

7. Kawabe H., Murata K., Shibata H. et al. Participation in school sports clubs and related effects on cardiovascular risk factors in young males // *Hypertens Res.* – 2000. – № 23 (3). – P. 227–232.
8. North K. N., Ouvrier R. A., McLean C. A., Hopkins I. J. Idiopathic hypothalamic dysfunction with dilated unresponsive pupils: report of two cases // *J Child Neurol.* – 1994. – № 9 (3). – P. 320–325.
9. Pierard G. E., Nizet J. L., Adant J. P. et al. Tensile properties of relaxed excised skin exhibiting striae distensae // *J Med Eng Technol.* – 1999. – № 23 (2). – P. 69–72.

10. Taylor R. W., Jones I. E., Williams S. M., Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2000. – № 72 (2). – P. 490–495.
11. Zheng P., Lavker R. M., Kligman A. M. Anatomy of striae // *Br J Dermatol.* – 1985. – № 112 (2). – P. 185–193.

Поступила 08.06.2009

Т. А. НАГАЕВА¹, И. И. БАЛАШЕВА², Д. А. ПОНОМАРЕВА¹

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава,
Россия, 643050, г. Томск, Московский тракт, 2. Тел. (3822) 531427;

²кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава,
Россия, 643050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: polped@ssmu.tomsk.ru, тел. (3822) 532304

В результате скринингового осмотра 482 школьников 7–12 лет установлено, что фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) наблюдались у 18% детей. Исследовано состояние структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови у 51 ребенка с ДСТ. Выявлены изменения поверхностной архитектоники эритроцитов, снижение концентрации тиоловых групп и липопротеидов, повышение содержания диеновых конъюгатов, усиление активности ферментов антиоксидантной системы. Степень выраженности клинических проявлений соединительно-тканной недостаточности у детей сопоставима с нарушениями структурно-метаболического статуса эритроцитов, системы перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: школьники, эритроциты периферической крови, дисплазия соединительной ткани.

T. A. NAGAEVA¹, I. I. BALASHEVA², D. A. PONOMAREVA¹

CLINICAL EVALUATION OF THE STRUCTURE-METABOLIC STATUS DISORDERS OF PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTES IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

¹Department of the polyclinic pediatrics with the course of children diseases diagnostics,
SEI HPE Siberian state medical university of Roszdrav,
Russia, 643050, Tomsk, Moskovskij highway, 2. Tel. (3822) 531427;

²Department of the faculty pediatrics with the course of children diseases of the general faculty,
SEI HPE Siberian state medical university of Roszdrav,
Russia, 643050, Tomsk, Moskovskij highway, 2. E-mail: polped@ssmu.tomsk.ru, tel. (3822) 532304

As a result of a screening examination of 482 schoolchildren aged 7 to 12 years there were established that 18% children had connective tissue dysplasia (CTD) phenes. Structural and metabolic status of peripheral blood erythrocytes was studied in 51 children with CTD. There were revealed modifications superficial architectonics of red cells, decreased thiol groups and lipoproteins, increased content of diene conjugates and antioxidant activity. Degree of manifestation of CTD clinical signs correlated with structural and metabolic abnormalities of erythrocytes, increased lipid oxidative processes.

Key words: schoolchildren, peripheral blood erythrocytes, connective tissue dysplasia.

В настоящее время исследователями показано, что структурно-функциональная некомпетентность эритрона у детей может возникать при некоторых патологических процессах, сопровождающихся воспалением, опухолевым ростом, хронической гипергликемией [3, 4].

В последние годы обсуждаются механизмы вовлечения в патологический процесс мембраны эритроцитов с позиции существования типовых неспецифических механизмов нарушения молекулярной организации плазматических мембран. Однако в условиях генетически

детерминированной патологии, когда на первый план выступают первичные механизмы модификации мембранных систем, вполне можно ожидать выявления специфических нарушений клеточных структур и морфологии красных кровяных клеток [5].

Мезенхимальное происхождение клеток крови и кровеносной ткани обуславливает закономерности вовлеченности данной системы в патологический процесс при генетически обусловленном состоянии – дисплазии соединительной ткани (ДСТ). В настоящее время достаточно подробно изучены геморрагические и тромботические гематомезенхимальные дисплазии, ассоциированные с ДСТ [1]. В то же время в современной литературе отсутствуют сведения о состоянии системы эритрона при ДСТ у детей, встречаются лишь единичные публикации о нарушении структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у взрослых пациентов с ДСТ [6]. Вместе с тем нарушения структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови при ДСТ у детей остаются неизученными.

Цель исследования – установить клиническое значение нарушений структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови при дисплазии соединительной ткани у детей

Материалы и методы

Для выявления фенотипических признаков ДСТ проведено скрининговое обследование 482 школьников города Томска возрастной группы 7–12 лет с применением диагностических критериев Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева в модификации Л. Н. Фоминой [7]. С целью выявления висцеральных признаков ДСТ и сопутствующей патологии детям проводили ультразвуковые, эндоскопические, рентгенологические, функциональные методы исследования. В качестве маркерного метаболита обмена коллагена в тканях определялось количественное содержание оксипролина в суточной моче по Н. Stegeman в модификации В. В. Гапузова (1990).

Специальная комплексная оценка состояния периферического звена эритрона проведена у 51 ребенка с ДСТ (23 мальчика и 28 девочек, средний возраст $10,2 \pm 0,2$ года), включающая: определение количественных показателей красной крови; определение концентрации сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса методом микрофотометрии; изучение поверхностной архитектоники эритроцитов методом сканирующей электронной микроскопии с приготовлением образцов по методике Г. И. Козинца (1982). Интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов в плазме крови исследовали с помощью определения содержания диеновых конъюгатов методом спектрофотометрии в УФ-области (А. Б. Косухин, 1987) и малонового диальдегида в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Ю. А. Владимиров, 1972). Система антирадикальной защиты красных клеток крови оценивалась по активности супероксиддисмутазы и каталазы в гемолизате эритроцитов (М. А. Королюк, 1988).

Контроль составили 22 ребенка без ДСТ, сопоставимых по полу, возрасту, группам здоровья с пациентами основной группы. Исследования проводились при отсутствии острых заболеваний и в период ремиссии хронической патологии.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием интегрированного пакета программ STATISTICA 6 для WINDOWS. Определялись средняя арифметическая ($\bar{X}$) и ошибка

средней арифметической (m). Уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей устанавливали с использованием t -критерия Стьюдента в случаях, когда распределение подчинялось нормальному закону, и непараметрического U -критерия Манна-Уитни – в случаях отклонения распределений от нормального. Для сравнительной оценки частот в группах был использован критерий χ^2 . Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам скринингового обследования клинические проявления ДСТ впервые выявлены у 86 (18%) детей. Умеренная степень ДСТ установлена у 53 детей (первая группа), выраженная степень – у 33 детей (вторая группа). В клинической картине у обследуемых детей с ДСТ преобладали малые аномалии развития, костно-мышечные симптомы, изменения со стороны кожи. Нами установлено, что среднее количество стигм составило $8,3 \pm 0,4$ и $13,2 \pm 0,7$ на одного ребенка с ДСТ умеренной и выраженной степени соответственно. При оценке антропометрических показателей выявлено снижение массоростового показателя у 34% детей с ДСТ умеренной степени и у 51,5% детей с ДСТ выраженной степени. Со стороны костно-мышечной системы наиболее часто в обследуемой группе школьников встречались нарушения осанки (100%), деформации грудной клетки (59,3%), позвоночника (18,6%) и конечностей (36%), арахнодактилия (43%), долихостеномиелия (32,6%), гипермобильность суставов (77,9%), плоскостопие (44,2%), грыжи (19,8%). Изменения со стороны кожи представлены гиперрастяжимостью (38,4%), тонкостью кожи (48,8%), образованием рубчиков по типу «папиросной бумаги» (24,4%). Наряду с внешними признаками у детей выявлялись внутренние проявления соединительно-тканной дисплазии, частота которых зависела от степени тяжести ДСТ. Синдром ДСТ сердца, представленный пролапсом митрального, трикуспидального клапанов, аномально расположенными хордами, встречался у 20,8% детей с ДСТ умеренной и 57,6% детей с ДСТ выраженной степени ($p < 0,001$). Аномалии развития желчного пузыря отмечались у 7,5% школьников первой и 21,2% школьников второй группы, дисплазии почек – у 7,5% и 15,2% детей с соединительно-тканной недостаточностью умеренной и выраженной степени соответственно. Также у данной категории детей обнаруживалась высокая распространенность ассоциированной с ДСТ функциональной и хронической патологии, среди которой ведущее место занимали заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта, отмечавшиеся более чем у половины школьников. Патология зрения выявлена у 26,5% детей с ДСТ, что достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению со школьниками контрольной группы. У большого количества детей (48,8%) течение ДСТ сопровождалось хронической патологией со стороны ЛОР-органов. Для подтверждения диагноза ДСТ важное значение имеет определение содержания метаболитов обмена соединительной ткани в биологических жидкостях [2]. Нами выявлено увеличение концентрации свободного оксипролина в суточной моче детей с ДСТ: до $9,8 \pm 0,4$ мг у детей 1-й группы и до $12,4 \pm 0,6$ мг у детей 2-й группы по сравнению с детьми без ДСТ ($4,4 \pm 0,4$ мг/сут.; $p < 0,001$).

Анализ количественных показателей красной крови выявил наличие анемии легкой степени со снижением

уровня гемоглобина до $104,8 \pm 1,3$ г/л и эритроцитов до $3,5 \pm 0,07 \times 10^{12}/л$ у 13% обследованных детей с ДСТ. У всех детей с ДСТ вне зависимости от уровня содержания гемоглобина установлены нарушения структурно-метаболического статуса эритроцитов. При изучении цитохимических особенностей периферического звена эритроцитов важная роль отводится тиоловым соединениям и липопротеиновому комплексу. Снижение концентрации тиоловых групп до $0,32 \pm 0,02$ усл. ед. ($p < 0,01$) и $0,29 \pm 0,01$ усл. ед. ($p < 0,001$) отмечалось у детей с ДСТ умеренной и выраженной степени соответственно. Содержание липопротеидов мембран эритроцитов у детей первой группы составило $0,51 \pm 0,02$ усл. ед. ($p < 0,01$), второй группы – $0,44 \pm 0,02$ усл. ед. ($p < 0,001$). Анализ распределения эритроцитов по концентрации тиоловых групп и липопротеидов позволил обнаружить выраженные перестройки в структуре клеточной популяции с увеличением числа клеток с низким содержанием изучаемых субстратов.

В последние десятилетия накопилось достаточно данных, свидетельствующих о большой значимости метода сканирующей электронной микроскопии для изучения поверхностной архитектоники эритроцитов. Исследования эритроцитов в этом плане при ДСТ у детей не проводились. Анализ популяции эритроцитов по топологии поверхностного рельефа методом сканирующей электронной микроскопии выявил снижение содержания нормальных дисковидных форм клеток до $84,3 \pm 0,2\%$ в первой группе и до $83,6 \pm 0,2\%$ во второй группе, что статистически значимо ($p < 0,001$) отличалось от соответствующих величин контрольной группы. Отмечено достоверное ($p < 0,001$) увеличение содержания как переходных, способных к обратной трансформации (эллипсоидные, плоские диски, дискоциты с гребнем, с одним выростом, множественными выростами, в форме «тутовой ягоды»), так и непереходных (куполообразные, сферические, в виде «спущенного мяча») форм эритроцитов у школьников основной группы по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. Число дегенеративных форм эритроцитов у детей с умеренной степенью ДСТ достигало $0,4 \pm 0,04\%$ ($p < 0,01$), с выраженной степенью – $0,48 \pm 0,03\%$, ($p < 0,001$), что более чем в 2 раза выше таковых у детей контрольной группы. К числу механизмов дезорганизации плазматической мембраны эритроцитарных клеток современные исследователи прежде всего относят дефицит энергопродукции и интенсификацию процессов свободнорадикального окисления [5]. Результаты специального биохимического исследования сыворотки крови у детей с ДСТ показали достоверное увеличение ($p < 0,001$) содержания диеновых конъюгатов: до $2,7 \pm 0,1$ А233/мл у детей с ДСТ умеренной степени и до $3,1 \pm 0,1$ А233/мл у детей с ДСТ выраженной степени – по сравнению с соответствующими показателями детей контрольной группы. Содержание малонового диальдегида в плазме крови у школьников с ДСТ достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе, что свидетельствует о дисбалансе в течение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), состоящем в увеличении количества промежуточного метаболита при неизменном содержании его конечных продуктов. Данное состояние может быть связано с компенсаторным усилением активности работы антиоксидантной системы организма. Нами

зарегистрировано повышение активности ключевых ферментов антиоксидантной системы в гемоллизате эритроцитов у детей с ДСТ. Активность супероксиддисмутазы достигала $1,2 \pm 0,1$ у. е./мг белка у детей с ДСТ умеренной степени и $1,3 \pm 0,1$ у. е./мг белка у школьников с ДСТ выраженной степени, что достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями детей группы сравнения. Активность каталазы в гемоллизате эритроцитов детей первой группы составляла $5,4 \pm 0,3$ мкат/мг белка, второй группы – $6,4 \pm 0,4$ мкат/мг белка, что также достоверно отличалось от контрольных показателей ($p < 0,001$). В проведенном нами исследовании обнаружена корреляционная зависимость между содержанием метаболита процессов гиперкатаболизма коллагена оксипролина и содержанием диеновых конъюгатов ($r = 0,5$; $p < 0,001$), а также между содержанием оксипролина и активностью СОД ($r = 0,6$; $p < 0,001$), содержанием оксипролина и активностью каталазы ($r = 0,4$; $p < 0,01$), что подтверждает роль ПОЛ в процессах повреждения коллагеновых структур.

Обсуждение и выводы

Таким образом, по результатам проведенного скринингового обследования впервые выявлено, что частота встречаемости ДСТ у школьников 7–12 лет г. Томска составляет 18%. У детей с ДСТ независимо от количественных показателей красной крови отмечаются характерные изменения структурно-метаболического статуса зрелых эритроцитов периферической крови: снижение концентрации сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса, сокращение количества дискоцитов при одновременном увеличении числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток. Степень выраженности клинических проявлений соединительно-тканной недостаточности у детей сопоставима с нарушениями структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, что позволяет обосновать дополнительные критерии оценки степени тяжести ДСТ. Выявленная дестабилизация мембран эритроцитов периферической крови, дисбаланс в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты наряду с возможной генетической детерминированной неполноценностью мезенхимального окружения клеток эритроидного ряда обуславливают сложный генез анемического синдрома при ДСТ у детей.

Таким образом, у детей с ДСТ выявлены существенные нарушения периферического звена эритроцитов, сопровождающиеся в ряде случаев развитием анемического синдрома. Полагаем, что наличие ДСТ определяет необходимость включения данной категории детей в группу риска по развитию анемии с проведением профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладких Н. Н., Ягода А. В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52. № 3. – С. 42–47.
2. Кадурин Т. И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. – СПб: изд-во «Невский диалект», 2000. – 271 с.
3. Колосова М. В., Рязанцева Н. В., Степачева Е. А., Новицкий В. В. Типовая реакция периферического звена эритроцитов

при патологических процессах // Бюллетень сибирской медицины: Научно-практический журнал. – 2002. – Том 1. № 1. – С. 29–35.

4. Нагаева Т. А., Огородова Л. М., Балашева И. И. и др. Патология мембран эритроцитов и микроциркуляция при атопическом дерматите у детей. – Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2001. – 156 с.

5. Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Степоява Е. А. и др. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма:

контуры проблемы. Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 62–69.

6. Терещенко Л. Г., Яковлев В. М., Нечаева Г. И. и др. Сердечно-сосудистые проявления и липиды мембран эритроцитов при синдроме Марфана. X Международный симпозиум по атеросклерозу. – Монреаль, 1994. – С. 235–237.

7. Яковлева А. А. Гипермобильный синдром // Медицинская газета. – 2000. – № 14. – С. 8–9.

Поступила 03.06.2009

Л. А. НАУМОВА, О. Ф. ШЕВЧИШИНА, А. Ю. ДЯТЛОВА

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТРУКТУРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АССОЦИИРОВАННОГО С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ АТРОФИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

Кафедра общей патологии Медицинского института

*ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа Югры»,
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1. E-mail: naumoval@yandex.ru, тел. (3462) 762900*

Изучение структурной организации слизистой оболочки желудка при ее атрофии показало, что при сочетании с признаками недифференцированной соединительно-тканной дисплазии атрофический процесс характеризуется высокой частотой мукоидизации и кистозной трансформации фундальных желез, выраженным и неравномерным уменьшением их плотности в обоих отделах желудка при высокой плотности сосудов, создающей феномен «перфорированности» собственной пластинки. Такая организация слизистой может свидетельствовать о ее дисплазии, сформировавшейся как в эмбрио-, так и в постнатальном онтогенезе, и отражать наличие своеобразной гастропатии при недифференцированной соединительно-тканной дисплазии.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, атрофическая гастропатия.

L. A. NAUMOVA, O. F. SHEVCHISHINA, A. J. DJATLOVA

MORPHOLOGICAL APPROACHES OF THE ATROPHIC PROCESS IN GASTRIC MUCOSA, ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Department of the general pathology, Medical institution

*SEI HPE «Surgut state university of Hanty-Mansijsk autonomic region, Ugra»
Russia, 628412, Surgut, Lenin avenue, 1. E-mail: naumoval@yandex.ru, tel. (3462) 762900*

Studying of the structural organization of a gastric mucosa at its atrophy has shown that at a combination with signs of non-differentiated connective tissue dysplasia the atrophic process is characterized by high frequency pyloric and cystic transformations of fundal glands on the small curvature, by the expressed and non-uniform reduction of their density in both regions of a stomach and the high density of vessels creating a phenomenon of «perforation» of lamina propria. Such organization of the mucous can testify about it dysplasia generated as in embryo- and postnatal ontogenesis and reflect presence original gastropathy at not differentiated connective tissue dysplasia.

Key words: connective tissue dysplasia, atrophic gastropathy.

Актуальность атрофического поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) хорошо известна в силу его ассоциированности с выраженными дисрегенераторными изменениями и раком желудка [1]. В этом аспекте особый интерес представляет хроническая патология желудка на фоне дисплазии соединительной ткани, в норме определяющей как дифференцировку желудка в эмбриогенезе и постнатальном онтогенезе, так и особенности формирования и течения патологических процессов, во многом зависящих от характера паренхиматозно-стромальных отношений. Наличие как врожденной, так и приобретенной дисплазии соединительной ткани [5] в значительной степени модулирует этот процесс, определяя, в частнос-

ти, несостоятельность местного иммунитета и репаративных реакций с ранним исходом в атрофию слизистых оболочек различной локализации, а также системность их поражения [2, 3, 6].

Опубликованные нами ранее данные об особенностях клинических и морфологических проявлений атрофического процесса в СОЖ у пациентов с признаками недифференцированной соединительно-тканной дисплазии (НСТД) [4] инициировали продолжение исследований, фрагмент которых представлен в данной работе.

Цель работы – сравнительное изучение морфометрических параметров желез и микрососудов слизистой оболочки желудка при ее атрофии, ассоциированной