

# Литература

1. Hayt S. et al. Clinical Science, 2004.– Vol. 107.– P. 539–557.
2. Белевков Ю.Н. и др. // Тез. докл. IX Всемир. конгр. кардиологов.– М., 1982.– Т. 1.– С.158.
3. Карпман В.Л. Фазовый анализ сердечной деятельности.– М.: Медицина, 1965.– 275 с.
4. Ню-тян-де Г.и др. // Тер.архив.– 1979.– № 5.– С. 78–81.
5. Schwab K. et al. // Pädiatrische Prax.– 2005.– Bd.66.– S. 273.
6. Stanley W. et al // Cardiovascl Resourch.– 1997.– Vol.43.– P. 25–33.

УДК 616-053.2:611.73:612.821.2

## СОСТОЯНИЕ МЫШЦ И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Ж.С. ЖАКУПОВА\*, В.М. ДЕЛЯГИН\*, М.Б. МЕЛЬНИКОВА\*\*, И.А. НАРЫЧЕВА\*

До сих пор синдром Марфана (СМ) воспринимается большинством специалистов как редкое состояние и ассоциируется с арахнодактилией, подвывихом хрусталика и аневризмой аорты. Однако синдром (болезнь) Марфана встречается в популяции с частотой 1:10 000–1:20 000. Синдром обусловлен изменением гена на 15 хромосоме (15q15-21), ответственного за синтез фибриллина, важнейшей составной части микрофибрилл эластических волокон. В одном гене описано уже более 500 мутаций, что делает понятным вариабельность симптомов [1]. Тип передачи а/д, риск рождения больного ребёнка возрастает у пожилого отца, возраст матери значения не имеет. Семейные случаи составляют до 75% всех наблюдений, в 25% можно говорить о новой мутации. Наиболее тяжёлые формы наблюдаются у детей, рождённых от двух родителей-марфанов (гомозиготность). Пенетрантность гена высока, внутрисемейная вариабельность признаков широка: от неонатальных тяжёлых форм до едва диагностируемых аномалий. Возможен СМ без астенического сложения (маскулинный тип взрослых), который встречается значительно чаще и оставляет много случаев не диагностированными. Есть и другие патофизиологические механизмы: низкий порог протеолиза фибриллина, нарушение гомеостаза эластических волокон; сниженная репаративная способность ДНК [2]; выраженная дисрегуляция активации и сигнализации трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), ведущая к апоптозу. Выявлена мутация гена рецептора типа II, трансформирующего фактора роста  $\beta$ , обуславливающая указанную дисрегуляцию. Идентификация нарушения гена рецептора ТФР- $\beta$  с локусом 3p24.2-p25 послужила основанием для выделения СМ типа II в отличие от СМ типа I, обусловленного мутацией гена фибриллина. Заключение о нарушении сигнализации ТФР- $\beta$  радикально изменило представления о патогенезе СМ; мутации в рецепторах типов I и II трансформирующего фактора роста  $\beta$  оказались причиной Лоейес-Дитца синдрома аневризмы аорты и врождённых аномалий.

В итоге нарушения рецепторов типов I и II трансформирующего фактора роста  $\beta$  привели к выделению новой группы СМ внутри более общего состояния генерализованной дисплазии соединительной ткани. Эта недавно выделенная группа синдромов получила название ТФР- $\beta$  сигналопатии [3]. Обычно при медицинском сопровождении детей и подростков с СМ внимание акцентируется на состоянии глаз, сердца и аорты, долихостеномелии. Изменения мышц и связанной с ними нервной системы представляют как миастенический синдром и как эктазию твёрдой мозговой оболочки. Нейропсихологические особенности детей с СМ изучены значительно меньше.

**Цель** – изучение состояния мышц и психо-эмоциональной сферы у детей и подростков с СМ по итогам клинико-инструментального и гистологического исследований.

**Материал и методы.** Обследовали 37 детей с СМ в возрасте 13,2 $\pm$ 3,8 лет (здесь и далее М $\pm$ SD). Мальчиков было 20, девочек – 17. Диагноз СМ устанавливали по критериям О.Ф. Лисиенко [4] и R. Pyeritz [5]. У 32 детей был семейный вариант СМ, у 5 можно было думать о новой мутации. Гипермобильность суста-

вов оценивали как отсутствующую, умеренную (гипермобильность в одной группе суставов) или тяжёлую (в двух и более группах). Проведено полное общеклиническое и неврологическое обследование. Выполняли УЗИ мышц, нейрмиографию, определяли соматосенсорные вызванные потенциалы.

Проведено гистологическое изучение мышц. Биоптаты брали из прямой мышцы спины при операции по поводу эктазии твёрдой оболочки спинного мозга или из большой грудной мышцы при операции по поводу воронкообразной грудной клетки. Индекс интеллектуальности (IQ) оценивали по тесту Кеттелла. Степень дефицита внимания – при или без гипермобильности определяли по рекомендациям Американской психиатрической ассоциации. Для объективизации заключений о психо-эмоциональных нарушениях у 18 детей изучена экскреция норэпинефрина с мочой в покое и при умственной нагрузке (решение математических задач в школе). Нормативы по экскреции норэпинефрина взяты из работы [6]. Результаты обработаны математически по критерию Стьюдента,  $\chi^2$ , по Фишеру. Различия принимали за статистически значимые при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** По результатам сбора раннего анамнеза выяснилось, что 31 ребёнок родился доношенным (у всех из них был семейный вариант СМ), 1 – доношенным, но не зрелым, 4 – недоношенными, 1 – переносным. У 3 детей была аневризма аорты (рис.), у 4 – подвывих хрусталиков. Во всех случаях подвывих хрусталика происходил вверх.

У 17 детей на первом году жизни регистрировали снижение мышечного тонуса. Далее отмечались гипотрофия мышц, что вообще свойственно СМ, снижение силы мышц (14 детей). Пациенты с эктазией твёрдой оболочки спинного мозга жаловались на головные боли (2/8). Головные боли усиливались в вертикальном положении и уменьшались в положении лёжа, что могло говорить о понижении внутричерепного давления при перераспределении ликвора в вертикальном положении. Отмечались боли в спине (5/8), обычно в нижнем грудном-верхнем поясничном отделах, боли в животе (4/8), радикулопатии (1/8). У всех лиц с признаками гипотрофии мышц, слабостью, затруднением подъёма по лестнице отмечались изменения электромиограмм и эхограмм мышц. Из 15 больных без клинических признаков миопатического синдрома миогенный уровень поражения, по данным электромиографии, зарегистрирован у 10, что проявлялось количественным снижением электрической активности. При изучении соматосенсорных вызванных потенциалов с N. tibialis задержка сигнала зарегистрирована у 4 лиц с эктазией твёрдой оболочки спинного мозга и у 3 – без эктазии. Не обнаружена связь между выраженностью эктазии и изменениями соматосенсорных потенциалов. Максимальные нарушения были у лиц с резко выраженной долихостеномелией, превышением роста над нормальными показателями на  $\geq 2,5$  сигмальных отклонения.



Рис. Эхограмма по длинной оси левого желудочка, демонстрирующая расширение аорты (AO). RV – правый желудочек, LV – левый желудочек, LA – левое предсердие

Эхографически у лиц с СМ выявлен умеренный рост акустической плотности мышц, визуализировалось множество прослоек соединительной ткани, что напоминало рисунок птичьего пера. Гистологически наряду с полигональными волокнами были разнокалиберные круглые волокна. В ряде пучков число волокон уменьшалось. В единичных волокнах имела мигрицию ядер внутрь волокна, увеличение соединительной ткани в эндо- и перимизиуме, отёк межучасточной ткани.

В перимизиуме – небольшие лимфоцитарные инфильтраты вокруг распадающихся волокон. Выявлено уменьшение и неравномерное расположение гранул гликогена, единично – грубые гранулы гликогена на периферии волокна и между фибриллами.

Средний индекс IQ на момент обследования составлял 110,2 $\pm$ 12,7 (пределы колебаний 75–133). Пограничные показатели IQ (75, 77 и 79) были у 3 детей. Эти три ребёнка были левшами.

\* Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава

Российская детская клиническая больница, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117, корпус 2, ФГУ ФНЦП ДГОИ, тел. (495) 936-90-76

В группе детей с достаточно высоким IQ леворуким был 1 ребенок и ещё 1 был скрытым левшой. Нейропсихологические проблемы зарегистрированы у 24 детей (64,9%), в том числе у 7 (41%) девочек и 17 (85%). У 12 (32,4%) детей были затруднения в учёбе (из них 3 – с пограничным IQ).

Дети с низким IQ были из неблагополучных семей. У 10 детей из 12 со школьной неуспеваемостью имелся синдром суставной гипермобильности, у 5 – тяжёлый. Суставная гипермобильность у детей без нейропсихологических проблем зарегистрирована только в 2 случаях, в обоих случаях – умеренная ( $p < 0,01$ ). Дети с СМ характеризовались высокой тревожностью, школьными страхами. У 9 детей зарегистрировано нарушение тонкой моторики.

В покое выделение норадреналина с мочой у детей с СМ и синдромом гипермобильности составляло  $27,7 \pm 4,9$  нг/мл/час (норма –  $34,0 \pm 7,7$  нг/мл/час). После эмоциональной нагрузки экскреция норадреналина повышалась до  $125,3 \pm 10,1$  нг/мл/час против  $69,8 \pm 10,9$  нг/мл/час у детей без СМ – выявлена повышенная симпатическая активация у детей с СМ. Общая тревожность усугублялась низкой самооценкой, свойственной детям с нарушениями зрения, деформацией грудной клетки.

**Заключение.** Среди детей и подростков с генерализованной дисплазией соединительной ткани, особенно с её долистеномелическим вариантом и СМ, как наиболее ярким состоянием, часто встречаются лица с «миопатическими» чертами: малая масса мышечной ткани, гипотония, сколиоз, контрактуры суставов. Присущие генерализованной дисплазии соединительной ткани изменения сердца (расширение аорты, нарушения ритма, неревматическая недостаточность митрального клапана), гипермобильность и/или контрактуры суставов ведут к снижению двигательной активности, усугубляя изменения мышц.

Умственное развитие, определяемое по стандартным методикам как величина IQ, у детей с СМ оказалось мало изменено. Наличие низкой величины IQ должно быть поводом к дифференциальной диагностике иных наследственных синдромов – гомоцистемии или хромосомных aberrаций. Выявленное у детей сочетание школьной неуспеваемости, нейропсихологических проблем и синдрома суставной гипермобильности, биохимические нарушения (симпатикотония) говорят в пользу теории о связи патологии соединительной ткани с нарушением ЦНС.

#### Литература

1. Chen H. Marfan Syndrome. eMedicine. Last Update January 04 2006. <http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm>
2. Засухина Т.Д. и др. // Доклады АН СССР, 1982.– Т.265, №5.– С. 1261–1263.
3. Boileau C. et al. // Current Opinion Cardiol.– 2005.– Vol. 20.– 3.– P. 194–200.
4. Лисиченко О.Ф. Синдром Марфана.– Новосибирск: Наука, 1986.– 163 с.
5. Pyeritz R. The Marfan Syndrome. In: Connective Tissue and its Heritable Disorders. Molecular, Genetic and Metabolic Aspects. Wiley-Liss, New-York, 1993.– P. 437–468.
6. Гончарова О.В. Система диагностических и корригирующих технологий у детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС: Дис... д.м.н.– М., 2008.

УДК 618.17-053.6:616.24-002.2

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Б.М.ГАСАНОВА\*

Проблема репродуктивного здоровья детей, особенно подростков, вызывает беспокойство во всем мире. На Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов (Чили, 2003), было показано, что мировое сообщество в настоящее время имеет наибольшую

генерацию молодых людей, известную с момента существования человека. Одной из важнейших проблем медицины является проблема хронических обструктивных заболеваний бронхолегочной системы. Проведенные в различных странах эпидемиологические исследования свидетельствуют об устойчивом росте ХОБЛ, которые привлекают к себе внимание в связи с широкой распространенностью, инвалидизацией, и смертностью [1–4]. Учитывая результаты исследований репродуктивного потенциала у девушек-подростков в Дагестане, которые показали превалирование бронхолегочной патологии в структуре соматической патологии в возрасте 15-19 лет [6], нами было решено подробнее изучить репродуктивную функцию и исследовать систему дыхания у данного контингента девушек-подростков в республике Дагестан. Главным показателем, который отражает возможности внешнего дыхания у человека, является жизненная емкость легких (ЖЕЛ). ЖЕЛ имеет значение для оценки вентиляционной способности легких в целом. Она может снижаться в результате влияния многих факторов, как внелегочных (мышечная слабость, высокое стояние диафрагмы, деформация грудной клетки, недостаточная подвижность ребер), так и легочных: обструкция дыхательных воздухоносных путей (ограничение РОВд), ограничение растяжимости легких, утрата части функционирующей паренхимы (рестрикция), например при пневмонии, плеврите, резекции легких, что приводит к уменьшению РОВд.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели нами были обследованы 190 девушек-подростков. В основную группу вошли 110 девушек с ХОБЛ. Данная группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 55 девушек с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ); 2-я подгруппа – 55 девушек с бронхиальной астмой (БА). В группу контроля вошли 80 здоровых девушек-подростков. Исследования проводились в лаборатории репродуктологии и перинатальной медицины Дагестанского научного центра РАМН, Республиканском эндокринологическом центре (г. Махачкала), на базе Республиканского центра охраны здоровья подростков и студенческой молодежи (РЦОЗП и СМ), в Республиканском детском пульмонологическом центре.

Для изучения функционального состояния внешнего дыхания у обследованных использован метод спирографии, который позволяет получить статистические объемные характеристики – ЖЕЛ и ее составляющие. Спирография проводилась при дыхании атмосферным воздухом в положении сидя. Подключение к спирографу проводилось при помощи загубника, на нос накладывался зажим и носовое дыхание отключалось.

Оценивались следующие показатели: легочные объемы и емкости: ДО, РОВд, РОВд, ЖЕЛ; показатели легочной вентиляции: ЧД, МОД, МВЛ, ОФВ или ФЖЕЛ. Регистрация проводилась на движущейся бумажной ленте спирографа, при скорости движения бумаги 50 и 600 мм/мин. Малую скорость ленты использовали при записи спокойного дыхания для регистрации ЧД, ДО, РОВд, РОВд и ЖЕЛ, большая скорость применялась при записи ОФВ. ЖЕЛ измеряли по спирограмме расстоянием от вершины инспираторного колена до вершины экспираторного, и в соответствии с масштабом шкалы спирографа делали перерасчет в миллиметры (25 мл – цена деления одного мм спирографа).

С целью оценки проходимости дыхательных путей проводилась пневмотахометрия – определение скорости, с какой выбрасывался воздух из легких во время сформированного выдоха или с какой он поступает в легкие во время сформированного вдоха в метрах за 1 с (л/с). Исследование проводилось в положении обследуемого сидя с использованием пневмотахометра «ПТ-1». Должные величины максимальной объемной скорости выдоха (ДПТМ выд) и вдоха (ДПТМ вд) рассчитывали по Т.М.Голиковой и Л.Н. Любченко по следующим уравнениям:

$$\text{ПТМ выд} = 4,73 \times \text{длина тела (м)} - 3,86$$

$$\text{ПТМ вд} = 5,27 \times \text{длина тела (м)} - 4,66.$$

Математическую обработку полученных данных проводили на ЭВМ с использованием электронных таблиц программы «EXCEL 2003» фирмы «Microsoft». Достоверность различий оценивалась непараметрическими критериями Вилкоксона – Манна – Уитни для несвязанных совокупностей. Все полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостат».

Для оценки достоверности различий между частотами изучаемых признаков у больных вычислялся критерий Стьюдента (t) с использованием арксинус-преобразования Фишера и учетом

\* Дагестанский научный центр РАМН, г. Махачкала