

Басманова Е.Д., Перевощикова Н.К., Танинчук С.Л.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВОСПИТАННИКОВ ДЕТСКОГО ДОМА

Изучено состояние здоровья 80 воспитанников младшего школьного возраста Детского дома № 1 г. Кемерово. Неблагоприятный медико-социальный анамнез, высокая степень реализации факторов риска антенатального и постнатального периодов предрасполагают к нарушению дифференцировки тканей и формированию малых аномалий развития у детей. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани выявляется у 65 % воспитанников, в три раза чаще, чем у детей, воспитывающихся в семьях ($p < 0,001$). Наличие мезенхимальной недостаточности обуславливает полиорганность патологии. У воспитанников с высоким уровнем стигмальности диагностируются более трех заболеваний ($3,8 \pm 0,4$), у детей с умеренным количеством малых аномалий развития – $2,3 \pm 0,4$ ($p < 0,01$). Динамика клинических проявлений позволяет рассматривать синдром соединительно-тканной дисплазии как процесс, при котором морфофункциональные изменения в тканях и органах, проявляющиеся в раннем детстве, при отсутствии должных лечебно-профилактических мероприятий прогрессивно развиваются в последующие периоды жизни. Ранняя диагностика врожденной дисплазии соединительной ткани позволяет подходить к оценке здоровья детей комплексно, индивидуализировать программы их реабилитации.

Ключевые слова: воспитанники детского дома, малые аномалии развития, здоровье, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Basmanova E.D., Perevoschikova N.K., Taninchuk S.L.

*Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo regional clinical hospital,
Kemerovo*

PREVALENCE AND CLINICAL DISPLAYS OF MEZENKHIMAL INSUFFICIENCY IN INMATES OF ORPHANAGE

The health status of 80 primary school aged inmates of orphanage N 1 (Kemerovo) was studied. Unfavorable medical and social history, high risk rate of antenatal and postnatal periods lead to the abnormality in tissue differentiation and formation of small children's development abnormalities. It is found that 65 % of inmates have undifferentiated connective tissue dysplasia. This rate is higher than the same characteristics of "home-grown" children by three times ($p < 0,001$). Mesenchymal insufficiency causes multisystem pathology. Those inmates with the high level of stigma are diagnosed to suffer from more than three diseases ($3,8 \pm 0,4$), while the children with the medium level of small development abnormalities have the rate of $2,3 \pm 0,4$ ($p < 0,01$). According to the dynamics of clinical symptoms, the connective tissue dysplasia syndrome can be considered as a process that influences the development of morphofunctional changes in tissues and organs. These morphofunctional changes emerge in infancy and, without medical and preventive treatment, develop intensively through the other life periods. Early recognition of congenital connective tissue dysplasia allows to conduct integrated examination of children's health and to develop individual rehabilitation programmes.

Key words: inmates of orphanage, small development abnormalities, health, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Соединительная ткань занимает особое место в организме человека, она образует опорный каркас, наружные покровы, формирует с кровью и лимфой внутреннюю среду организма, активно участвует в регуляции метаболических и трофических процессов, играет важную роль в обеспечении иммунного гомеостаза [1-3]. Большое количество генов кодируют биосинтез и деградацию компонентов соединительной ткани. Неблагоприятные воздействия в эмбриональном и постнатальном периодах могут генетически изменять фибриллогенез внеклеточного матрикса и приводить к формированию соединительно-тканых дисплазий [4, 5].

Монофакторные заболевания соединительной ткани, обусловленные нарушением синтеза или распада гликогена, эластических волокон, протеогликанов, гликозаминогликанов, мукополисахаридов, имеют определенный генный дефект и тип наследования. Это дифференцированные дисплазии с четко очерченной клинической картиной — несовершенный остеогенез, синдромы вялой кожи, Марфана, Элерса-Данлоса и другие [6-9].

В практической деятельности врач-педиатр чаще сталкивается с ситуациями, когда у пациента имеется набор фенотипических признаков, не укладывающихся ни в одно из выше обозначенных заболеваний — мультифакторные поражения соединительной ткани. В их реализации принимают участие множественные дефекты генетического аппарата, возникающие при неблагоприятных воздействиях в период внутриутробного развития ребенка. Степень выраженности генетически детерминированных дефектов онтогенеза зависит от пенетрантности и экспрессивности соответствующих генов, от силы и сроков мутагенного воздействия.

Локализация диспластических изменений может быть ограничена одной системой или сочетанием значительного их числа [10-12]. В настоящее время для обозначения морфологической дисфункции соединительной ткани используется следующая терминология, отражающая диагностические синонимы: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, слабость соединительной ткани, мезенхимальная недостаточность, малые формы дисплазии соединительной ткани, синдром соединительно-тканной дисплазии, врожденная дисплазия соединительной ткани.

Целью исследования явилось изучение распространенности и особенностей клинических проявлений малых дисфункций соединительной ткани у детей младшего школьного возраста — воспитанников детского дома.

Корреспонденцию адресовать:

Басманова Елена Дмитриевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная
медицинская академия»,
Тел. раб.: 8 (3842) 36-64-59.
E-mail: basmanova-ed@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базе Детского дома № 1 и Средней образовательной школы № 35 г. Кемерово. Под наблюдением находились 80 воспитанников — младших школьников (48 мальчиков и 32 девочки, средний возраст — $8,5 \pm 0,6$ лет) и 56 детей близкого возраста (26 мальчиков и 30 девочек), воспитывавшихся в семьях. Изучалась медицинская документация детей: история развития ребенка (уч. ф. 112), унифицированная медицинская карта ребенка для образовательных учреждений (уч. ф. 026/у-2000), контрольная карта диспансерного учета (уч. ф. 30/у), листки здоровья по классам. Проводилось клинико-лабораторное обследование детей, при необходимости — в клиниках медицинской академии, городском диагностическом центре.

Для уточнения характера малых аномалий развития (МАР) учащиеся осматривались генетиком. У воспитанников определялся уровень основных метаболитов соединительной ткани — оксипролина (ОП) и гликозаминогликанов (ГАГ) в суточной моче. Свободный ОП исследовался методом, основанным на окислении оксипролина перекисью водорода в пиррол, который при взаимодействии с диметиламинобензальдегидом давал окрашенный комплекс (Шараев П.Н.). Уровень экскреции ГАГ в суточной моче оценивался с помощью метода ЦПХ преципитации (Рыбакова К.Д., Кузьмичева Н.А.). Для детей 8 лет содержание ОП в моче составляло $46,7-59,0$ мг/сут, ГАГ — 173 ЕД ЦПХ/г креатинина.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Statistica 6.0. Значимость различий определялась с помощью двустороннего теста Стьюдента, различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К внешним проявлениям врожденной дисплазии соединительной ткани относятся малые аномалии развития, свидетельствующие о неблагоприятном течении внутриутробного периода и определенной генетической обусловленности. Количественный анализ стигм — ценный вспомогательный метод прогноза физического, нервно-психического и социального развития детей [13]. Если в общеобразовательной школе чаще встречались учащиеся с низким уровнем МАР ($4,8 \pm 0,5$) — $53,6\%$, реже с умеренным ($6,3 \pm 0,4$) — $25,5\%$ и высоким ($10,9 \pm 0,5$) — $21,4\%$, то в детском доме преобладали школьники с высоким уровнем стигматизации ($11,1 \pm 0,5$) — 65% , остальные дети (35%) имели умеренное количество МАР ($6,7 \pm 0,2$).

Дальнейшему нашему наблюдению подлежали воспитанники детского дома, которые были разбиты на две группы. В основную группу вошли дети с высоким уровнем стигм, в группу сравнения — с умеренным. Структура малых аномалий развития воспитанников отличалась выраженной вариабельностью,

Таблица 1

Состояние здоровья воспитанников детского дома

Группы здоровья	Основная группа (количество стигм ≥ 10)			Группа сравнения (количество стигм $\geq 6-9$)		
	Девочки (n = 15)	Мальчики (n = 21)	Всего (n = 36)	Девочки (n = 17)	Мальчики (n = 27)	Всего (n = 44)
1	-	-	-	-	-	-
2	26,67	19,05	22,86	47,06	48,15*	47,73*
3	66,67	71,43	68,80	46,06	44,44*	45,45*
4	6,67	4,76	5,56	5,88	7,41	6,82
5	-	4,76	2,78	-	-	-

Примечание: Достоверность различий между детьми основной группы и группы сравнения: * $p < 0,05$

всего было диагностировано около 70 видов МАР в различных анатомо-топографических областях. Наиболее часто у школьников регистрировались долихо- или брахицефалическая форма черепа, аномалии развития завитка и противозавитка, готическое небо, неправильный рост зубов, деформированная грудная клетка, гипотелоризм сосков, диастаз прямых мышц живота, грыжи, гиперрастяжимость кожи, низкий рост волос, клинодактилия, сандалевидная щель. Мы не выявили достоверных различий по половой асимметрии малых аномалий, хотя известно, что подобные закономерности возможны [14].

Воспитанники детского дома с высоким уровнем малых аномалий развития имели более выраженные отклонения в состоянии здоровья по сравнению с детьми, имевшими умеренное количество стигм (табл. 1). Детей с первой группой здоровья среди обследованных не было, функциональные нарушения чаще встречались у младших школьников с умеренным количеством стигм, хроническая патология — у детей с высоким уровнем стигматизации ($p < 0,05$). По данным специализированного осмотра, в основной группе на одного ребенка приходилось, в среднем, более трех заболеваний ($3,8 \pm 0,4$), в группе сравнения — $2,3 \pm 0,4$ ($p < 0,01$).

Для воспитанников с большим количеством малых аномалий развития были характерны некоторые конституциональные особенности, свидетельствовавшие о слабости соединительной ткани. Среди них чаще, по сравнению с детьми, имевшими средний уровень стигматизации, регистрировались школьники с астеническим телосложением ($p < 0,001$), слабым развитием мускулатуры ($p < 0,01$), нарушением осанки ($p < 0,001$), уплощением стопы ($p < 0,001$), миопией ($p < 0,01$), кариесом ($p < 0,01$). Преобладание продольных размеров тела над поперечными подтверждал индекс Вервеке, колебавшийся у большинства детей основной группы (61,5 %) в пределах 1,32 — 1,25, в среднем $1,28 \pm 0,3$ (умеренная долихоморфия), у детей группы сравнения индекс соответствовал $1,0 \pm 0,2$ (гармоничное развитие). Характерной особенностью воспитанников с мезенхимальной недостаточностью была мышечная астения, проявлявшаяся слабостью дистальных мышц конечностей. Показатели динамометрии у детей основной группы были на 15-20 % ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Сведения об авторах:

Басманова Елена Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО КемГМА Росздрава, г. Кемерово, Россия.

Перевощикова Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО КемГМА Росздрава, засл. врач РФ, г. Кемерово, Россия.

Танинчук Светлана Львовна, врач высшей категории, зав. медико-генетической лабораторией ГУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

У большинства детей основной группы выявлялись малые аномалии сердца (55,6 % против 29,6% в группе сравнения, $p < 0,01$), среди которых лидирующие позиции занимали аномалии хордального аппарата (85,5 % и 84,6 %, соответственно, $p < 0,05$). Почти у каждого второго ребенка с высоким числом стигм диагностировался пролапс митрального клапана, у воспитанников с умеренным уровнем МАР — лишь у каждого пятого ($p < 0,05$).

Достоверно чаще на электрокардиограмме воспитанников основной группы регистрировались нарушения сердечного ритма и проводимости, метаболические нарушения в миокарде ($p < 0,05$).

Среди детей с клиническими проявлениями врожденной дисплазии соединительной ткани отмечался более высокий удельный вес воспитанников с вегето-сосудистой дистонией, протекавшей по гипотоническому типу, нередко с синкопальными и предсинкопальными состояниями (52,8 % против 9,6 % в группе сравнения, $p < 0,01$). Спланхоптоз и нейро-сенсорная тугоухость встречались только у воспитанников с высоким количеством стигм.

Наиболее часто дети основной группы по клиническим особенностям укладывались в симптомокомплекс, характерный для MASS-подобного фенотипа (73,9 %): скелетные аномалии, кожные изменения (тонкая и нежная кожа), пролабирование створок клапанов. В 16,5 % случаев имел место марфаноидный фенотип — воспитанники отличались астеническим телосложением, у них регистрировались поражение клапанного аппарата сердца и нарушения зрения. Для элерсopodobного фенотипа (9,1 %) были типичны тонкая и нежная кожа, склонность к гипермобильности суставов различной степени тяжести (от повышенной гибкости до привычных вывихов).

Одним из важнейших показателей, характеризующих здоровье детей, является физическое развитие. К началу обучения в школе у половины детей

основной группы выявлялось заметное отставание в росте, а низкое и очень низкое физическое развитие регистрировалось в 38,9 % случаев, в группе сравнения удельный вес низкорослых был в 3,4 раза меньше — 11,4 % ($p < 0,05$). Дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела также чаще выявлялось у детей основной группы ($p < 0,05$).

У некоторых воспитанников с высоким уровнем МАР признаки поражения соединительной ткани регистрировались сразу же после рождения: дисплазия тазобедренных суставов (2,8 %), spina bifida (5,6 %), врожденные пороки сердца (5,6 %), повышенная кровоточивость (11,1 %), грыжи (16,7 %), функциональный шум в сердце (66,7 %), мышечная гипотония (69,4 %). У детей группы сравнения из выше перечисленных симптомов в постнатальном периоде диагностировались только повышенная кровоточивость (2,3 %, $p < 0,05$), грыжи (2,3 %, $p < 0,05$), функциональный шум в сердце (20,5 %, $p < 0,001$) и мышечная гипотония (9,1 %, $p < 0,001$).

В грудном возрасте у некоторых детей с высокой степенью стигматизации, несмотря на проводимую профилактику и лечение рахита, отмечалось тяжелое и среднетяжелое течение заболевания (27,8 % против 6,8 % в группе сравнения, $p < 0,01$).

В раннем дошкольном возрасте дети с клиническими проявлениями мезенхимальной недостаточности были склонны к бронхолегочной патологии (обструктивный синдром), имели высокий индекс инфекционной заболеваемости (66,7 %), в группе сравнения — 27,3 % ($p < 0,01$). Достоверно чаще у высоко стигматизированных детей регистрировалась патология, связанная с гиперплазией элементов лимфопителецального глоточного кольца Пирогова-Вальдейера. Так, аденопатию и тонзилотомию перенесли в дошкольном возрасте 16,7 % детей основной группы, в группе сравнения — лишь 2,3 % ($p < 0,05$).

К 5-7 годам у большинства воспитанников с соединительно-тканной дисплазией диагностировалась патология скелета (55,8 % против 25 % в группе сравнения, $p < 0,05$), из висцеральных признаков впервые обнаруживались аномалии хордального аппарата и пролапс митрального клапана.

Несостоятельность клапанного аппарата прослеживалась не только на уровне сосудов, но и желудочно-кишечного тракта в виде недостаточности кардиального и пилорического отделов желудка. Рефлюкс-эзофагит и дуоденогастральный рефлюкс выявлялись у детей основной группы в три раза чаще (19,4 % против 6,8 % в группе сравнения, $p < 0,05$). Нарушение моторной функции прослеживалось не только на уровне желудка, но и билиарной системы. Указание на дискинезию желчевыводящих путей имели 33,3 % воспитанников с высоким уровнем стигматизации, со средним — 11,4 % ($p < 0,05$). Как прояв-

ление дискинезии ЖКТ мы рассматривали симптомы, связанные с нарушением эвакуаторной функции терминального отдела кишечника. Склонность к запорам достоверно чаще выявлялась у детей с мезенхимальной недостаточностью (36,1 % против 11,4 %).

Дисфункцией нижних мочевыводящих путей, проявлявшейся различными видами нарушений мочеиспускания, страдали 16,7 % детей основной группы и 2,3 % детей группы сравнения ($p < 0,05$). Рыхлость коллагенового каркаса сосудов объясняла склонность детей с дисплазией соединительной ткани к аллергическим реакциям, степень выраженности которых варьировала от уртикарных кожных проявлений до отека Квинке (22,2 % против 6,8 % в группе сравнения, $p < 0,05$).

Средний уровень экскреции основных метаболитов соединительной ткани (оксипролина и гликозоаминогликанов) с мочой у воспитанников детского дома соответствовал возрастной норме (табл. 2). В то же время, у детей с клиническими проявлениями мезенхимальной недостаточности отмечалась отчетливая тенденция к более высоким значениям исследуемых параметров ($p < 0,001$, $p < 0,05$). Если у всех детей со средним уровнем стигматизации суточная экскреция оксипролина и гликозоаминогликанов соответствовала норме, то среди воспитанников, имевших более десяти малых аномалий развития, встречались дети с содержанием метаболитов соединительной ткани в суточной моче выше нормы (ОП — в 11,5 % случаев, ГАГ — в 17,4 %).

Высокий удельный вес детей с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани (65 %) в учреждениях интернатного типа был вполне объясним. Подавляющее большинство воспитанников — социальные сироты, выходцы из семей крайнего социального риска. Основная причина их жизнеустойчивости в сиротское учреждение — лишение родителей родительских прав вследствие аморального образа жизни, злоупотребления алкоголем. Воздействие целого комплекса негативных влияний на плод в период внутриутробного развития (потребление родителями психоактивных веществ, табакокурение, неполноценное и несбалансированное питание, дефицитное по белкам, витаминам, микро- и макронутриентам) способствовали формированию мезенхимальной недостаточности, носившей, при сохранявшихся негативных воздействиях в условиях неблагополучной семьи, прогредиентное течение.

Таблица 2
Суточная экскреция оксипролина и гликозоаминогликанов у воспитанников с высокой и средней степенью стигматизации (M±m)

Метаболиты соединительной ткани (мг/сут.)	Норма (мг/сут.)	Количество стигм	
		≥ 10	≥ 6-9
Оксипролин	Девочки (n = 36)	до 69	22,9 ± 0,9
	Мальчики (n = 43)	до 59	19,1 ± 0,5
Гликозоаминогликаны	Девочки (n = 36)	до 5,4	4,2 ± 0,4
	Мальчики (n = 43)	до 4,9	3,9 ± 0,8

Примечание: Достоверность различий между показателями воспитанников с высокой и средней степенью стигматизации: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют о широкой распространенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у воспитанников детского дома. Неблагоприятный анамнез, высокая степень реализации факторов риска антенатального и постнатального периодов приводят к нарушению дифференцировки тканей и формированию пороков развития. Наличие синдрома соединительно-тканной дисплазии обуславливает полиорганность патологии. Динамика клинических проявлений (с младенчества до пубертата) позволяет рассматривать мезенхимальную недостаточность как процесс, при котором морфофункциональные изменения в тканях и органах, проявляющиеся в раннем детстве, при отсутствии должных лечебно-профилактических мероприятий прогрессируют и развиваются в последующие периоды жизни.

Объединение выявленных отклонений в здоровье в единый синдромокомплекс недифференцированной дисплазии соединительной ткани позволяет подходить к оценке состояния здоровья детей комплексно, индивидуализировать программы восстановительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Барышнев, Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей /Барышнев Ю.И., Бахаров В.А., Новиков П.В. – М.: Триада-Х, 2004. – 560 с.
2. Буланкина, Е.В. Висцеральные нарушения с врожденной дисплазией соединительной ткани /Буланкина Е.В., Чемоданов В.В., Горнаков И.С. //Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. докл. I Всерос. конгресса. – М., 2002. – 92 с.
3. Особенности течения заболеваний у детей с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани /Гавалов С.М., Заленская В.В., Тимофеева Е.П., Правоторов Г.В. – Новосибирск, 1998. – 46 с.
4. Демин, В.Ф. Значение соединительно-тканых дисплазий в патологии детского возраста /Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. //Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 50-56.
5. Кадурин, Т.И. Наследственные коллагенопатии /Кадурин Т.И. – СПб., 2000. – 279 с.
6. Ключникова, М.А. Значение соединительно-тканых дисплазий в развитии некоторых соматических заболеваний у детей /М.А. Ключникова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 22 с.
7. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование /Козлова С.И., Демикова Н.С., Блиникова О.Е. – М.: Практика, 1996. – С. 147-148.
8. Попов, И.В. Малые аномалии развития: их место в системе современного врачевания (клинико-теоретическое исследование) /Попов И.В. – СПб.: Виконт, 2004. – 165 с.
9. Серов, В.В. Соединительная ткань /Серов В.В., Шехер А.Б. – М., 1981. – 312 с.
10. Шияев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых /Шияев Р.Р., Шальникова С.Н. //Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 5(2). – С. 67.
11. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазий соединительной ткани /Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И., Коненков В.И. //Терапевтический архив. – 1994. – № 5. – С. 9-11.
12. Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.1 Å resolution /Bella J., Eaton M., Drosky D., Berman N.M. //Science. – 1994. – N 266. – P. 75-81.
13. Colew, G. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue diseases /Coley G. //J. Pediatr. Orthop. – 1993. – N 13. – P. 392-403.
14. Cardiovascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome with minimal external findings /Shohet I., Rosenbaum I., Frand M. et al. //Clin. Genet. – 1987. – N 31. – P. 148-152.



ЛИШНИЕ КИЛОГРАММЫ У РЕБЁНКА ВРЕДЯТ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В дополнение к гипертонии, сердечно-сосудистым заболеваниям и диабету, детское ожирение вызывает изменения в функции и структуре щитовидной железы, сообщают итальянские педиатры региональной больницы в Больцано, Университета Генуи и Университета Бресции. Завышенный индекс массы тела влиял на строение ткани и уровни гормонов щитовидной железы, показало трёхлетнее обследование ультразвуком и анализ гормональных концентраций 186 детей с избыточным весом.

Воспалительные процессы при ожирении негативно сказывались на работе щитовидной железы, способствуя образованию антител. Врачи полагают, что лишняя масса тела может вызвать диагноз аутоиммунного тиреоидита (зоба Хашимото), при котором Т-клетки атакуют клетки щитовидной железы и в результате происходит уплотнение и увеличение её размера. Тем не менее, медики до сих пор не уверены, сохраняются ли патологии щитовидной железы у детей с ожирением и прогрессируют ли аномалии в хронические заболевания в более позднем возрасте. Пока терапевтам ясно одно - избыточные килограммы в любом случае вредят здоровью ребёнка.

Источник: Medportal.ru