 140 детей и подростков;

ПМК – при недифференцированной соединительнотканной дисплазии (НСТД) – 340 детей и подростков (в эту группу включены первичный, семейный ПМК и ПМК на фоне дисплазии соединительной ткани – СТ);

ПМК – при дифференцированной соединительнотканной дисплазии (ДСТД) – 65 детей и подростков (в эту группу включены больные с синдромом Марфана и Элерса-Данлоса).

Контрольную группу составили 200 детей и подростков аналогичного возраста.

В таблице 1 приведены сводные данные балльной оценки значимости отдельных фенотипических признаков в оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани.

Таблица 1

**Отдельные фенотипические признаки дисплазии соединительной
ткани при ПМК у детей и подростков**

Признаки	Контроль n=200	ПМК ак n=140	ПМК НСТД n=340	ПМК ДСТД n=65	p
	Abs/%	Abs/%	Abs/%	Abs/%	
Эпикант	12 – 6,0	10 – 7,1	212 – 62,3	64 – 98,5	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ >0,05
Патология зрения	9 – 4,5	9 – 6,4	90 – 26,5	60 – 92,3	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
Широкое переносье	4 – 2,0	3 – 2,1	34 – 10,0	13 – 20,0	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
Асимметрия носовой перегородки	3 – 1,5	1 – 0,71	18 – 5,29	9 – 13,8	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ >0,05
Высокое нёбо	29 – 14,5	22 – 15,7	197 – 57,9	51 – 78,5	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ >0,05
Бледность кожи	10 – 5,0	7 – 5,0	208 – 61,1	49 – 75,4	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₃₋₄ >0,05
Повышенная растяжимость кожи	1 – 0,5	1 – 0,71	187 – 55,0	65 – 100,0	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₃₋₄ <0,05
Кожа как "замша"	-	-	12 – 3,53	24 – 36,9	p ₃₋₄ <0,05

Нежная кожа	3 – 1,5	2 – 1,4	18 – 5,29	23 – 35,4	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Выраженный венозный рисунок кожи	4 – 2,0	2 – 1,4	21 – 6,17	12 – 18,5	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Морщинистость кожи	2 – 1,0	1 – 0,71	19 – 5,58	45 – 69,2	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Пигментные пятна	6 – 3,0	2 - 1,4	79 – 23,2	39 – 60,0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Выраженная гипермобильность суставов	-	-	94 – 27,6	57 – 87,7	$p_{3-4}<0,05$
Килевидная грудная клетка	-	1 – 0,71	12 – 3,53	35 – 53,8	$p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Плоская грудная клетка	3 – 1,5	1 – 0,71	12 – 3,53	37 – 56,9	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Легкое вдавление на груди	9 – 4,5	7 – 5,0	29 – 8,52	38 – 58,5	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Кифоз	3 – 1,5	2 - 1,4	124 – 36,5	47 – 72,3	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Сколиоз	12 – 6,0	9 – 6,4	196 – 57,6	61 – 93,8	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Астеническое телосложение	6 – 3,0	140 - 100	287 – 84,4	45 – 69,2	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$

Клинодактилия мизинцев	13 – 6,5	23 – 16,4	213 – 62,6	46 – 70,7	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Легкое возникновение гематом	2 – 1,0	1 – 0,71	174 – 51,1	43 – 66,2	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Грыжи	2 – 1,0	1 – 0,71	12 – 3,53	23 – 35,4	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Слабость мышц живота	3 – 1,5	1 – 0,71	13 – 3,82	24 – 36,9	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Поперечная исчерченность стоп	-	1 – 0,71	47 – 13,8	42 – 64,6	$p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Плоскостопие	12 – 6,0	6 – 4,3	272 – 80,0	40 – 61,5	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
"Натоптыши"	2 – 1,0	1 – 0,71	211 – 62,1	45 – 69,2	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Сандалевидная щель	6 – 3,0	4 – 2,86	189 – 55,5	49 – 75,4	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Hallux valgus	2 – 1,0	1 – 0,71	54 – 15,8	11 – 16,9	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Полая стопа	2 – 1,0	1 – 0,71	56 – 16,4	34 – 52,3	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$

Наличие рубчиков на коже	3 – 1,5	2 – 1,4	67 – 19,7	39 – 60,0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$
Расширенные капилляры кожи лица, спины	4 – 2,0	2 – 1,4	89 – 26,2	56 – 86,2	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$

Как видно из таблицы, приведенные данные детей и подростков с астеническим типом конституции, за исключением астенического телосложения, абсолютно не отличались от показателей соединительнотканых стигм здоровых детей.

В нашем исследовании, данный факт подтверждает более высокая балльная оценка стигм соединительнотканного развития у детей с ПМК и астенической конституцией по сравнению со здоровыми детьми (рис 1).

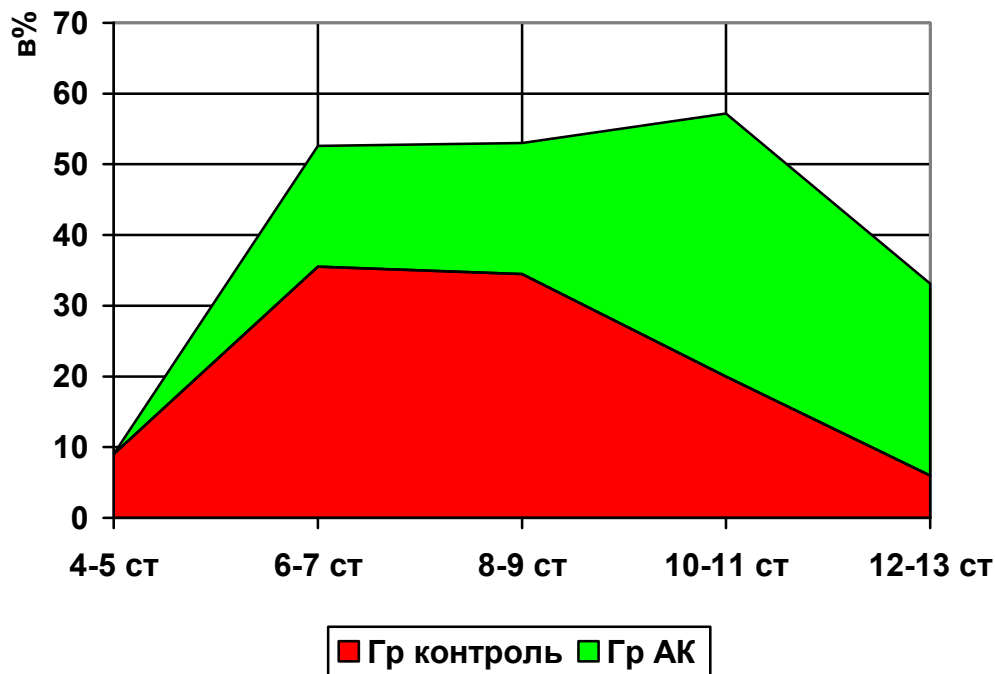


Рисунок 1. Балльная оценка фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в контроле и при ПМК астенической конституции.

Высокий уровень стигм соединительнотканного развития выявлен у детей и подростков с СТД, причем достоверных отличий в подгруппах с дифференцированной и недифференцированной дисплазией нами не получено, за исключением тех нарушений, которые свойственны для конкретного молекулярно-генетического заболевания (болезнь Марфана – дефект гена *fibrillin-1* - 134797.0001, который картирован на хромосоме 15q21.1) или синдром Элерса-Данлоса, обусловленный мутациями в гене коллагена альфа-1(V) (COL5A1; 120215), коллагена альфа-2 A (V) (COL5A2; 120190) или коллагена альфа-1 (I) (COL1A1; 120150).

С другой стороны высокая частота стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза при СТД подтверждает факт, что наряду с генетическими механизмами заболевания больше значение имеют внешние факторы, которые могут вызвать значительные индивидуальные отклонения, клинический полиморфизм СТД дисплазий.

Балльная оценка фенотипических проявлений соединительнотканной дисплазии при НСТД свидетельствует о большом разбросе изучаемых показателей в данной группе больных с ПМК (рис 2).

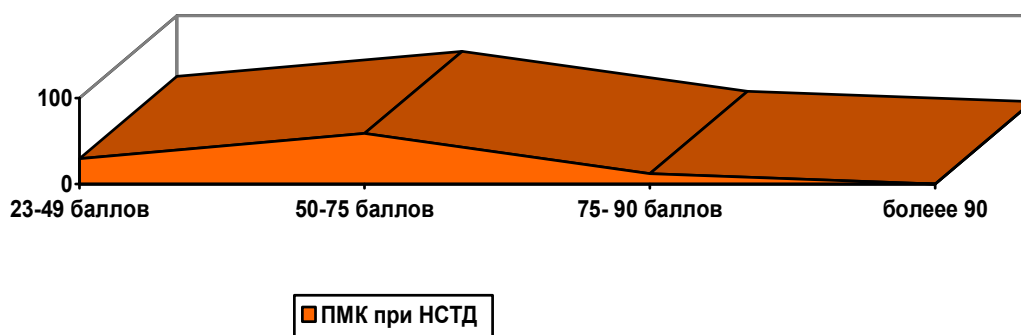


Рисунок 2. Распределение пациентов с ПМК НСТД по степени тяжести дисплазии соединительной ткани.

Как видно из графика (рис 2) группа ПМК НСТД достоверно различается по степени тяжести дисплазии соединительной ткани от легкой до резко выраженной.

Перечисленные признаки наблюдавшиеся у наших пациентов на основании многофакторного анализа, включая анамнестические, генеалогическая данные, а также результаты обследования нами выделены три подгруппы детей и подростков с ПМК на фоне НСТД:

1 – ПМК с умеренными проявлениями НСТД (количество баллов от 23 до 49 – 82 пациента);

2 – ПМК с выраженными проявлениями НСТД (количество баллов от 50 до 75 – 196 пациентов);

3 – ПМК с резко выраженными проявлениями НСТД (количество баллов от 76 до 90 – 62 пациента).

Список литературы

1. Абакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани. Уч. Пособие. Санкт-Петербург. 2006. 36 с.
2. Алексеева Л.А. Неревматическая митральная недостаточность в кардиохирургии // Автореф. дис... докт. мед. Наук. М., 1987. 18 с.
3. Вельтищев Ю.Е. / Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребёнка. //Лекция N 2. Приложение к журн. Российский вестник перинатологии и педиатрии. М.,1994. 84с.
4. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Ветров В.П. с соавт./ Клиническая генетика и педиатрия. М.,1994. 63с.
5. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. ТОО Политекс - Норд - Вест, 1998. 96 с.
6. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: изд-во «Ольга», 2007. 80 с.
7. Boudoulas H, Kolibash AJ Jr, Baker P, King BD, Wooley CF. / Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. // Am Heart J. 1989 Oct;118(4):796-818.

References

1. Abakumova L.N. *Displaziya soedinitel'noy tkani* [Connective Tissue Dysplasia]. St. Peterberg, 2006. 36 p.
2. Alekseeva L.A. *Nerevmaticheskaya mitral'naya nedostatochnost' v kardiokhirurgii* [Non-rheumatic mitral insufficiency in cardiac surgery]: Doctor of Medicine Thesis. Moscow, 1987. 18 p.
3. Vel'tishchev Yu.E. *Lektsiya N 2. Prilozhenie k zhurn. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Lecture No. 2. Suppl. to Journal: Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. Moscow, 1994. 84 p.
4. Vel'tishchev Yu.E., Kazantseva L.Z., Vetrov V.P. *Klinicheskaya genetika i pediatriya* [Clinical Genetics and Pediatrics]. Moscow, 1994. 63 p.
5. Zemtsovskiy E. V. *Soedinitel'notkannyye displazii serdtsa* [Dysplasia of Connective Tissue of Heart]. TOO Polyteks-Nord-West, 1998. 96 p.
6. Zemtsovskiy E.V. *Displasticheskie fenotipy. Displasticheskoe serdtse* [Dysplastic Phenotypes. Dysplastic Heart]. SPb, "Olga" Publishing House, 2007. 80 p.
7. Boudoulas H, Kolibash AJ Jr, Baker P, King BD, Wooley CF. / Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. // Am Heart J. 1989 Oct;118(4):796-818.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Магомедова Шамай Магомедовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППС, заведующая отделением кардиоревматологии ДРКБ г.Махачкала

Дагестанская государственная медицинская академия

пл. Ленина,1, г. Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия

shamai_doktor@mail.ru

Белозеров Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор

drbelozеров@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович, доктор медицинских наук, профессор,
зам.директора

*Московский НИИ Педиатрии и детской хирургии
ул. Талдомская, дом 2, г. Москва, Россия*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Magomedova Shamay Magomedovna, Candidate of Medicine, Assistant to the
Chair of Pediatrics, Excellence Faculty, Head of Cardioreumatology Department,
DRCH

*Dagestan State Medical Academy
1, Lenina, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia
shamai_doktor@mail.ru*

Belozerov Yuriy Mikhailovich, Doctor of Medicine, Professor
drbelozerov@yandex.ru

Osmanov Ismail Magomedovich, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Head
*Moscow SRI of Pediatrics and Children Surgery
2, Taldomovskaya Str., Moscow, Russia*

Рецензент:

Дергунов А.А., кандидат медицинских наук