



## НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

### Учредители:

Ставропольская  
государственная  
медицинская академия  
Государственный научно-  
исследовательский  
институт курортологии  
Пятигорская  
государственная  
фармацевтическая  
академия

### Территория

#### распространения:

Российская Федерация,  
зарубежные страны

### Зарегистрирован в

**Федеральной службе по  
надзору за соблюдением  
законодательства в сфере  
массовых коммуникаций  
и охране культурного  
наследия**

ПИ №ФС77-26521 от  
7 декабря 2006 года.

### Ответственный редактор

Засухина Т. А.

### Перевод

Знаменская И.А.

### Интернет-версия

Батурин М.В.

### Технический редактор

Лежнина О.Ю.

### Корректор

Михайлова О.В.

### Дизайн и верстка:

Романов М.А.

### Периодичность:

4 раза в год

**Тираж:** 3500 экз.

### Адрес редакции:

355017, Ставрополь,  
ул. Мира, 310

**Телефоны:** (8652) 35-25-14;  
35-32-29

**Факс:** (8652) 35-25-14

E-mail: medvestnik@stgma.ru

WWW-страница:

www.medvestnik.stgma.ru

**На 4 стр. обложки фото**

**С. Ягоды** «Большой  
Кавказский хребет».

# МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор МИНАЕВ Б. Д.

АКСЕНЕНКО В. А.

БАТУРИН В. А. (зам. главного редактора)

БОЕВ И. В.

БРАГИН Е. А.

ВАСИН В. А.

ВАФИН А. З.

ВОДОЛАЦКИЙ М. П.

ВОРОТНИКОВ А. А.

ГАВРИЛИН М. В.

ЕФИМЕНКО Н. В.

ЕФРЕМЕНКО В. И.

ИСТОШИН Н.Г.

КАЛМЫКОВА А. С.

КОРОБКЕЕВ А. А. (ответственный секретарь)

ЛАВРЕШИН П. М.

НИКОЛЬСКИЙ В. С.

ОГАНЕСЯН Э. Т.

ПАСЕЧНИКОВ В. Д.

ХОДЖАЯН А. Б.

ЧЕБОТАРЕВ В. В.

ЯГОДА А. В. (зам. главного редактора)

ЯКОВЛЕВ В. М.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АМИЯНЦ В. Ю. (Пятигорск)

АРУШАНЯН Э. Б. (Ставрополь)

БРИН В. Б. (Владикавказ)

ВЕРГЕЙЧИК Е. Н. (Пятигорск)

ЕНИН И. П. (Ставрополь)

КОШЕЛЬ В. И. (Ставрополь)

ЛИЕВ А. А. (Кисловодск)

ЛЕВИТАН Б. Н. (Астрахань)

МАСУЕВ К. А. (Махачкала)

ОНОПРИЕВ В. И. (Краснодар)

ОРЕХОВ К. В. (Ставрополь)

ПЕТРОВ В. И. (Волгоград)

ПОКРОВСКИЙ В. М. (Краснодар)

СОЛОМОНОВ А. Д. (Ставрополь)

СМИРНОВ В. Е. (Ставрополь)

ТЕРЕНТЬЕВ В. П. (Ростов-на-Дону)

ХАЙТ Г. Я. (Ставрополь)

ЧЕРЕДНИЧЕНКО Л. П. (Ставрополь)

ЧЕРНОВ В. Н. (Ростов-на-Дону)

ЯКУШЕНКО М. Н. (Нальчик)

*Выпуск посвящается  
юбилею Ставропольской  
государственной медицинской  
академии*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Дисплазия соединительной ткани*

В.М. Яковлев <b>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: МНЕНИЕ КЛИНИЦИСТА</b> .....	5
Э.В. Земцовский <b>НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ПОПЫТКА НОВОГО ОСМЫСЛЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ</b> .....	8
Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова <b>ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ</b> .....	15
И.А. Костик, М.Л. Чухловина, В.И. Ларионова, Т.И. Кадурина <b>ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> .....	21
А.В. Ягода, Ю.С. Жданов, Н.Н. Гладких <b>РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В КОНТРОЛЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНЫМИ МИКРОАНОМАЛИЯМИ</b> .....	26
А.В. Ягода, Н.Н. Гладких <b>СОСТОЯНИЕ АУТОИММУНИТЕТА К КОЛЛАГЕНУ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА</b> .....	30
Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина <b>АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫХ ХОРД СЕРДЦА</b> .....	34
С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов <b>КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАЛЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ</b> .....	39
Т.Ю. Смольнова, С.В. Савельев, Н.И. Яковлева, В.Л. Гришин, В.М. Барабанов <b>ФЕНОМЕН ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦИТОПАТИИ У ПАЦИЕНТОК С ОПУЩЕНИЕМ И ВЫПАДЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ – КАК ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТКАНЕВОМ УРОВНЕ</b> .....	44
Н.Н. Гладких <b>ИНФОРМАТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ВНЕШНИХ СТИГМ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ДИАГНОСТИКЕ КОСТНО-МЫШЕЧНЫХ И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ</b> .....	50
А.С. Калмыкова, Н.П. Пацева <b>СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА</b> .....	55
М.Е. Евсевьева, Е.А. Власянц, О.Н. Алейник <b>ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ИБС В АСПЕКТЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ</b> .....	58

Г.Н. Верещагина, О.В. Лисиченко <b>СЕРДЕЧНО СОСУДИСТЫЙ СИНДРОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА</b> .....	64
В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт, С.В. Гусев <b>ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СЕРДЦА: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА</b> .....	68
В.Г. Стуров, А.В. Чупрова, С.Я. Анмут, В.А. Плюшкин <b>НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ</b> .....	73
П.С. Филипенко, Т.Б. Кучмаева <b>ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЭКСПИРАТОРНОГО СТЕНОЗА ТРАХЕИ И ГЛАВНЫХ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> .....	80
А.В. Клеменов, В.Л. Мартынов, Н.С. Торгушина <b>ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ БАУГИНИЕВОЙ ЗАСЛОНКИ КАК ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> .....	83
Г.Н. Верещагина, Д.А. Махмудян <b>ПОЧКИ ПРИ СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> .....	87
А.В. Клеменов <b>СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ЮНОШЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА</b> .....	90
А.В. Готов, О.В. Плотникова, Е.А. Иванова, В.Г. Демченко <b>ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ МОЛОДЫХ ЛИЦ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> .....	94
Е.Г. Бакулина, В.В. Ежова, А.А. Воинцева, Н.Ю. Котельникова <b>КОСТНЫЕ ДИСПЛАЗИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОНТОГЕНЕЗА</b> .....	98
И.В. Доронин, С.В. Минаев, В.Ф. Доронин <b>СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ</b> .....	102
И.А. Викторова, Д.С. Киселёва, И.Г. Калицкая, Л.М. Кораблёва, С.Г. Суворова, М.Г. Носова <b>ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬ СУСТАВОВ: ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА</b> .....	105
И.А. Викторова, Е.Ю. Солдатова, И.Г. Калицкая, Л.М. Кораблева, С.Г. Суворова, Е.О. Грицай, Ж.К. Сулеева <b>ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ</b> .....	108
<b>Правила оформления статей</b> .....	113

**Уважаемые коллеги!**

Настоящий выпуск журнала целиком посвящен проблеме дисплазии соединительной ткани – клиническому, биохимическому, иммунологическому и патоморфологическому состоянию, объединяющему группу генетически гетерогенных системных наследственных висцеральных и костных аномалий, значение которых в формировании, особенностях течения и прогнозе при различных патологических состояниях только-только начинает по достоинству оцениваться клиницистами всех без исключения специальностей.

Первое научно-практическое исследование в виде кандидатской диссертации «Особенности внешнего дыхания и электро-механической активности миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения у детей и подростков при сколиотической болезни», в котором дисплазия соединительной ткани рассматривалась с позиций системной патологии, было выполнено в 1972 году в Ставрополе под руководством профессора Виктора Максимовича Яковлева, заложившего основу изучения проблемы в России и создавшего Сибирскую школу терапевтов (Омск, Новосибирск, Томск), которая в течение 30 лет изучала различные стороны данной патологии. Итогом изучения проблемы соединительнотканной дисплазии

в Сибирском регионе, на Северном Кавказе явились более 60 кандидатских и докторских диссертаций, более десятка монографий, в числе которых «Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани» (1994), «Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани» (2005), «Структурное и электрофизиологическое remodelирование левого желудочка при соединительнотканной дисплазии сердца» (2007). В Ставропольской медицинской академии проблема дисплазии соединительной ткани является одним из ведущих научных направлений, которое интенсивно разрабатывается кафедрами терапевтического, хирургического, стоматологического и педиатрического профиля.

В последнее десятилетие «география» интенсивного изучения дисплазии соединительной ткани значительно расширилась: Тверь, Нижний Новгород, Минск, Барнаул, Москва, Санкт-Петербург.

Результаты изучения этой проблемы, полученные в большинстве научных центров, представлены в настоящем выпуске.

Редколлегия журнала планирует и в будущем активно сотрудничать с исследователями и научными коллективами, разрабатывающими проблему дисплазии соединительной ткани во всех ее аспектах.

© В.М. Яковлев, 2008  
УДК 616 – 007.17

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: МНЕНИЕ КЛИНИЦИСТА

В.М. Яковлев

Ставропольская государственная медицинская академия

**В** последние десятилетия XX века события, характеризующие состояние данной проблемы отечественной медицины, развивались спонтанно по «местечковому» сценарию, что привело к хаосу и разобщенности познания дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как системных наследственных костных и висцеральных аномалий онтогенеза человека. Несмотря на многочисленные научные и клинические разработки по дисплазии соединительной ткани Омских, Московских, Новосибирских, С-Петербургских, Ставропольских и других ученых России, до сих пор не сложилась единая идеология проблемы, основанная на положениях клинической генетики и доказательной медицины.

Прошлый и настоящий этапы развития учения о дис-

плазии соединительной ткани не раскрывают в полной мере вероятностно-смысловую суть патогенеза как системного генетически детерминированного, прогрессирующего процесса, формирующего многообразие клинических проявлений. Кроме того, сегодня еще существует терминологическая, понятийная, диагностическая и классификационная несогласованность и неопределенность в оценке наследственных дисплазий соединительной ткани. К настоящему времени не определено место наследственной дисплазии соединительной ткани в пространстве классификационной медицины (МКБ-10).

Фактически ситуация сегодняшнего дня отражает эволюцию становления учения о наследственной дисплазии соединительной ткани. Поэтому обосновано и логично сложившуюся ситуацию анализировать

и характеризовать в целом, исходя от существующих научно-практических исследований – к пересмотру и переоценке накопленных знаний, опыта и самого научно-практического решения рассматриваемой проблемы.

Взгляд в прошлое свидетельствует, что основополагающая идея А.А. Богомольца [2] определила роль и значимость соединительной ткани в развитии и жизнедеятельности организма человека. Известно, что соединительная ткань функционирует как единое целое, патология одной структуры – волокнистой неизбежно приведет к дисрегуляции других компонентов, в частности, основного вещества и, вероятно, всей системы в целом с нарушением основных её функций – опорной, трофической, транспортной [4].

А.А. Алексеев [1] предлагает концептуальную модель системной (интегративной) медицины на основе «соединительнотканной теории биологии и медицины» с известным постулатом, что «соединительная ткань анатомически и функционально обеспечивает многоступенчатую интеграцию между всеми специализированными зонами организма». Однако данная модель несовершенства развития соединительной ткани и «обвального старения» автором не подтверждается молекулярно-генетическими, экспериментальными, морфологическими, клиническими и эпидемиологическими исследованиями и поэтому должна быть научно обоснована и доказана, а также пройти испытание опытом и временем.

Каталог наследственных заболеваний человека МакКьюсика (McKusick V.A., 2002) объединяет несколько десятков тысяч нозологических форм наследственной патологии, из них более 400 связаны с патологией соединительной ткани [7]. В первую очередь к ним относятся нарушения биосинтеза и деградации коллагена [6, 10]. Более слабо изучены дефекты биосинтеза эластина (установлены у пациентов как предварительно предполагалось с синдромом Марфана, а также в миксоматозно измененных створках клапанного аппарата сердца [12]). Нозологические формы, касающиеся изолированной патологии ретикулярных волокон, в настоящее время вовсе не известны. Генная патология основного вещества соединительной ткани (в основном гликозаминогликанов) представлена мукополисахаридозами. Генетические дефекты гликопротеинов (фибронектин) на современном этапе развития учения о наследственной дисплазии соединительной ткани выявлены при синдроме Элерса-Данлоса 10 типа [5, 10, 11]. При синдроме Марфана установлено нарушение биосинтеза белка фибриллина [9].

Т.И. Кадурина [3] в своих исследованиях, положив в основу достижения молекулярной генетики, использует термин «коллагенопатии». Суть термина близка к «наследственной дисплазии соединительной ткани», но в большей степени отражает генетически детерминированные дефекты коллагеновых структур и не характеризует в полной мере соединительнотканную аномалию развития в онто- и органогенезе.

Э.В. Земцовский (2007), включая в содержание понятия ДСТ врожденные аномалии развития, предлагает следующее определение: «генетически детерминированная и/или врожденная аномалия структуры и функции соединительной ткани различных органов и систем, характеризующаяся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением».

В номенклатуре болезней ВОЗ термин «наследственные коллагенопатии», так же как и «дисплазии соединительной ткани», не используется.

В современной науке определилось понимание того, что решение проблем интеграции и комплексности исследований возможно лишь в пространстве системного подхода изучаемого объекта. Системный подход как метод может быть использован для изучения и анализа развития и деятельности любых биологических и медицинских объектов.

В настоящее время патогенетический анализ, основанный на молекулярно-генетических, онтогенетических и тканевых доказательствах, провести не представляется возможным, так как сама проблема наследственной дифференцированной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани (висцеральной и костной) находится в стадии незавершенного изучения. Дисплазия соединительной ткани – генетически детерминированный системный процесс с прогрессивным течением, который определяет несовершенное формирование тканей, органов, объемов, полостей, т.е. симметрию и геометрию всего организма и его составляющих. Соединительнотканная дисплазия должна рассматриваться в пространстве системогенеза с позиций молекулярной генетики и структурного и функционального ремоделирования всех компонентов соединительной ткани, а также других тканей (мышечной, нервной, эндотелиальной) и их межтканевых и онтогенетических взаимосвязей и взаимодействий на клеточном, органном и системном уровне.

Существует другая сторона проблемы – несовершенная гармония развития, связанная с исследованием механизмов, законов и принципов самоорганизации структур, их взаимодействий и взаимосвязей, последовательно меняющихся функциональных отношений в процессе онтогенеза и генетически детерминированного аномального развития. Самоорганизующиеся тканевые системы (мышечная, соединительнотканная, нервная и эндотелиальная) обретают меру структурного оптимума, достигают адекватного её предназначению уровня разнообразия в строении и, соответственно, – функциональной эффективности и продуктивности.

К настоящему времени, молекулярно-генетические, биохимические и физиологические механизмы, обеспечивающие оптимальную межтканевую эволюцию, пока не выяснены.

Соединительнотканная дисплазия морфологически проявляется как висцеральными нарушениями формирования органов и тканей, так и скелетопатиями, связанными с генетически детерминированной модификацией развития рыхлой и твердой соединительной ткани, следствием которых являются различные по степени выраженности и локализации клинические фенотипические признаки и синдромы.

Аналитическая оценка научно-практических исследований, посвященных данной проблеме, позволяет провести структурирование идеологий, молекулярно-генетических знаний, патогенетических парадигм и фенотипических проявлений наследственной дисплазии соединительной ткани. Все исследования XX–XXI в. можно условно структурировать, систематизировать и определить основные научно-практические направления дальнейшего развития учения о наследственной соединительнотканной дисплазии в РФ.

1. Направление молекулярно-генетических основ патологии и расшифровки механизмов «дисгистиогенеза» в пространстве молекулярной биологии и генетики.

2. Патофизиологическое и биохимическое, изучающие вопросы нарушения метаболизма и функций при наследственной дисплазии соединительной ткани.

3. Биофизическое и электрофизиологическое направление.



4. Клиническое, патоморфологическое и иммуногенетическое, наиболее распространенные в РФ, изучающие патогенетические механизмы формирования основных синдромов и аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии.

5. Не поддающиеся стратификации, т.е. когда сложно или невозможно конкретно определить их принадлежность.

Реализация основных направлений познания наследственной дисплазии соединительной ткани в пространстве отечественной медицины возможна лишь при создании стабильно действующих организационных и научно-практических структур. Для этого необходимо.

1. Разработать идеологию системного изучения наследственной дисплазии соединительной ткани в научно-практической медицине РФ.

2. Унифицировать терминологию и понятие дисплазии соединительной ткани.

3. Создать клинико-генетическую классификацию дисплазии соединительной ткани и согласовать с МКБ-10, а также обратиться в ВОЗ с предложением о включении её в номенклатуру в виде отдельной рубрики Класса наследственной патологии.

4. Создать Российское общество, интернет-сайт и журнал «Наследственная дисплазия соединительной ткани».

5. Регулярно проводить симпозиумы и конференции по дисплазии соединительной ткани.

Предлагаемая концептуальная модель перспективной реализации научно-практической проблемы отражает собой поиск решения актуальной идеи, в частности, формирования единой идеологии, консолидации всех направлений, сложившихся к настоящему времени в РФ, структурирования и систематизации их, выработки единого вектора системного подхода в изучении аномалий развития тканей и органов, обусловленных наследственной дисплазией соединительной ткани.

## Литература

1. Алексеев, А.А. Системная медицина (От чего погибнет человечество?) / А.А. Алексеев, И.С. Ларионова, Н.А. Дудина. – М.: Эдиториал УРСС, 2000. – 568 с.
2. Богомолец, А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах / А.А. Богомолец. – М., 1928. – 228 с.
3. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии / Т.И. Кадурина. – СПб., 2000. – 271 с.
4. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
5. Шехонин, Б.В. Коллаген I, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных синдромом Элерса-Данлоса и cutis laxa / Б.В. Шехонин, А.Н. Семьякина, Х.М. Макеев [и др.] // Арх. патол. – 1988. – №12. – С. 41-48.
6. Ahmad, N.N. A second mutation in the type II procollagen gene (COL2a1) causing the Stickler syndrome (arthroophthalmology). Is also a premature termination codon / N.N. Ahmad, D.M. McDonald – McGinn, E.H. Zackal [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1993. – Vol.52. – P. 39-45.
7. Arneson, M.A. A new form of Elers-Danlos syndrome: fibronectin corrects defective platelet function / M.A. Arneson, D.E. Hammerschmidt, L.T. Furcht, R.A. King // JAMA. – 1980. – Vol. 244. – P. 144-147.
8. Beighton, P. Elers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steimann [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 77. – P. 31-37.
9. Kainulainen K. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome / K. Kainulainen, L. Pulkkinen, A. Savolainen [et al.] // J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 935-939.
10. McKusik, V.A. Mendelian inheritance in man / V.A. McKusik // The Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore, London, 1992.
11. Steimann, B. The Elers-Danlos syndrome. In: Royce P.M., Steimann B., eds. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects / B. Steimann, P.M. Royce, A. Superti-Furga // New York. – Wiley - Liss. – 1992. – P. 350-408.
12. Tamura, K. Abnormalities in elastic fibers and other connective tissue components of floppy mitral valve / K. Tamura, K. Fukunda, M. Ishizaki [et al.] // Amer. Heart. J. – 1995. – Vol.129. – P. 1149-1159.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: МНЕНИЕ КЛИНИЦИСТА

**В.М. ЯКОВЛЕВ**

В работе приведена аналитическая оценка современного состояния и перспективы развития проблемы соединительной ткани, на основе которых сформулированы основные положения мнения клинициста. Определены ведущие направления совершенствования и перспективы дальнейшего развития учения о наследственной дисплазии соединительной ткани. Предложена концептуальная модель научно-практических направлений развития данной проблемы в отечественной медицине.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, состояние проблемы, научные направления

## MODERN CONDITION AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF THE PROBLEM OF HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: OPINION OF THE CLINICAL PHYSICIAN

**YAKOVLEV V.M.**

The analytical estimation of a modern condition and prospect of development of connective tissue problem is resulted in the work. On the basis of them substantive provisions of opinion of the clinical physician are formulated. Leading directions of perfection and prospect of the further development of the doctrine about hereditary connective tissue dysplasia are determined. The conceptual model of scientific-practical directions of development of the given problem in domestic medicine is offered.

**Key words:** connective tissue dysplasia, a condition of a problem, scientific directions

© Э.В. Земцовский, 2008  
УДК 616–007.17–018.2

## НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ПОПЫТКА НОВОГО ОСМЫСЛЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ

Э.В. Земцовский  
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии  
им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург  
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая  
медицинская академия

**В** последние годы в нашей стране получило широкое распространение новое направление в изучении наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) [21]. Как пишут авторы этой концепции, в связи с тем, что «молекулярно-генетические исследования структуры коллагена находятся на инициальной стадии», целесообразно выделять группу «недифференцированных дисплазий соединительной ткани» (НДСТ). В.М. Яковлев предлагает следующее определение НДСТ:

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани это «генетически гетерогенная группа, которая чаще имеет признаки аутосомно-доминантного типа наследования без четких клинико-генеалогических критериев, с различным набором количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов, обусловленных степенью выраженности структурно-функциональных нарушений твердой и рыхлой соединительной ткани и осложнениями, формирующимися в процессе онтогенеза».

Авторы полагают, что основой диагностики НДСТ являются внешние и внутренние фенотипические признаки, а трудности диагностики связывают с отсутствием или слабым знанием фенотипических признаков и клинических проявлений НДСТ.

На основе изложенного подхода появилось множество исследований, показавших наличие у пациентов с признаками НДСТ определенных особенностей течения и прогноза патологии внутренних органов. Была обнаружена склонность этих пациентов к развитию аутоиммунных процессов, выявлены особенности ассоциированной с НДСТ патологии сердечно-сосудистой системы [23].

Убедительно продемонстрированы особенности течения легочной патологии на фоне НДСТ [11]. Выявлено влияние НДСТ на частоту и клинические проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта [2, 15]. Появились свидетельства того, что врожденная слабость соединительной ткани является фактором, осложняющим течение ИБС и инфаркта миокарда [7, 8, 17].

Накоплены убедительные факты, подтверждающие роль НДСТ в развитии и течении артериальной гипертензии [3, 13]. Были получены данные, свидетельствующие о роли факторов внешней среды и, в частности, дефицита некоторых микро- и макроэлементов (магний, цинк) в развитии НДСТ.

Все изложенное свидетельствует о несомненной перспективности развития клинического направления в изучении НДСТ. Вместе с тем нечеткая дефиниция и сложившаяся клиническая практика привели к возникновению ряда проблем, связанных с диагностикой и оценкой клинической значимости этой группы ННСТ.

**1. Приведенное выше определение дает простор для произвольного включения в группу НДСТ самых разных диспластических синдромов и фенотипов.**

Наиболее яркими примерами несовпадения между содержанием приведенного выше определения и реализацией его в клинической практике могут быть публикации, в которых обсуждается гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани [14], в то время как алгоритм диагностики такого синдрома как НДСТ отсутствует, гипермобильность суставов (ГМС) может быть проявлением ряда дифференцированных ДСТ, а при их отсутствии при условии артралгий должна рассматриваться как самостоятельный синдром (СГМС) [32]. Уместно заметить, что СГМС, как теперь стало известно, связан с мутацией гена тенаскина-Х [34]. Точно так же пролапс митрального клапана (ПМК) некоторые авторы рассматривают сегодня как одно из проявлений НДСТ [7]. В то же время известно, что ПМК может быть одним из проявлений ряда дифференцированных форм ДСТ – синдрома Марфана, синдрома Элерса-Данло и др., а в их отсутствии рассматривается как первичный ПМК. Сегодня выделено три самостоятельных генных локуса, ответственных за развитие первичного ПМК: MPV1 (OMIM: 157700, генный локус: 16p12.1-p11.2), MPV2 (OMIM: 607829, генный локус: 11p15.4), MPV3 (OMIM: 610840, генный локус: 13q31.3-q32.1).

К группе НДСТ относят также MASS-фенотип, за-



нимающий самостоятельную позицию в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Национального Центра США по вопросам биотехнологической информации (MASS синдром; OMIM: 604308, генный локус: 15q21.1).

**2. Получил широкое распространение подход, согласно которому для диагностики НДСТ достаточно выявления нескольких внешних фенотипических признаков или малых аномалий развития (МАР). Не учитывается диагностический вес признака, что неизбежно приводит к гипердиагностике дисплазии у одних пациентов и ошибкам пропуска у других. «Порог стигматизации» для диагностики НДСТ остается не согласованным.**

Некоторые авторы полагают, что порогом стигматизации для решения вопроса об отсутствии или наличии НДСТ следует считать наличие трех внешних маркеров дисплазии [9]. Другие предлагают обозначить порог в четыре внешних признака для женщин, и пять для мужчин [7]. В.А. Таболин и Н.П. Шабалов (1984) считают (и мы ранее разделяли эту точку зрения) [4], что пороговым для диагностики НДСТ является наличие шести и более внешних признаков. Высказывается также мнение, что для диагностики НДСТ необходимо 6-8 признаков дисплазии (Кадурина Т.И. и Горбунова В.Н., 2007). Нельзя не отметить, что такая нечеткость порога стигматизации создает дополнительные трудности для диагностики НДСТ и делает невозможным сопоставление результатов исследований, полученных разными авторами.

При этом остается не согласованным перечень используемых признаков. Понятно, что при использовании 16 признаков, включенных в перечень М. Glesby [29], вероятность набрать число признаков необходимых для достижения порога стигматизации будет существенно ниже, чем при использовании 37 внешних признаков, перечисленных в монографии В.М.Яковлева и Г.И. Нечаевой [19] или 43 признаков, включенных в диагностический перечень Г.И. Нечаевой и И.А.Викторовой [12].

Еще более возрастает опасность гипердиагностики НДСТ при использовании помимо внешних признаков висцеральных (внутренних) маркеров дисплазии и малых аномалий развития (МАР). Уместно подчеркнуть, что к внутренним признакам относят не только те малые аномалии сердца (МАС), которые имеют несомненное диагностическое значение (пролапс митрального клапана и расширение корня аорты), но и такие МАС как ложные хорды и аномальные трабекулы, диагностическая ценность которых не столь очевидна. Не решен вопрос и о диагностической значимости таких внутренних маркеров дисплазии, как птоз внутренних органов, деформации желчного пузыря и многих других отклонений, выявляемых при УЗИ исследовании органов брюшной полости и почек.

По существу формальный количественный подход уравнивает между собой все признаки и приводит к чрезвычайной пестроте клинической картины НДСТ и попаданию в одну и ту же группу как вполне благополучных пациентов с повышенной диспластической стигматизацией, так и пациентов с выраженной наследственной патологией соединительной ткани.

**Согласно другому диагностическому подходу, активно разрабатываемому авторами концепции о НДСТ, необходимо учитывать диагностическую значимость отдельных внешних и висцеральных фенотипических признаков, а также биохимических признаков дисплазии, определив диагностический вес этих признаков (в баллах) с использованием процедуры последовательного анализа по Вайльду [12, 19].**

При всей внешней привлекательности предлагаемый подход имеет ряд недостатков:

- все внешние маркеры ДСТ рассматриваются в одном ряду, так что такие «большие признаки» ряда моногенных ННСТ, как повышенная растяжимость кожи, атрофические стрии, гипермобильность суставов оказываются менее значимыми, чем МАР и такие широко распространенные и обладающие низкой специфичностью фены, как плоскостопие и сколиотическая деформация позвоночника;

- в ряду внутренних признаков дисморфогенеза соединительной ткани недостает многих висцеральных проявлений ДСТ (изменения формы желчного пузыря, дисплазия почек и малые аномалии сердца). Последние, к примеру, множественные ложные хорды и аномальные трабекулы, асимметрия створок аортального клапана и малая аневризма межпредсердной перегородки, как сегодня показано, тесно связаны с системным дефектом соединительной ткани;

- такие редко встречающиеся, но, безусловно, обладающие высокой специфичностью висцеральные маркеры дисплазии, как дилатация корня аорты и легочной артерии получают низкие диагностические коэффициенты;

- в ряд висцеральных признаков НДСТ не должен включаться ПМК, поскольку он, как мы отмечали выше, рассматривается либо как проявление одного из моногенных НРСТ, либо является самостоятельным первичным генетически детерминированным заболеванием. К тому же до настоящего времени не разработана балльная оценка, позволяющая учесть роль выраженной митральной регургитации и миксоматоза створок.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что принятые подходы к диагностике НДСТ имеют целый ряд недостатков. Не используется общепринятое в международной практике деление признаков дисплазии на «большие» и «малые» [25, 28]. До настоящего времени отсутствует согласованный перечень диагностических признаков НДСТ, нет общепринятого алгоритма диагностики, что приводит к попаданию в одну группу разных по клиническим проявлениям пациентов – от лиц с повышенной диспластической стигматизацией, вероятно наиболее близких к варианту нормы, до больных с выраженной наследственной патологией соединительной ткани. В результате, несмотря на очевидную клиническую значимость развиваемого в нашей стране подхода к изучению НРСТ, возникают серьезные трудности в трактовке полученных результатов и сопоставлении данных различных авторов.

За прошедшие годы так и не удалось согласовать перечень диагностически значимых внешних фенотипических признаков, разработать алгоритмы диагностики НДСТ и достичь единого понимания проблемы. Концепция НДСТ остается не признанной за рубежом, не представлена в МКБ X пересмотра, а ее использование в существующем виде приводит к гипердиагностике наследственной патологии соединительной ткани в целом и наследственных аномалий развития соединительной ткани сердца, в частности.

Дальнейшее развитие этого направления, с нашей точки зрения, возможно лишь при условии разработки согласованных подходов к диагностике «малых форм» дисплазии соединительной ткани и исключения из группы НДСТ уже известных синдромов и фенотипов.

**Целью** настоящей работы явилась попытка нового осмысления концепции НДСТ на основе систематизации внешних и внутренних маркеров ДСТ и поиск путей фенотипической и клинической диагностики наиболее распространенных синдромов и фенотипов.

### Внешние признаки ДСТ

Сегодня известно более сотни стигм дизэмбриогенеза (фенов дисплазии соединительной ткани), которые могут быть условно разделены на три группы – внешние феновы, висцеральные феновы и малые аномалии развития (МАР). По сложившейся традиции процесс диагностики ННСТ идет от поиска внешних фенотипических признаков к инструментальному исследованию с целью поиска висцеральных феновов с последующим переходом к специальным гистохимическим и генетическим исследованиям для уточнения характера ННСТ.

Отдавая дань этой традиции, рассмотрим сначала внешние феновы ДСТ. Чтобы упорядочить все множество внешних феновов следует рассмотреть их в свете диагностической ценности в распознавании наиболее изученных моногенных ННСТ. Речь идет прежде всего о синдромах Марфана и Элерса-Данло и гипермобильности суставов (ГМС), принципы клинической диагностики которых изложены в известных международных рекомендациях: (Гентские критерии диагностики синдрома Марфана (Ghent criteria) [28], Вилльфраншские критерии диагностики синдрома Элерса-Данло (Villefranche criteria) [25], Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов с последующей их ревизией, проведенной R. Grahame [30]. Проведенный нами анализ используемых сегодня диагностических подходов свидетельствует о том, что все они основаны на анализе трех групп внешних феновов, которые условно можно обозначить как: костные (К), кожные (Кж) и суставные (С) [5].

Несмотря на трудности в распознавании ННСТ, возникающие из-за неизбежного сходства симптоматики различных наследственных синдромов, которые зачастую имеют общие фенотипические и клинические проявления, в большинстве случаев удается выявить преобладание той или иной группы внешних феновов и продолжить диагностический поиск в нужном направлении.

К примеру, костные признаки дисплазии особенно ярко проявляются при синдроме Марфана (СМ) и близких к нему ННСТ, изменения со стороны кожи наиболее характерны для классического и сосудистого типов синдрома Элерса-Данло (СЭД), а гипермобильность суставов, хотя и обладает наиболее низкой специфичностью в распознавании ННСТ, при отсутствии критериев диагностики СМ и СЭД дает основание для диагностики доброкачественной ГМС (дГМС) или синдрома ГМС (СГМС) [32]. Уместно подчеркнуть, что термины «синдром ГМС» и гипермобильный тип СЭД сегодня рассматриваются как синонимы [30].

Наряду с делением внешних феновов на три выше названные группы в упомянутых международных рекомендациях, как мы уже отмечали, используется понятие «больших» и «малых» критериев. К примеру, свидетельством патологических изменений костной системы при СМ является наличие четырех из восьми больших костно-скелетных признаков. Точно так же диагностика основных типов синдрома Элерса-Данло основана на выделении больших и малых критериев.

Проблема заключается в том, что названные выше моногенные ННСТ, для диагностики которых необходим набор определенных критериев, встречаются достаточно редко. Намного чаще практический врач сталкивается с пациентами, имеющими неполный набор диагностических критериев, т.н. марфаноподобный и элерсподобный фенотипы (МПФ и ЭПФ соответственно). Однако алгоритмы диагностики таких фенотипов остаются не разработанными. Вместе с тем, как мы отмечали, опыт указывает на несомненную клиничес-

кую значимость этих «малых» нарушений структуры и функции соединительной ткани.

Суть нашего предложения заключается в том, чтобы для диагностики широко распространенных диспластических синдромов и фенотипов использовать принципы, положенные в основу диагностики моногенных ННСТ. При этом следует использовать как «ослабленные» большие (исключаются требования о степени выраженности сколиоза, деформации грудной клетки), так и малые диагностические критерии. Ниже мы приводим основные фенотипические признаки, представленные в трех группах.

### Костные

1. Размах рук/рост > 1,03 и/или соотношение верхней и нижней части туловища < 0,89
2. Отношение длины стопы к росту > 15% или длины кисти к росту > 11%
3. Симптом большого пальца и/или симптом запястья
4. Сколиотическая деформация позвоночника (до 20град)\* и/или спондилолистез
5. Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК)
6. Килевидная деформация грудной клетки (КДГК)
7. Арковидное небо с неправильным ростом зубов
8. Деформации черепа

### Кожные

1. Повышенная растяжимость кожи (от 3,0 см)
2. Тонкая, легко ранимая кожа
3. Бархатистая кожа
4. Подкожные псевдоопухоли и сферические образования
5. Атрофические стрии (не связанные с ожирением и беременностью)
6. Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи
7. Мышечная гипотония и/или гипотрофия
8. Гематомы при незначительных ударах

### Суставные

1. Гипермобильность (4 балла по Beighton'у или 1-2 балла при возрасте более 50 лет)
2. Дисплазия тазобедренных суставов
3. Частые вывихи/подвывихи
4. Артралгия (без уточнения длительности болей и числа суставов)
5. Разрывы сухожилий
6. Воспаление суставов и околосуставных тканей (эпикондилит, тендосиновит, бурсит)
7. Спондилез, спондилолистез, сколиотическая деформация позвоночника (до 20град.)\*
8. Плоскостопие

\* Сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие могут рассматриваться как проявление костных изменений и в то же время могут свидетельствовать о суставной гипермобильности.

### Висцеральные маркеры ДСТ

Висцеральные («внутренние») признаки дисплазии мы предлагаем разделять по их органной локализации: **глазные, сердечно-сосудистые, легочные, органы брюшной полости и почек, нервная система.** Используя данные ЭхоКГ и УЗИ обследования, заключения специалистов (офтальмолог, невролог) и результаты функционально-диагностического обследования системы внешнего дыхания, можно выявить множество признаков дисплазии со стороны внутренних органов, а также со стороны нервной и зрительной систем.

Следует различать также две группы висцеральных стигм ДСТ. **Первая** характеризует слабость связочного аппарата (спланхноптозы) и по существу близка

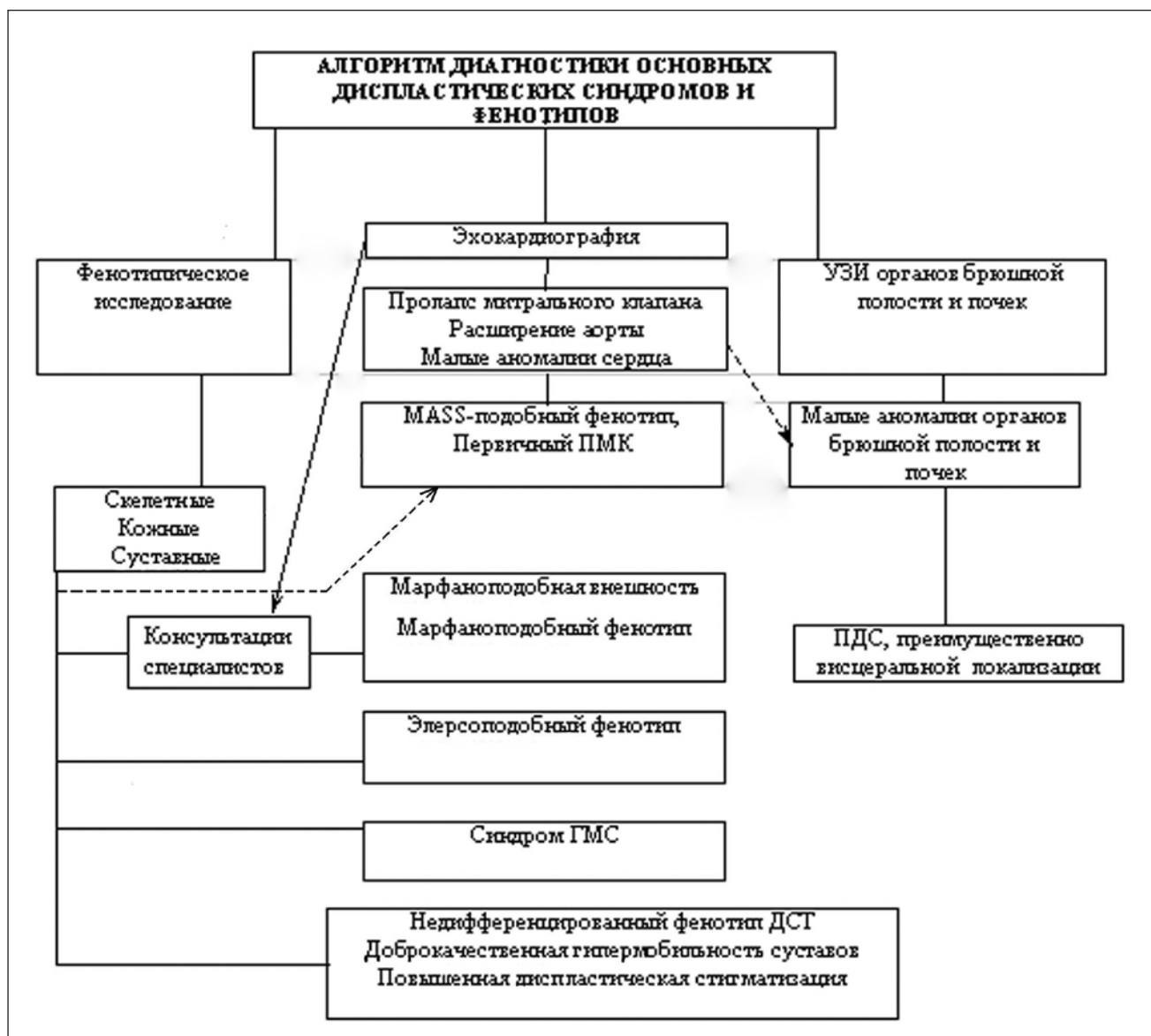


Рис. Алгоритм диагностики основных диспластических синдромов и фенотипов.

к фенам, указывающим на слабость связочного аппарата. **Вторая** группа висцеральных признаков отражает аномалии формирования соединительнотканного каркаса сердца и других внутренних органов (малые аномалии сердца, изменения формы желчного пузыря, раздвоение чашечно-лоханочного аппарата почек и др.).

Все висцеральные признаки могут встречаться при самых различных ННСТ, однако каждый из них обладает различной чувствительностью и специфичностью. Наиболее низкой специфичностью обладают такие висцеральные фены как птозы внутренних органов, ложная хорда левого желудочка и аномальная трабекула левого желудочка. Наибольшее диагностическое значение имеют такие МАС, как ПМК, расширение аорты и (или) легочной артерии. Эти «малые» аномалии могут иметь самостоятельное диагностическое значение и формируют такие самостоятельные ННСТ, как первичный ПМК, МАСС-подобный фенотип. Необходимо также напомнить, что существует довольно обширный круг лиц, имеющих весьма скудные внешние проявления дисплазии, но множество висцеральных призна-

ков слабости соединительной ткани [5]. Если речь не идет о таких диагностически значимых МАС как ПМК, мы считаем целесообразным говорить о повышенной, преимущественно висцеральной диспластической стигматизации (ПДСв).

Следует подчеркнуть, что сложившаяся традиция диагностики диспластических синдромов и фенотипов, согласно которой обследование идет от выявления внешних фенов к поиску висцеральных аномалий и далее к лабораторной и молекулярно-генетической диагностике, чревато ошибками пропуска и требует пересмотра. По всей видимости, для получения ясной популяционной картины распространенности отдельных синдромов и фенотипов следует проводить обязательное комплексное обследование, включающее в себя не только фенотипическое, но и ЭхоКГ и ультразвуковое обследование органов брюшной полости и почек.

**Малые аномалии развития**

Сегодня известно множество МАР, которые нередко сопутствуют тем или иным диспластическим синдромам и фенотипам. В.М. Яковлев и Г.И. Нечаева

[19] приводят перечень из 25 МАР. Все они не имеют самостоятельного диагностического значения и могут использоваться в качестве вспомогательных признаков, указывающих на выраженность и распространенность системного дефекта соединительной ткани.

#### Основные диспластические синдромы и фенотипы

Исходя из вышеизложенных данных о многообразии ННСТ, попадающих в группу так называемой НДСТ, необходимости группировки внешних и висцеральных признаков, характеризующих дисплазии, можно утверждать, что НДСТ в сегодняшнем понимании термина это разнородная группа весьма распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Ниже приведен перечень основных синдромов и фенотипов, оказывающихся внутри группы НДСТ, который мы расположили в порядке убывания их диагностической значимости.

#### Основные диспластические синдромы и фенотипы

1. MASS – фенотип
2. Первичный (изолированный) ПМК
3. Марфаноидная внешность (МВ)
4. Марфаноподобный фенотип
5. Элерсоподобный фенотип (классический или сосудистый)
6. Элерсоподобный гипермобильный фенотип (синдром гипермобильности суставов-СГМС)
7. Доброкачественная гипермобильность суставов (дГМС)
8. Недифференцированная ДСТ (классифицируемый фенотип ДСТ)
9. Повышенная диспластическая стигматизация (ПДС)
10. Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественно висцеральными проявлениями (ПДСв)

Для диагностики вышеназванных диспластических синдромов и фенотипов с нашей точки зрения следует сохранить принципы, положенные в основу диагностики моногенных НРСТ. Для диагностики марфаноподобного фенотипа мы полагаем достаточным подобно алгоритму, использованному в Гентских критериях, считать **вовлечением костно-скелетной системы** случаи, когда выявляется не менее четырех из перечисленных восьми внешних фенотипов из группы КС фенотипов.

Что касается оценки **вовлечения кожи**, то с нашей точки зрения, логично опираясь на подходы, использованные в Вильфраншских критериях, говорить о вовлечении фенотипов из группы КМ при наличии как минимум двух критериев, связанных с изменениями кожи.

Говоря о **вовлечении суставной системы**, мы предлагаем тот же диагностический порог, который используется в Брайтонских критериях, ревидированных позднее R. Grahame [30], - четыре из перечисленных восьми малых фенотипов. Вместе с тем мы полностью разделяем точку зрения R. Grahame, который считает важным отличать элерсоподобный гипермобильный фенотип (сочетание ГМС и артралгии) от дГМС, которая не сопровождается клинической симптоматикой.

Суммируя вышеизложенное, мы предлагаем следующий алгоритм диагностики наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов (рис.).

Как видно из представленного рисунка, для наиболее полного выявления диспластических синдромов и фенотипов необходимо использовать не только фенотипическое обследование, но и ЭхоКГ, и ультразвуково-

вое исследование органов брюшной полости и почек. Использование ЭхоКГ необходимо для выявления MASS-подобного фенотипа и первичного ПМК. УЗИ органов брюшной полости и почек позволяет оценить степень вовлеченности висцеральных органов в диспластический процесс и диагностировать ПДС преимущественно висцеральной локализации.

Специального рассмотрения требует вопрос о подходах к оценке внешних признаков ДСТ. Наличие признаков вовлечения кожи у лиц, не имеющих марфаноидной внешности (МВ), дает основание думать о элерсоподобном фенотипе. Выявление МВ само по себе не является патогномичным для диагностики марфаноподобного фенотипа. Для диагностики последнего необходимо, чтобы помимо МВ имелись признаки вовлечения как минимум еще двух систем (кроме костной). Самой низкой специфичностью обладает группа суставных признаков. Это значит, что вовлечение суставов может иметь место при любом из перечисленных фенотипов и лишь при отсутствии достаточного числа костных и кожных фенотипов следует думать о дГМС или СГМС.

Мы отдаем себе отчет в условности изложенного выше подхода поскольку взаимное наложение внешних признаков дисплазии при различных диспластических синдромах и фенотипах делает дифференциальный диагноз между ними крайне затруднительным. Вместе с тем, как показывает практика, в большинстве случаев все же удается определить тот или иной диспластический фенотип.

Таким образом, мы предлагаем выделять десять диспластических синдромов и фенотипов, из которых семь можно обозначить как марфано- и элерсоподобные и объединить в группу классифицируемых фенотипов (КФ), а три последних не удастся классифицировать – неклассифицируемые фенотипы (НКФ). Последние можно с полным основанием отнести к НДСТ и высказать предположение, что именно они имеют наименьшую клиническую значимость и реже других диспластических фенотипов сопровождаются нарушениями структуры и функции соединительной ткани различных органов и систем. Впрочем, высказанное предположение нуждается в клинической проверке.

В заключение следует подчеркнуть необходимость соблюдения определенных условий при диагностике выше перечисленных синдромов и фенотипов. Само собой разумеется, что возможность их диагностики исключена при наличии признаков, свидетельствующих об одном из дифференцированных моногенных НРСТ.

Диспластические синдромы и фенотипы соотносятся между собой следующим образом: наличие критериев MASS-фенотипа исключает диагноз «первичный ПМК» или «марфаноидная внешность», точно так же диагноз «первичный ПМК» исключает возможность постановки любого диагноза из группы диспластических синдромов, частично совпадающих по клиническим проявлениям с синдромом Марфана.

Диагностика какого-либо из диспластических синдромов, частично совпадающих по клиническим проявлениям с синдромом Марфана, исключает возможность постановки диагноза «марфаноподобный фенотип».

Диагнозы «марфаноподобный» или «элерсоподобный» фенотип исключают возможность одновременной постановки диагноза «**неклассифицируемый фенотип**». Само собой разумеется, что «повышенная диспластическая стигматизация» занимает последнее место в иерархии диагностических заключений, а



оценка ее клинической значимости требует проведения специальных исследований.

Результаты, проведенных нами предварительных исследований по оценке частоты выявления различных диспластических фенотипов показали, что примерно в 20% случаев при фенотипическом и ЭхоКГ обследовании практически здоровых лиц молодого возраста удалось выделить один из классифицируемых диспластических синдромов и фенотипов. Еще у такого же числа обследованных имел место НКФ, (6 и более внешних фенотипов ДСТ). Примерно у 10% выявлялась доброкачественная ГМС. Такие пациенты обычно имеют спортивный анамнез, не предъявляют жалоб на артралгии и привычные вывихи/подвывихи суставов и должны относиться к группе практически здоровых лиц.

Для анализа клинической значимости предлагаемого подхода к диагностике диспластических фенотипов нами было проведено сопоставление частоты предъявляемых жалоб, клинических проявлений вегетативной дисфункции, среднего количества малых аномалий сердца в различных группах обследованных.

Анализ показал, что по среднему количеству жалоб и числу выявленных малых аномалий сердца группа лиц с КФ занимает лидирующее место. В то же время лица с повышенной диспластической стигматизацией очень близки по частоте жалоб и числу выявляемых МАС к группе контроля. Анализ эхокардиографических данных в группе лиц с классифицируемыми фенотипами показывает, что у них практически всегда выявляются признаки вовлечения соединительнотканного каркаса сердца, а среднее количество выявленных МАС составило 5,8(!)

Приведенные выше данные о распространенности и клинической значимости диспластических фенотипов, на наш взгляд, достаточно убедительны и свидетельствуют о целесообразности и перспективности предлагаемого подхода к диагностике и оценке клинической значимости наследственных расстройств соединительной ткани. Вместе с тем мы отдаем себе отчет в том, что только по мере накопления практического опыта в использовании предлагаемых алгоритмов можно будет уточнить перечень диагностических признаков и критерии диагностики отдельных синдромов и фенотипов.

В заключение следует подчеркнуть, что дальнейший прогресс в изучении роли НРСТ в развитии и формировании патологии внутренних органов, анализе особенностей клинического течения и прогноза терапевтических заболеваний, ассоциированных с ДСТ, связан с анализом распространенности отдельных диспластических синдромов и фенотипов. Сегодня же под «недифференцированными (неклассифицируемыми) дисплазиями соединительной ткани» следует понимать **нарушения структуры и функции соединительной ткани, по своим фенотипическим и клиническим проявлениям не укладывающиеся в уже известные моногенные НРСТ и иные диспластические синдромы и фенотипы.**

#### Литература

1. Белозеров, Ю.М. Проплап митрального клапана у детей / Ю.М. Белозеров, С.Ф. Гнусаев. – М.: Мартис, 1995. – 120 с.
2. Беляева, Е.Л. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Е.Л. Беляева, Э.В. Земцовский // Гастроэнто-

- рология Санкт-Петербурга. – 2005. – № 1. – С. 28.
3. Верещагина, Г.Н. Дисплазия соединительной ткани и формирование артериальной гипертензии / Г.Н. Верещагина, М.А. Висковатых, Д.А. Махмудян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №4 (прил.2). – С. 86.
4. Земцовский, Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э.В. Земцовский. – СПб: «Политекс», 2000. – 115 с.
5. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб: «Ольга», – 2007. – 80 с.
6. Клеменов, А.В. Первичный пролапс митрального клапана / А.В. Клеменов. – Нижний Новгород, 2002. – 42 с.
7. Клеменов, А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.
8. Лобанов, М.Ю. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС / М.Ю. Лобанов, К.У. Давтян, Э.В. Земцовский // Тез. VII Всерос. конф. «Современные возможности холтеровского мониторирования», «Вестник аритмологии». – СПб. – 2006. – С. 79-80.
9. Мартынов, А.И. // Синдром дисплазии соединительной ткани сердца / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова, О.О. Мельник // Международный мед. журнал. – 1998. – № 1. – С. 17-22.
10. Нечаева, Г.И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.Ю. Калинина // Семейный врач. – 2003. – №3. – С. 34-36.
11. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк, М.В. Вершинина // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 116-120.
12. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения больного / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. – Омск: Изд-во «Типография БЛАНКОМ», 2007. – 188 с.
13. Перекальская, М.А. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани / М.А. Перекальская, Л.И. Макарова, Г.Н. Верещагина // Клин. мед. – 2002. – №4. – С. 48-51.
14. Пономаренко, Ю.В. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Пономаренко // Казанский медицинский журнал. – 2007. – №5. – С. 15-17.
15. Рудой, А.С. Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной области у лиц молодого возраста с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани: Автореферат дис.... канд. мед. наук / А.С. Рудой. – СПб, 2005. – 24 с.
16. Сторожаков, Г.И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Серд. недостат. – 2001. – Т.2, №6. – С. 287-290.
17. Форстер, О.В. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? / О.В. Форстер, Ю.Г. Шварц // Вестник аритмологии. – 2003. – №33. – С. 18-21.
18. Яковлев, В.М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев // Тез. симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3-5.
19. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск: Изд. Омской государственной мед. академии, 1994. – 217 с.
20. Яковлев, В.М. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. Омск: Изд-во ОГМА, 2002. – С. 3-10.
21. Яковлев, В.М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В.М. Яков-



- лев, Р.С. Карпов, Ю.Б. Белан. – Омск: Изд-во «Агентство курьер», 2001. – 160 с.
22. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Шевцова. – Томск: Изд-во «Сибирский издательский дом», 2004. – 144 с.
  23. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода. - Ставрополь, 2005. – 234 с.
  24. Beighton, P. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 / P. Beighton, A. De Paepe, D. Danks [et al.] // Am. J. Med. Gen. - 1988. – Vol. 29. – P. 581-594.
  25. Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann, P. Tsigouras, R.J. Wenstrup // Am. J. Med. Gen. – 1998. – Vol. 77(1). – P. 31-37.
  26. Bonow, R.O. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease / R.O. Bonow [et al.] // Circulation. – 2006. №1. -P. 148.
  27. Boudoulas, H. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation / H. Boudoulas, C.F. Wooley. – Futura Publishing Company NY. - 2000. – 753 p.
  28. De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe, R.B. Devereux, H.C. Deitz [et al.] // Am. J. Med. Gen. – 1996. – Vol. 62. – P. 417-426.
  29. Glesby, M.I. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue / M.I. Glesby // JAMA. - 1989. - Vol. 262. - P. 523-528.
  30. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // J. Rheum. – 2000. – Vol. 27 (7). P. 1777-1779.
  31. Keer, R. Hypermobility syndrome Recognition and management for physiotherapists / R. Keer, R. Grahame // Harley Street. - 2003. - P. 234.
  32. Malfait, F. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait, A.J. Hakim, A. De Paepe, R. Grahame // Rheumatology. – 2006 Vol. 45. – P. 502-507.
  33. Roman, M.J. Two dimensional aortic root dilatations in normal children and adults / M.J. Roman, R.B. Devereux, R. Kramer-Fox, J. O'Ranghlin // Am. J. Cardiol. - 1989(a). – Vol. 64. - P. 507-512.
  34. Zweers, M.C. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathologic physiologic Role of Tenascin-X Gene Defects / M.C. Zweers, A.J. Hakim, R. Grahame [et al.] // Amer. Coll. Rheum. – 2004. - Vol. 50. - № 99. – P. 2742-2749.

### НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ПОПЫТКА НОВОГО ОСМЫСЛЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ

Э.В. ЗЕМЦОВСКИЙ

В статье дан критический анализ современных подходов к диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Проведено новое осмысление концепции НДСТ на основе систематизации внешних и внутренних маркеров дисплазии, предложены пути фенотипической и клинической диагностики наиболее распространенных синдромов и фенотипов.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностика, концепция

### NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA. ATTEMPT OF NEW JUDGEMENT OF THE CONCEPT

ZEMTSOVSKY E.V.

The critical analysis of modern approaches to diagnostics of nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD) is given in the article. The new judgement of the NCTD concept is carried out on the basis of systematization of external and internal markers of dysplasia; the ways of phenotypical and clinical diagnostics of the most widespread syndromes and phenotypes are offered.

**Key words:** nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD), diagnostics, the concept

© Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова, 2008  
УДК 616–007.17–018.2:616–053.2/5

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Т.И. Кадурина<sup>1</sup>, Л.Н. Аббакумова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

**В** последнее десятилетие наблюдается отчётливое увеличение больных, у которых выявляются клинические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Не вызывает сомнения, что данная патология является междисциплинарной проблемой, охватывающей интересы педиатров, ревматологов, кардиологов, ортопедов, гастроэнтерологов, неврологов, клинических генетиков и многих других специалистов.

Обращает на себя внимание существующий пробел между научными достижениями в изучении строения, функций клеточного и межклеточного вещества соединительной ткани, молекулярной генетики и множеством нерешённых практических вопросов. Так, на сегодня по-прежнему отсутствуют единая терминология, классификация, общепринятые критерии диагностики, а также оценки степени тяжести соединительнотканых дисплазий.

ДСТ делят на две группы: дифференцированные (синонимы: наследственные болезни соединительной ткани, наследственные, синдромальные ДСТ) и недифференцированные [3, 4, 7, 12].

Суммарная частота наследственных ДСТ составляет доли процента, в то время как недифференцированные ДСТ имеют гораздо более широкое распространение, достигая в некоторых популяциях от 10% до 30%. Очевидно, что в своей практической деятельности врачи чаще сталкиваются именно с этой патологией.

Наследственные ДСТ – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и распада белков внеклеточного матрикса, а также белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани [6].

Недифференцированные ДСТ диагностируются тогда, когда выявляемые у пациента фенотипические признаки не укладываются ни в одно из известных на сегодня наследственных заболеваний соединительной ткани.

По-нашему мнению, недифференцированные ДСТ — это генетически гетерогенная группа заболеваний мультифакториальной природы с прогрессивным течением, в основе которой лежат нарушения синтеза, распада или морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса, возникающие у лиц с определённой генети-

ческой предрасположенностью в периоде раннего эмбриогенеза или постнатально под действием неблагоприятных факторов внешней среды. Полиорганный и полисистемный характер поражения обусловлены, с одной стороны, “вездесущностью” соединительной ткани, а, с другой – тем обстоятельством, что тератогенный терминационный период, то есть предельно допустимые сроки, когда воздействие неблагоприятного фактора способно вызвать нарушение нормального морфогенеза, для многих органов и систем человека примерно одинаков.

В ряде случаев набор фенотипических признаков у пациентов этой группы напоминает то или другое наследственное заболевание соединительной ткани, что следует расценивать как его фенкопию.

Чаще всего недифференцированная ДСТ проявляется тремя основными фенотипами: марфаноидным, элерсоподобным и неклассифицированным, что, по нашему мнению, следует отражать в формулировке диагноза.

Недифференцированная ДСТ с марфаноидным фенотипом характеризуется скелетными аномалиями (долихостеномелия, тенденция к арахнодактилии, различные деформации грудной клетки, позвоночника и др.), малыми аномалиями сердца и сосудов, нарушением органа зрения (миопия, мегалокорнея, голубоватые склеры, ангиопатия сетчатки) и др.

При недифференцированной ДСТ с элерсоподобным фенотипом у больных выявляется тенденция к гиперрастяжимости кожи (до 2-3 см), разной степени выраженности гипермобильность суставов, голубоватые склеры и другие признаки соединительнотканной дисплазии.

Когда клиническая симптоматика, выявляемая у больного, не укладывается ни в один из указанных выше фенотипов, следует использовать термин недифференцированная ДСТ с неклассифицированным фенотипом.

На основании многолетнего практического опыта и результатов собственных исследований считаем, что постановка данного диагноза правомочна при: (1) выявлении у больного 6-8 и более клинико-инструментальных признаков соединительнотканной дисплазии; (2) вовлечении в патологический процесс не менее 2-3

**Значимость клинических маркеров в оценке степени тяжести  
дисплазии соединительной ткани**

№ п/п	Анализируемый показатель	Баллы
I	Физическое развитие/конституциональный тип	
	1. Индекс Кетле II* – до 25 перцентиля	2
	Индекс Кетле II – от 25 до 10 перцентиля	3
	Индекс Кетле II – от 10 до 3 перцентиля	4
	2. Астенический тип конституции	2
II	Кожа, волосы, ногти, ушные раковины, роговица, мышцы	
	1. Кожа бархатистая, нежная	2
	2. Кожа тонкая*	3
	3. Кожа гиперэластичная:	
	• лёгкая степень	3
	• умеренная степень	4
	• выраженная степень	6
	4. Келоидные рубцы:	
	• единичные	2
	• множественные	4
	5. Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	4
	6. Атрофические стрии в нижнегрудном или поясничном отделе позвоночника	6
	7. Симптом «папиросной бумаги»:	
	• мелкие участки	3
	• крупные участки	6
	8. Петехии/экхимозы/носовые кровотечения	3
	9. Голубоватые/голубые склеры*	2
	10. Волосы (тонкие/ломкие/участки алопеции)	2
	11. Ногти (мягкие/ломкие/расслаивающиеся)	2
	12. Ушные раковины (мягкие/сворачиваются в трубочку)	3
	13. Миотонический синдром	3
	14. Диастаз прямых мышц живота	3
	15. Грыжи/опущение органов/послеоперационные грыжи	4
III	Челюстно-лицевая область	
	1. Узкий лицевой скелет*	2
	2. Сужение челюстей	2
	3. Хруст, подвывихи височно-нижнечелюстного сустава	4
	4. Готическое/высокое нёбо	3
	5. Большие размеры/аномалия прорезывания зубов	3
	6. Нарушение прикуса	2
	7. Некариозное поражение эмали /гипоплазия/ эрозия/ клиновидные дефекты	3
	8. Пародонтит	3
	9. Карнес зубов	2
IV	Костно-суставная система	
	1. Долихостеномелия	4
	2. Гипермобильность суставов:	
	• умеренная	3
	• выраженная	6
	3. Арахнодактилия	6
	4. Сколиоз*:	
	I степени	3
	II степени	4
	III степени	6
	5. Патологический кифоз грудного отдела позвоночника	4
	6. Патологический лордоз поясничного отдела позвоночника	2
	7. Асимметрия стояния лопаток, «вялая осанка»	2
	8. Плоская спина*	2
	9. Боли в области позвоночника	4
	10. Асимметрия костей таза	2
	11. Воронкообразная деформация грудной клетки:	
	I степени	3
	II степени	4
	III степени	6
	12. Килевидная деформация грудной клетки	6
	13. Плоскостопие: поперечное/продольное	3
	14. Вальгусная установка стоп	3
	15. Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей	3
	16. «Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	2
	17. Макродактилия первого пальца стопы	2
	18. Артралгии/микротравматический преходящий синовит	4
	19. «Хруст» в суставах	2

V	Половая система	
	1. Задержка полового развития	2
	2. Ювенильные маточные кровотечения	2
	3. Вялая мошонка	2
	4. Паховые/пахово-мошоночные грыжи	3
	5. Варикоцеле	3

Примечание. Индекс Кетле II\* рассчитывается по формуле:

Масса тела (кг)/(длина тела в м)<sup>2</sup>. Центильное распределение данного показателя у детей и подростков в зависимости от возраста и пола представлено в монографии В.В. Юрьева и соавт., 2007.

Кожа тонкая\* - выявляется по наличию видимой сосудистой сети на груди, спине, конечностях.

Голубоватые/голубые склеры\* - голубизна склер из-за просвечивания сосудов через истонченную роговицу, определяемая клинически в проходящем свете.

Узкий лицевой скелет\* (узкое лицо). Для оценки используют лицевой индекс, который вычисляют по следующей формуле: морфологическая высота лица/скуловая ширина x 100, где - морфологическая высота лица - это расстояние от точки пересечения носолобного шва со средней линией, находящейся на корне носа до наиболее выступающей кнizu точки подбородка. Скуловая ширина - это расстояние между наиболее выступающими точками латеральной поверхности скуловых дуг. Лицевой индекс 88,0- 92,9% свидетельствует об узком лице, а более и 93,0% об очень узком лице.

Плоская спина\* - отсутствие или уплощение физиологических изгибов позвоночника.

различных органов и систем; (3) лабораторном подтверждении нарушения обмена соединительной ткани и (4) наличии признаков семейного накопления проявлений соединительнотканной дисплазии у родственников больного, обследованных по той же диагностической программе [5].

Если количество анализируемых клинических маркеров, выявляемых у пациента, меньше этого условно допустимого порога, то, по-нашему мнению, следует говорить о факте накопления признаков соединитель-

нотканной дисплазии. Такой пациент требует динамического наблюдения, углублённого клинико-инструментального и лабораторного обследования с целью верификации диагноза.

Особенно сложным на сегодня остаётся вопрос диагностики и оценки степени тяжести недифференцированной ДСТ. В педиатрической практике с этой целью используются диагностические критерии Т. Милковска-Димитрова и А. Каракашова [8], Л.Н. Фоминой [10], Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой [5], а в

Таблица 2

**Значимость клинико-инструментальных и лабораторных показателей в диагностике тяжести дисплазии соединительной ткани**

№ п/п	Анализируемый показатель	Баллы
I	Сердечно-сосудистая система	
	1. Дополнительная хорда/единичные трабекулы в полости левого желудочка	2
	2. Миксематозные изменения клапана/нескольких клапанов	3
	3. Пропалс митрального клапана:	
	• без регургитации/с регургитацией 1 степени	1
	• с регургитацией 2 степени	2
	• с регургитацией 3 степени	3
	• с регургитацией 1-2 степени нескольких клапанов	4
	4. Дилатация фиброзных колец	6
	5. Расширение корня аорты /лёгочной артерии/пролабирование стенки правого предсердия и др.	6
	6. Сочетание пролабирования створок клапанов с ВПС	3
	7. Ангиодисплазии (артериальные, венозные, смешанные)	2
	8. Бикуспидальный аортальный клапан	1
	9. Дистопия папиллярных мышц	2
	10. ЭКГ-изменения: синусовая аритмия/брадикардия, укорочение интервала PQ, суправентрикулярная экстрасистолия и др.	6
	11. Торако-диафрагмальный синдром	
	12. Варикозное расширение вен нижних конечностей:	2
	• лёгкой степени	3
	• средней степени	4
	• тяжёлой степени	3
	13. Варикозное расширение сосудов малого таза	
II	Органы зрения	
	1. Радиально-лакунарный тип радужки*	3
	2. Миопия:	
	• лёгкая	2
	• средняя	3
	• тяжёлая	6
	3. Мегалокорнеа*	4
	4. Плоская роговица*	4
	5. Подвывих хрусталика	6
	6. Отслойка сетчатки	6
	7. Деструкция стекловидного тела	6
	8. Ангиопатия сетчатки	3
	9. Астигматизм/гиперметропия	1

## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

III	Бронхолёгочная система	
	1. Дискинезия/пролабирование/трахео/бронхомегалия	4
	2. Бронхоэктатическая эмфизема Лешке	4
	3. Спонтанный пневмоторакс	6
	4. Буллёзная эмфизема лёгких	5
	5. Хроническая обструктивная болезнь лёгких	3
IV	Желудочно-кишечный тракт	
	1. Дискинезия желчевыводящих путей на фоне функциональных/ анатомических нарушений (перегибы, S-образная форма, мембраны и др.)	2
	2. Гастроптоз, гепатоптоз, спланхоптоз	3
	3. Мегаколон, долихосигма	4
	4. Дивертикулы пищевода, кишечника, первичная недостаточность баугиниевой заслонки	5
	5. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	5
	6. Хронический гастродуоденит в сочетании с рефлюксной болезнью:	
	• 1 степени тяжести	2
	• 2 степени тяжести	4
	• 3 степени тяжести	6
	7. Хронический эзофагит, бульбит, колит и др.	2
V	Нервная система	
	1. Синдром вегетативной дистонии	2
	2. Синкопальные состояния	3
	3. Ювенильный остеохондроз	4
	4. Ювенильный остеохондроз/грыжи Шморля	5
	5. Вертебробазилярная недостаточность на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника/аномалии Киммерли/кранио-цервикального отдела позвоночника	4
	6. Пояснично-крестцовая дуральная эктазия*	6
	7. Врождённая мальформация сосудов головного мозга/позвоночных артерий	4
	8. Психические и поведенческие расстройства:	
	• аффективные	2
	• панические	2
	• ипохондрические	2
	• церебростенические	3
	• астенические	4
VI	Мочевыделительная система	
	Нефроптоз	3
	Атония чашечно-лоханочной системы	2
	Дисметаболическая нефропатия	2
	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	3
VII	Иммунная система	
	1. Рецидивирующие вирусные/бактериальные инфекции	2
	2. Данные иммунологического обследования*:	
	• уменьшение/увеличение показателей до 10% от нормы	2
	• уменьшение/показателей от 10% до 30% от нормы	3
	• уменьшение/увеличение показателей более 30% от нормы	4
VIII	Лабораторные показатели обмена соединительной ткани	
	• уменьшение/увеличение показателей до 10% от нормы	2
	• уменьшение/увеличение показателей от 10% до 30% от нормы	3
	• уменьшение/увеличение показателей более 30% от нормы	4
IX	Денситометрия	
	остеопения осевого скелета	
	остеопороз:	
	до 10% от нормы	3
	от 10% до 20% от нормы	4
	от 20% до 30% от нормы	5
	более 30% от нормы	6

*Примечание. Радиально-лакунарный тип радужки\* - гипопластичная радужная оболочка с радиальными углублениями из-за истончения переднего мезодермального листка.*

*Мегалокорнеа\* (макрокорнеа) — увеличение диаметра роговицы до 13 мм и более при нормальном внутриглазном давлении и отсутствии помутнений.*

*Плоская роговица\*- оценивается по результатам кератометрических измерений.*

*Пояснично-крестцовая дуральная эктазия\* диагностируется с помощью МРТ позвоночника путём измерения диаметра дурального мешка на уровне L1 – S1.*

терапевтической – В.М. Яковлева, Г.И. Нечаевой [12], Г.И. Нечаевой и соавт. [9] и Э.В. Земцовского [3].

По мнению болгарских авторов [8], врожденная неполноценность соединительной ткани (в трактовке отечественных авторов – ДСТ) может быть диагностирована при наличии у ребенка сочетания главных и второстепенных признаков. Всего в классификации

приводится 15 признаков, относящихся в основном к главным – гиперподвижность суставов, гиперэластичность кожи, деформация грудной клетки и позвоночника, патология органа зрения, высокое нёбо, плоскостопие и выраженная венозная сеть на коже. К второстепенным признакам авторы относят аномалии ушных раковин, зубов, грыжи и др. Легкая степень



ДСТ диагностируется при выявлении 2 главных; средняя – 3-4 главных и 2 второстепенных, а выраженная – 5 и более главных и 3-4 второстепенных признаков. Недостатком данной классификации, на наш взгляд, является ограниченное число главных и второстепенных признаков, несомненно играющее важную роль в диагностике соединительнотканной дисплазии.

Л.Н. Фоминой [10] изучена взаимосвязь значительного числа главных и второстепенных клинических проявлений соединительнотканной дисплазии в группах больных и здоровых детей. Выявлена ассоциация гипермобильности суставов с гиперэластичностью и выраженностью венозной сети кожи, деформацией грудной клетки, плоскостопием, слабостью мышц передней брюшной стенки и поперечной исчерченностью стоп. Менее выраженная корреляция отмечена между гипертелоризмом глаз и эпикантом, сандалевидной щелью стопы и морщинистостью кожи, т.е. с второстепенными признаками. Установлено, что статистически значимо коррелируют со степенью тяжести ДСТ лишь 39 из 65 изучаемых фенотипических признаков. Недостатком данного подхода, по-нашему мнению, является включение значительного числа так называемых второстепенных признаков (эпикант, глазной гипертелоризм, широкая переносица, оттопыренные ушные раковины и др.), которые не имеют определяющего значения в диагностике соединительнотканной дисплазии, а просто отражают факт наличия повышенного порога условной стигматизации у данной группы пациентов.

На основании учета диагностической значимости отдельных признаков недифференцированной ДСТ В.М. Яковлев и Г.И. Нечаева [12] разработали специальные диагностические таблицы с оценкой внешних, висцеральных и биохимических показателей для взрослых пациентов с диагностическим порогом +17. При значении диагностического коэффициента от +17 до +23 определялась маловыраженная форма недифференцированной ДСТ, а от +23 - выраженная форма недифференцированной ДСТ. В дальнейшем Г.И. Нечаевой и соавт. [9] был создан алгоритм диагностики ДСТ у лиц старшей возрастной группы на основании разработки диагностических коэффициентов и коэффициентов информативности.

В критериях, предложенных Э.В. Земцовским [3], указывается на важность использования в диагностике ДСТ (в транскрипции автора врождённых расстройств соединительной ткани) не только «внешних», но и «внутренних фенов». Автор предлагает диагностировать 10 основных диспластических синдромов и фенотипов. Однако подобный подход в педиатрической практике кажется нам нецелесообразным в связи с вариабельностью клинических проявлений соединительнотканной дисплазии по мере роста ребёнка и выраженным клиническим полиморфизмом данной патологии.

Полагаем, что тяжесть состояния больных с ДСТ определяется четырьмя основными составляющими: (1) степенью выраженности внешних проявлений соединительнотканной дисплазии; (2) характером малых аномалий развития внутренних органов и систем; (3) течением ассоциированной с ДСТ хронической соматической или психоневрологической патологии и (4) - метаболическими нарушениями, отражающими состояние обмена соединительной ткани.

Нами проведена экспертная оценка значимости отдельных клинико-инструментальных и лабораторных критериев в определении степени тяжести ДСТ у детей и подростков в баллах, которые были определены с помощью Байесовского классификатора. Описание

математической модели представлено в монографии Р. Дуда, П. Харт [2]. Результаты значимости ряда клинических маркеров в оценке степени тяжести соединительнотканной дисплазии представлены в таблице 1. В примечании даны критерии диагностики некоторых анализируемых показателей, отмеченных в таблице звёздочкой (\*).

Нами отобраны 50 наиболее часто встречающихся клинических маркеров соединительнотканной дисплазии. Как видно из данных таблицы, к ним относятся: (1) различные аномалии костно-суставной системы (42,2% признаков, дающих максимально 69 баллов), (2) изменения кожи, её придатков, мышечной системы (33,2%; 53 балла), (3) патология челюстно-лицевой области (20%; 24 балла), (4) нарушения полового (11%; 12 баллов) и физического развития (4,5%; 6 баллов). При этом наиболее значимыми клиническими маркерами ДСТ являются выраженная гипермобильность суставов, арахнодактилия, сколиоз, деформация грудной клетки, гиперрастяжимость кожи, множественные келоидные рубцы, симптом «папиросной бумаги», атрофические стрии, патология височно-нижнечелюстного сустава, снижение индекса Кетле II от 10 до 3 перцентелей.

Клинический опыт свидетельствует, что у значительного числа больных тяжесть заболевания преимущественно определяется соединительнотканными нарушениями со стороны внутренних органов или систем, либо состоянием обмена соединительной ткани, что свидетельствует о генетической гетерогенности анализируемой патологии. Используя дополнительные методы исследования (ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов, КТ, МРТ, рентгенография, УЗДГ, денситометрия и др.), заключения специалистов, знающих проблему соединительнотканной дисплазии, у больных можно выявить значительное число микропризнаков дисморфогенеза различных органов и систем, целый каскад заболеваний, ассоциированных с ДСТ, а также доказать факт нарушения обмена соединительной ткани на биохимическом уровне. Результаты экспертной оценки значимости ряда инструментальных и лабораторных показателей в оценке тяжести ДСТ представлены в таблице 2.

Нами проанализированы 51 клинико-инструментальный признак/нозологическая форма, наиболее часто встречающихся при ДСТ. К ним относятся: (1) различные малые аномалии развития сердечно-сосудистой системы (25,5% признаков, дающих максимально 44 балла), (2) патология органов зрения (19,6%; 39 баллов), (3) нервной системы (15,7%; 32 балла), (4) желудочно-кишечного тракта (13,7%; 27 баллов), бронхолёгочной (10%; 22 балла) и мочевыделительной (7,8%; 10 баллов) систем. При этом наиболее значимыми клинико-инструментальными маркерами ДСТ у детей и подростков являются: расширение корня аорты, лёгочной артерии, сочетание пролабирования ряда клапанов с ВПС, выраженный торако-диафрагмальный синдром; тяжёлая миопия, подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, деструкция стекловидного тела; рецидивирующий спонтанный пневмоторакс; тяжёлая рефлюксная болезнь; пояснично-крестцовая дуральная эктазия, ювенильный остеохондроз, грыжи Шморля и др.

Важным фактором, характеризующим тяжесть состояния пациентов с недифференцированной ДСТ, является оценка состояния метаболизма соединительной ткани. Следует заметить, что в ряде семей тяжесть заболевания определяется именно степенью выраженности лабораторных нарушений, которые заметно опережают развитие клиничес-

кой картины. В зависимости от диагностических возможностей лаборатории целесообразно проанализировать состояние процесса распада (оксипролин, дезоксипиридинолин, гидроксизилилпиридинолин, пирилинкс-D,  $\beta$ -Cross Laps тест и др.) и синтеза коллагена (остеокальцин, общий аминотерминальный пропептид проколлагена I типа - общий PINP и др.), а также катаболизма межклеточного вещества соединительной ткани (гликозаминогликаны и др.).

Большое значение в оценке степени тяжести недифференцированной ДСТ, особенно у подростков, придаём костной денситометрии поясничного отдела позвоночника, которую проводим методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии DXA (L2-L4) с помощью остеоденситометра, оснащённого «детской» программой.

Определение степени выраженности ДСТ у каждого конкретного ребенка проводится по сумме баллов. Если оцениваются лишь фенотипические признаки (табл. 1), то при первой степени тяжести ДСТ (вариант нормы) сумма баллов не должна превышать 12, умеренной – 23, а при выраженной она составляет 24 и более баллов.

При полном клинико-инструментальном обследовании ребенка (табл. 1 и 2) сумма баллов увеличивается: при первой степени – до 20, умеренной - до 21-40, а выраженной – 41 и более баллов.

Влияние биохимических маркеров на оценку тяжести ДСТ напрямую зависит от возможностей лабораторной службы и используемого в практике диагностического алгоритма.

**Заключение.** Таким образом, диагностика степени тяжести недифференцированной ДСТ у детей, должна носить комплексный характер и включать в себя тщательное клиническое обследование больного ребёнка и членов его семьи по единой диагностической программе, целенаправленную инструментальную диагностику с учётом «органа-мишени» и специальное лабораторное обследование.

#### **ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ**

**Т.И. КАДУРИНА, Л.Н. АББАКУМОВА**

В статье представлен взгляд авторов на определение понятия недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), основные принципы диагностики данной патологии, а также результаты экспертной оценки значимости отдельных клинических, инструментальных и лабораторных критериев в определении степени тяжести заболевания в баллах, определённых с помощью Байесовского классификатора. Делается заключение, что оценка степени тяжести недифференцированной ДСТ у детей, должна носить комплексный характер и включать в себя тщательное клиническое обследование больного ребёнка и членов его семьи по единой диагностической программе, целенаправленную инструментальную диагностику с учётом «органа-мишени» и специальное лабораторное обследование.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, дети, диагностика, оценка тяжести

#### **Литература**

1. Дисплазия соединительной ткани / Под ред. Г.И. Нечаевой. – Омск:Изд-во ОГМА. – 2005. - 168 с.
2. Дуда, Р. Распознавание образов и анализ сцен / Р. Дуда, П. Харт. – М.:Изд. Мир, 1976. – С. 43-44.
3. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце (аналитический обзор) / Э.В. Земцовский. – СПб., 2007. – 80 с.
4. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) / Т.И. Кадурина. – СПб., 2000. – 271 с.
5. Кадурина, Т.И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. - № 5. Приложение. – 2007. – Том LXXXVIII. – С. 2-5.
6. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей) / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб:Элби. – 2008. - 650 с. (в печати)
7. Клеменов, А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.В. Клеменов. – М., 2005.
8. Милковска-Димитрова, Т., Вродена съединителнотъканна малостойност у децата / Т. Милковска-Димитрова, А. Каракашов. – София: Медицина и физкультура, 1987. – 190 с.
9. Нечаева, Г.И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.Ю. Калинина // Семейный врач. - 2003. - № 3. – С. 34-36.
10. Фомина (Аббакумова), Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей / Л.Н. Фомина (Аббакумова). – Петрозаводск: Изд-во Петр.ГУ, 2000. - 60 с.
11. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. – Ставрополь: Изд.: СтГМА, 2005. - 248 с.
12. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск, 1994. – 217 с.
13. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Готов, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2005. - 234 с.
14. McRusick, V.A. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorder / V.A. McRusick. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>.

#### **ESTIMATION OF THE SEVERITY OF THE NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN**

**KADURINA T.I., ABBAKUMOVA L.N.**

The authors' opinion on definition of nondifferentiated connective tissue dysplasia (CTD) concept, main principles of diagnostics of the given pathology, and also results of an expert estimation of the importance of separate clinical, instrumental and laboratory criteria in definition of the disease severity in the points determined with the help of Byessovsky classificatory is submitted in the article. It is concluded, that the estimation of severity of nondifferentiated CTD in children should have complex character and include careful clinical inspection of the sick child and members of his family under the uniform diagnostic program, purposeful instrumental diagnostics taking into account "target organ" and special laboratory investigation.

**Key words:** connective tissue dysplasia (CTD), children, diagnostics, severity estimation

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616–007.17–018.1575.191

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И.А. Костик<sup>1</sup>, М.Л. Чухловина<sup>2</sup>, В.И. Ларионова<sup>2</sup>, Т.И. Кадурина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

**Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это гетерогенная группа заболеваний, оказывающая влияние на функционирование различных органов и систем [1,2]. Пациенты с недифференцированной ДСТ предъявляют большое количество жалоб и состоят на учете у врачей многих специальностей. Известно, что эти больные имеют повышенный риск развития сосудистой патологии, в связи с чем представляется интересным поиск различных генетических маркеров, ассоциированных с данной патологией. Для нашей работы в качестве исследуемых маркеров были выбраны гены ответственные за вазодилатацию (ген эндотелиальной NO-синтазы) и вазоконстрикцию (ген ангиотензинконвертирующего фермента). В настоящее время данные гены рассматриваются в качестве генов-кандидатов для развития инсульта.**

Имеется большое количество работ, посвященных изучению влияния полиморфизма генов NO-синтазы на развитие сосудистой патологии [3]. Ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) локализован в длинном плече 7 хромосомы (7q35-36).

Полиморфизм в интроне 4 представлен 2 аллелями: **b**, в котором имеются 5 повторяющихся фрагментов 27 bp, и **a**, в котором только 4 таких повтора. Полиморфизм не является структурным. В европейской белой популяции более распространенным является аллель **b**, а частота распространения генотипов составляет соответственно **bb**-0,41, **ab**-0,46, **aa**-0,13 [5]. В различных исследованиях было показано, что у носителей генотипа **aa** отмечен максимальный уровень базального NO, тогда как у носителей генотипа **bb** уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, у гетерозигот (**ab**) уровни NO занимают промежуточное положение [20]. По данным Ю.В. Котовской и соавт., носительство аллеля **4a** (генотипы **4a/4a**, **4a/4b**) ассоциируется с высоким риском развития острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом второго типа, при этом аллель **b** и генотип **bb** обладают защитными свойствами [2]. Существуют данные о большей частоте

аллеля **a** у больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка по сравнению со здоровыми людьми [17]. В исследовании Х.Л. Wang показана ассоциация аллеля **a** с развитием ИБС, инфаркта миокарда и предрасположенностью к эндотелиальной дисфункции [17].

Структурный полиморфизм в 7 экзоне формируется в результате однонуклеотидной замены гуанина на тимин в 894 позиции гена NOS-III, что приводит к замене глутамина аспарагином в 298 позиции самого фермента. В исследовании К. Berger и соавт. [6] выявлена ассоциация ТТ генотипа с развитием ишемического инсульта, не зависящая от возраста, пола, наличия артериальной гипертензии, диабета и гиперхолестеринемии. В другом исследовании авторы обнаружили большую частоту распространенности аллеля Т у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, по сравнению со здоровыми, а также их резистентность к общепринятой терапии [12]. В европейской популяции общая частота данной мутации достаточно высока и составляет до 10% у здоровых и до 36% у больных острым инфарктом миокарда [11]. Носители аллеля Т имеют повышенный риск развития церебрального атеросклероза [15].

Мутация Т786-С в 5'-конце гена NOS-III приводит к значительному угнетению промоторной активности гена и, соответственно, к снижению синтеза эндотелиального NO. Отмечено, что у пациентов, носителей данного (С) аллеля, выше риск возникновения выраженного вазоспазма после перенесенного субарахноидального кровоизлияния [14]. В исследовании G. Ghilardi и соавт. [9] генотип СС обнаруживали у больных, прооперированных по поводу стеноза внутренней сонной артерии, в два раза чаще, чем в группе контроля (соответственно 26% и 13%,  $p=0,018$ ). Считают, что носительство аллеля С в гомозиготном состоянии является независимым фактором риска развития тяжелой стеноза внутренней сонной артерии.

Ген ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) в настоящее время рассматривается в качестве одного из генов-кандидатов в развитии ишемического инсульта [10], но данные о влиянии полиморфизма гена АСЕ

Распределение полиморфных 4a/4b генотипов и аллелей гена eNOS III у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ) и у здоровых детей Санкт-Петербурга

	Генотипы			$\chi^2$ p	Аллели		$\chi^2$ p
	4a4a	4a4b	4b4b		4a	4b	
Мальчики с нДСТ	1 (1,6%)	12 (19,0%)	50 (79,4%)	5,12	14 (11,1%)	112 (88,9%)	4,31
Здоровые мальчики	3 (4,1%)	25 (34,3%)	45 (61,6%)	0,077	31 (21,2%)	115 (78,8%)	0,038
Девочки с нДСТ	0 (0,0%)	10 (26,3%)	28 (73,7%)	3,17	10 (13,2%)	66 (86,8%)	1,84
Здоровые девочки	5 (7,2%)	20 (29,0%)	44 (63,8%)	0,21	30 (21,7%)	108 (78,3%)	0,18
Дети с нДСТ	1 (1,0%)	22 (21,8%)	78 (77,2%)	7,36	24 (11,9%)	178 (88,1%)	6,88
Здоровые дети	8 (5,6%)	45 (31,7%)	89 (62,7%)	0,025	61 (21,5%)	223 (78,5%)	0,009

противоречивы. Ген картирован в длинном плече 17 хромосомы (17q 23). В качестве маркера полиморфизма гена ACE используется отсутствие или присутствие (делеция-D или инсерция-I) фрагмента, состоящего из 287 bp в 16 интроне гена. Szolnoki Z. и соавт. сообщают, что аллель D усиливает вазоконстрикцию, отвечает за утолщение стенки сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток, что в свою очередь ведет к развитию инсульта [19]. В исследовании Ю.В. Котовской и соавт. [2] показано, что аллель I и генотип II полиморфизма гена ACE играют защитную роль в отношении развития инсульта, тогда как другие авторы показали связь аллеля I с развитием интракраниальных аневризм [13]. A. Slowik и соавт. изучали I/D полиморфизм гена ACE в польской популяции и выявили, что D аллель является независимым фактором риска развития геморрагического инсульта; для ишемического инсульта таких закономерностей не выявлено [18].

Целью нашей работы явилось изучение частоты встречаемости генетических маркеров сосудистой патологии у детей с недифференцированной ДСТ, сравнение распределения полиморфных генотипов гена ACE и гена eNOS у пациентов с недифференцированной ДСТ и здоровыми детьми Санкт-Петербурга.

**Материал и методы.** Обследовано 119 человек с недифференцированной ДСТ в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст  $12,71 \pm 4,88$  года), из них 41 девочка (34,4%) и 78 мальчиков (65,6%). Группу контроля составили 146 практически здоровых детей Санкт-Петербурга. Критериями включения пациентов в исследование явилось наличие отягощенного семейного анамнеза, 6-8 и более клиничко-инструментальных признаков недифференцированной ДСТ, биохимических маркеров резорбции и синтеза коллагена, катаболизма межклеточного вещества соединительной ткани. Степень вовлечения в патологический процесс отдельных органов и систем оценивалась в баллах, суммарная величина которых явилась основанием для определения тяжести недифференцированной ДСТ.

Легкая степень тяжести выявлена у 58 (48,7%), средняя степень определена у 45 (37,8%), тяжелая степень диагностирована у 16 (13,5%) пациентов. По

характеру течения клинической картины были выделены следующие подтипы дисплазии соединительной ткани:

- больные с преимущественно фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани («фенотипическая» форма) без существенных органических изменений;

- больные с преимущественно органическими изменениями при умеренных и даже незначительных фенотипических проявлениях – «висцеральная» форма;

- больные, имеющие в равной степени как фенотипические, так и органические изменения - «смешанная» форма.

Применялись генеалогический и молекулярно-генетический методы исследования. При анализе родословных детей с недифференцированной ДСТ особое внимание уделялось наличию неврологической и сосудистой патологии в семьях пробанда. Генетический риск развития сосудистой патологии оценивался на основании специальных таблиц эмпирического риска. Полученные результаты сравнивались с группой контроля, состоящей из родословных 50 здоровых пробандов сопоставимых по полу и возрасту.

Молекулярно-генетическое исследование включало: определение инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена ACE, определение 4a/4b, T-786C, Glu298Asp полиморфизмов гена eNOS методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Статистические исследования выполнены при помощи пакета программ для персонального компьютера Microsoft Excel и пакета статистических программ SPSS 14.0. Использовались методы описательной статистики, критерий Стьюдента, критерий Фишера,  $\chi^2$  критерий.

**Результаты.** При изучении родословных семей пробандов выявлена сегрегация признаков соединительнотканной дисплазии, гипертонической болезни (ГБ), инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), остеохондроза позвоночника, варикозного расширения вен нижних конечностей. В результате анализа родословных пациентов с недифференцированной ДСТ и

Распределение T-786-C полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS III у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и у здоровых детей Санкт-Петербурга

	Генотипы			$\chi^2$ p	Аллели		$\chi^2$ p
	TT	TC	CC		T	C	
Мальчики с нДСТ	19 (30,6%)	33 (53,2%)	10 (16,2%)	0,25	71 (57,3%)	53 (42,7%)	0,001
Здоровые мальчики	24 (32,0%)	37 (49,3%)	14 (18,7%)	0,89	85 (56,7%)	65 (43,3%)	0,98
Девочки с нДСТ	6 (16,2%)	26 (70,3%)	5 (13,5%)	8,44	38 (51,4%)	36 (48,6%)	4,93
Здоровые девочки	31 (44,3%)	33 (47,1%)	6 (8,6%)	0,015	95 (67,9%)	45 (32,1%)	0,026
Дети с нДСТ	25 (25,3%)	59 (59,6%)	15 (15,1%)	4,39	109 (55,1%)	89 (44,9%)	2,12
Здоровые дети	55 (37,9%)	70 (48,3%)	20 (13,8%)	0,11	180 (62,1%)	110 (37,9%)	0,15



Распределение Glu298Asp полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS III у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и у здоровых детей Санкт-Петербурга

	Генотипы			$\chi^2$ р	Аллели		$\chi^2$ р
	GG	TG	TT		G	T	
Мальчики с нДСТ	15 (23,8%)	31 (49,2%)	17 (27,0%)	14,84	61 (48,4%)	65 (51,6%)	14,78
Здоровые мальчики	39 (51,3%)	31 (40,8%)	6 (7,9%)	0,000	109 (71,7%)	43 (28,3%)	0,000
Девочки с нДСТ	11 (29,0%)	14 (36,8%)	13 (34,2%)	12,69	36 (47,4%)	40 (52,6%)	12,79
Здоровые девочки	38 (54,3%)	26 (37,1%)	6 (8,6%)	0,002	102 (72,9%)	38 (27,1%)	0,000
Дети с нДСТ	26 (25,7%)	45 (44,6%)	30 (29,7%)	27,01	97 (48,0%)	105 (52,0%)	28,86
Здоровые дети	77 (52,7%)	57 (39,1%)	12 (8,2%)	0,000	211 (72,3%)	81 (27,7%)	0,000

контрольной группы выявлено, что пациенты с недифференцированной ДСТ имеют достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокий обобщенный генетический риск развития таких заболеваний, как ГБ (в 2,1 раза), ИБС (в 6,4 раза), нарушения мозгового кровообращения (в 3,3 раза), сахарного диабета (в 6,4 раза и выше).

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена ACE среди пациентов с недифференцированной ДСТ и здоровых детей Санкт-Петербурга, а также сравнение с европейской популяцией. Не получено достоверных различий в частотном распределении между вышеописанными группами. При сравнении частоты встречаемости полиморфных генотипов и аллелей гена ACE не получено половых различий как среди здоровых детей Санкт-Петербурга, так и среди пациентов с дисплазией соединительной ткани. При анализе связи I/D полиморфизма гена ACE и степени тяжести недифференцированной ДСТ не получено достоверных различий ни в группе девочек, ни среди мальчиков, а также в общей группе. Также не удалось выявить ассоциации между полиморфными ACE генотипами и аллелями и разными типами недифференцированной ДСТ.

При сравнении частоты встречаемости 4a/4b полиморфных генотипов гена eNOS между здоровыми детьми Санкт-Петербурга и пациентами с недифференцированной ДСТ получены достоверные различия ( $p = 0,025$ ). При сравнении частоты распределения полиморфных a и b аллелей гена eNOS получены достоверные различия: так у мальчиков с недифференцированной ДСТ чаще встречался аллель b по сравнению со здоровыми мальчиками (88,9% и 78,8% соответственно,  $p = 0,038$ ). Аллель b достоверно чаще встречался в общей группе пациентов с недифференцированной ДСТ (мальчики и девочки) по сравнению со здоровыми детьми Санкт-Петербурга (88,1% и 78,5% соответственно,  $p = 0,009$ , табл. 1).

Не выявлено ассоциации между 4a/4b полиморфными генотипами eNOS и степенью тяжести недифференцированной ДСТ как среди мальчиков, так и среди девочек, а также в общей группе. При сравнении частот распределения 4a/4b полиморфных вариантов eNOS среди разных типов недифференцированной ДСТ достоверных различий не получено.

При изучении распределения T-786C полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS получены достоверные различия: у девочек с недифференцированной ДСТ достоверно чаще встречались генотипы, содержащие мутантный аллель C, по сравнению со здоровыми девочками Санкт-Петербурга (генотипы TT – 16,2% и 44,3, TC – 70,3% и 47,1%, CC – 13,5% и 8,6%,  $p = 0,015$  и аллель C – 48,6% и 32,1% соответственно,  $p = 0,025$ ) (табл. 2). При проведении сравнительного анализа не выявлено ассоциации между степенями тяжести недифференцированной ДСТ и T-786C полиморфными

генотипами и аллелями гена eNOS в группах мальчиков и девочек, а также в общей группе ( $p > 0,05$ ). При сравнении частоты встречаемости T-786C полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS получены достоверные различия между пациентами «висцеральной» группы недифференцированной ДСТ и пациентами «смешанной» группы. Отмечается достоверное увеличение частоты генотипов, содержащих патологический аллель C (TC, CC), в смешанной группе (мальчики  $p = 0,027$ ; девочки  $p = 0,018$ ) по сравнению с «висцеральной» группой.

При исследовании распределения Glu298Asp полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS получены достоверные различия среди мальчиков, девочек и общей группы детей с недифференцированной ДСТ и здоровыми детьми Санкт-Петербурга. Так, во всех группах детей с недифференцированной ДСТ достоверно чаще встречался мутантный генотип TT и аллель T (табл. 3).

**Обсуждение.** Распространенность частот полиморфных вариантов гена ACE у пациентов с недифференцированной ДСТ практически не отличается от здоровых детей Санкт-Петербурга и Европейской популяции. Данные о взаимосвязи полиморфизма гена ACE противоречивы: в исследовании Z. Szolnoki и соавт. [19] выявлена связь аллеля D с последующим развитием инсульта, J.P. Casas и соавт. [8] также показали связь DD генотипа с развитием ишемического инсульта, M. Keramatipour и соавт. [13], напротив, показали связь аллеля I с развитием интракраниальных аневризм.

В нашей работе получены достоверные отличия по частотам встречаемости 4a/4b генотипов у пациентов с недифференцированной ДСТ (aa-0,01; ab-0,22; bb-0,77) и здоровой популяции Санкт-Петербурга (aa-0,05; ab-0,32; bb-0,63), наши данные также отличаются от Европейской популяции (aa-0,13; ab-0,46; bb-0,41). Следует заметить, что распространенность генотипов здоровых детей Санкт-Петербурга и Европейской популяции также различается. У пациентов с недифференцированной ДСТ наблюдается меньшая частота встречаемости генотипа aa по сравнению со здоровыми детьми Санкт-Петербурга и московской популяции (aa-0,02; ab-0,34; bb-0,64). В исследовании K.T. Moe получена достоверная ассоциация генотипа bb гена eNOS с развитием первичной гипертензии в сингапурской популяции [16].

При изучении распределения Glu298Asp полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS получены достоверные различия в частоте генотипов среди мальчиков, девочек и общей группы детей с недифференцированной ДСТ и здоровыми детьми Санкт-Петербурга. Так, во всех группах детей с недифференцированной ДСТ достоверно чаще встречался мутантный генотип TT (мальчики: 0,27 vs 0,08, девоч-



ки: 0,34 vs 0,09) и аллель Т. Наши данные отличаются от данных других исследователей: в австралийской здоровой популяции мутантный генотип встречался с частотой 0,16 у мужчин и 0,12 у женщин, а у пациентов, страдающих ИБС, 0,11 и 0,14 соответственно [6].

По литературным данным распределение Т-786С полиморфных генотипов и аллелей гена eNOS в отдельных популяциях различается. Так, у азиатского населения генотип СС встречается с частотой 0,01, у неазиатского населения – 0,15 [6]. Наше исследование показало такую же частоту встречаемости мутантного генотипа (0,15), при этом получены достоверные различия: среди девочек с недифференцированной ДСТ достоверно чаще, по сравнению со здоровыми девочками Санкт-Петербурга, встречались генотипы, содержащие мутантный аллель С (p=0,025).

**Заключение.** Результаты генеалогического и молекулярно-генетического исследования выявили повышенный риск сосудистой патологии у пациентов с недифференцированной ДСТ, что необходимо учитывать в практической деятельности для проведения ранней целенаправленной диагностики, профилактики и терапии патологии сосудистой системы, что могло бы повлиять на качество, продолжительность жизни пациентов с недифференцированной ДСТ и снижение риска их инвалидизации.

#### Литература

1. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Кадурина. - СПб.: "Невский диалект", - 2000. - 271 с.
2. Котовская, Ю.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава, Т.В. Сергеева, В.В. Носиков, В.С. Моисеев // Артериальная гипертензия. - 2002. - Т. 8, №3. - С. 11-14.
3. Минушкина, Л.О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии / Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2000. - Т. 40, №3. - С. 68-76.
4. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. - Ставрополь, - 2005. - 248 с.
5. Яковлева, О.И. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка / О.И. Яковлева, Н.В. Вахрамеева, В.И. Ларионова, М.А. Богданова, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. - 2005. - Т. 11, №3. - С. 195-200.
6. Berger, K. The glu298asp polymorphism in the nitric oxide synthase 3 gene is associated with the risk of ischemic stroke in two large independent case-control studies/ K. Berger, F. Stogbauer, M. Stoll [et al.] // Hum Genet. - 2007. - Vol. 121, №2. - P. 169-178.
7. Cai, H. The Glu-298-->Asp (894G-->T) mutation at exon 7 of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary artery disease / H. Cai, D.E. Wilcken, X.L. Wang // J. Mol. Med. - 1999. - Vol. 77, №6. - P. 511-514.
8. Casas, J.P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls / J.P. Casas, A.D. Hingorani, L.E. Bautista, P. Sharma // Arch. Neurol. - 2004. - Vol. 61. - P. 1652-1662.
9. Ghilardi, G. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene / G. Ghilardi, M.L. Biondi, M. DeMonti [et al.] // Clin. Chem. - 2002. - Vol. 48, №7. - P. 989-993.
10. Hassan, A. Genetics and ischaemic stroke / A. Hassan, H.S. Markus // Brain. - 2000. - Vol. 123, №9. - P. 1784-1812.
11. Hingorani, A.D. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK / A.D. Hingorani, C.F. Liang, J. Fatibene [et al.] // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 1515-1520.
12. Jachymova, M. Association of the glu298-to-asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy / M. Jachymova, K. Horky, J. Bultas [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2001. - Vol. 284. - P. 426-430.
13. Keramatipour, M. The ACE I allele is associated with increased risk for ruptured intracranial aneurysms / M. Keramatipour, R.S. McConnell, P. Kirkpatrick [et al.] // J. Med. Genet. - 2000. - Vol. 37. - P. 498-500.
14. Khurana, V.G. Update on evidence for a genetic predisposition to cerebral vasospasm/V.G. Khurana, D.J. Fox, I. Meissner [et al.] // Neurosurg Focus. - 2006. - Vol. 21, №3. - E 3.
15. Leeson, C.P. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function / C.P. Leeson, A.D. Hingorani, M.J. Mullen [et al.] // Circ Res. - 2002. - Vol. 90. - P. 1153-1158.
16. Moe, K.T. Association analysis of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with primary hypertension in a Singapore population / K.T. Moe, S.T. Lim, P. Wong [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2006. - Epub.
17. Nakayama, T. Association analysis of CA repeat polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Essential Hypertension / T. Nakayama, M. Soma, Y. Takahashi [et al.] // Clin. Genet. - 1997. - Vol. 51. - P. 26-30.
18. Slowik, A. DD genotype of ACE gene is a risk factor for intracerebral hemorrhage / A. Slowik, W. Turaj, T. Dziedzic [et al.] // Neurology. - 2004. - Vol. 63, №2. - P. 359-361.
19. Szolnoki, Z. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke / Z. Szolnoki, F. Somogyvri, A. Kondacs, M. Szaby, F. Lajos // J. Neurol. - 2001. - Vol. 248. - P. 756-761.
20. Wang, X.L. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene / X.L. Wang, A.S. Sim, R.F. Badenhop, R.M. McCredie, D.E.L. Wilcken // Nature Med. - 1996. - Vol. 2. - P. 41-45.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСУДИСТОЙ  
ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ  
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИЕЙ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И.А. КОСТИК, М.Л. ЧУХЛОВИНА,  
В.И. ЛАРИОНОВА, Т.И. КАДУРИНА

Цель: изучение частоты встречаемости генетических маркеров сосудистой патологии у детей с недифференцированной ДСТ.

Обследовано 119 детей с недифференцированной ДСТ и 146 практически здоровых детей Санкт-Петербурга. Применяли генеалогический и молекулярно-генетический методы исследования. Определяли инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм гена ACE, 4a/4b, T-786C, Glu298Asp полиморфизм гена eNOS методом полимеразной цепной реакции.

Пациенты с недифференцированной ДСТ имеют достоверно более высокий по сравнению с контрольной группой обобщенный генетический риск развития таких заболеваний, как гипертоническая болезнь (в 2,1 раза), ишемическая болезнь сердца (в 6,4 раза), нарушения мозгового кровообращения (в 3,3 раза), сахарного диабета (в 6,4 раза и выше).

Не выявлено достоверных различий в распределении полиморфных вариантов гена ACE между детьми с недифференцированной ДСТ и здоровыми. В общей группе детей с недифференцированной ДСТ достоверно чаще встречаются следующие генотипы: bb генотип 4a/4b, TT генотип Glu298Asp, а также генотипы, содержащие аллель C, T-786C полиморфных маркеров гена eNOS среди девочек с недифференцированной ДСТ.

Таким образом, у детей с недифференцированной ДСТ выявлена более высокая частота генетических маркеров сосудистой патологии по сравнению со здоровыми детьми.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети, полиморфизм генов ACE и eNOS

GENETIC MARKERS OF THE VASCULAR  
PATHOLOGY IN CHILDREN WITH  
NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE  
TISSUE DYSPLASIA

KOSTIK I.A., CHUKHLOVINA M.L.,  
LARIONOVA V.I., KADURINA T.I.

The purpose: studying of frequency of occurrence of vascular pathology genetic markers in children with nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD).

119 children with NCTD and 146 practically healthy children of Saint Petersburg are surveyed. Genealogic and molecular-genetic research methods are applied. Insertion-deletion (I/D) polymorphism of the ACE-gene, 4a/4b, T-786C, Glu298Asp polymorphisms of the eNOS-gene by polymerase chain reaction method are determined.

Patients with NCTD have authentically higher generalized genetic risk of development of such diseases, as hypertensive diseases (in 2,1 times), heart ischemic diseases (in 6,4 times), infringements of brain blood circulation (in 3,3 times), diabetes (in 6,4 times and more) in comparison with control group.

Authentic distinctions in distribution of polymorphic variants of the ACE-gene between children with NCTD and healthy children are not revealed. In the general group of children with NCTD, the following genotypes are authentically more often: bb-genotype 4a/4b, TT-genotype Glu298Asp, and also the genotypes containing allele C, T-786C of polymorphic markers of eNOS-gene among girls with NCTD.

Thus, higher frequency of genetic markers of a vascular pathology is revealed in children with NCTD in comparison with healthy children.

**Key words:** nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD), children, polymorphism of ACE and eNOS-genes

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 576.8.095.52:575.113:616-006.32:616.1

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В КОНТРОЛЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНЫМИ МИКРОАНОМАЛИЯМИ

А.В. Ягода, Ю.С. Жданов, Н.Н. Гладких  
Ставропольская государственная медицинская академия

**К**настоящему времени сложилось определенное мнение, что лица с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в частности с пролапсом митрального клапана (ПМК), имеют риск неблагоприятного течения приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний и развития весьма серьезных осложнений пролапса, таких как внезапная смерть, нарушения ритма и проводимости, инфекционный эндокардит, тромбозы, сердечная недостаточность [1,13,17,19,21]. Учитывая, что ПМК нередко сочетается с аномалиями коронарных артерий, следует упомянуть о возможной триггерной роли последних в развитии стенозирующего атеросклероза коронарных сосудов и, как следствие, повышенном риске развития коронарной патологии [4,15].

Однако некоторые исследователи вообще не рассматривают малые аномалии сердца (МАС) как патологическое состояние в связи со значительной их распространенностью и с благоприятным в большинстве случаев клиническим течением [9].

Поэтому вопрос о клинической значимости и, особенно, о прогнозе у лиц с висцеральными проявлениями ДСТ остается открытым и требует решения с использованием современных методов, включая генетические. В кардиологической практике роль генетических характеристик, относящихся к немодифицируемым факторам, достаточно высока. В случаях ДСТ, в том числе при различных видах и комбинациях кардиальных дисплазий, установлена наиболее частая встречаемость HLA-специфичностей и ряда эритроцитарных систем [2,3].

Особый интерес представляет выделение генетических предикторов, контролирующих эндотелиальную функцию. Хорошо изучены гены-кандидаты эндотелина-1 (END1), ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), ангиотензин-II-рецептора 1 типа (AGT2R1), предрасполагающие к развитию и оказывающие неблагоприятное течение на сердечно-сосудистые заболевания, такие как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, инсульты. Риск развития ИБС и инфаркта миокарда у людей с D/D генотипом гена ACE по сравнению с I/I

генотипом был значительно выше [24]. Наличие D аллеля гена ACE было связано с более высоким уровнем АД у мужчин [23]. CC-генотип гена AGT2R1 ассоциировался с повышенной вазоконстрикцией и неблагоприятным влиянием на ремоделирование сосудов [11]. Повышенный риск развития ИБС был установлен у носителей Asn-аллеля ( $p=0,025$ ), причем у мужчин он оказался более выражен, чем у женщин ( $p=0,014$ ) [16]. Лица с повышенной массой тела, гомозиготные по Asn-аллелю, имели более высокий уровень АД и более выраженную гипертоническую реакцию в ходе нагрузки на тредмиле [26].

Однако результаты клинических исследований, изучающих связь полиморфных маркеров упомянутых генов-кандидатов при ДСТ (в частности MAS), позволяющие установить их участие в формировании дисфункции эндотелия, единичны. [20, 25]. Вместе с тем оценка полиморфизма генов, контролирующих эндотелиальную функцию, представляет один из наиболее перспективных подходов для выделения группы повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ДСТ.

**Целью исследования** явилось установление ассоциации генотипов генов-кандидатов END1 (структурная мутация Lys198Asn), ACE (I/D полиморфизм) и AGT2R1 (A1166C полиморфизм) с рядом клинико-функциональных характеристик MAS и сердечно-сосудистой системы при ДСТ.

**Материал и методы.** Обследовано 70 пациентов русской национальности, постоянно проживающих в

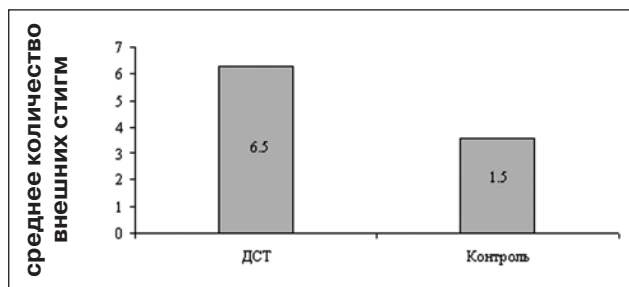


Рис. Среднее число стигм дисморфогенеза у здоровых и больных.

Частота встречаемости генотипов генов в группе пациентов с МАС

Ген	Генотип	Группы обследованных, абс. (%)					RR
		ПМК 1-2 ст. (n=10)	ПМК 1-2 ст. + АРХ (n=52)	ПМК + АМПП + АРХ (n=8)	МАС (n=70)	контрольная (n=50)	
ACE	I/I	4(40)	12(23)	2(25)	18(27)	32(64)	0,20
	I/D	3(30)	25(48)	3(37,5)	31(43)	15(21)	1,82
	D/D	3(30)	15(29)	3(37,5)	21(30)	3(15)	5,89
END-1	Lys/Lys	5(50)	22(42)	5(62)	32(46)	39(78)	0,24
	Lys/Asn	4(40)	26(50)	2(25)	32(46)	10(20)	3,25
	Asn/Asn	1(10)	4(8)	1(13)	6(8%)	1(2)	3,32
AGT2R1	A/A	5(50)	22(42)	5(62)	32(46)	37(74)	0,30
	A/C	5(50)	27(52)	1(13)	33(47)	13(26)	2,48
	C/C	-	3(6)	2(25)	5(7)	-	8,48

Примечание. RR между общей группой МАС и контролем.

Ставропольском крае (42 мужчины, 28 женщин), в возрасте от 16 до 29 лет с эхокардиографически верифицированными МАС (пролапсом митрального клапана I-II степени, аномально расположенными хордами, аневризмами межпредсердной перегородки – АМПП), с внешними признаками дисморфогенеза и без сопутствующей органической патологии. Контрольную группу составили 50 практически здоровых людей (30 мужчин, 20 женщин) без признаков внешних и эхокардиографических аномалий аналогичной возрастной группы.

Выявление эхокардиографических критериев МАС проводилось по стандартной методике, включающей исследование в В- и М-режимах, ультразвуковую доплерографию в импульсном и постоянном режимах, цветное доплеровское картирование [5]. Артериальное давление (АД) измеряли в покое, на первой, третьей и пятой минутах после физической нагрузки в виде простой одномоментной функциональной пробы – 20 приседаний за 30 секунд. В зависимости от уровня АД после нагрузки пациентов распределили по типам реакции – нормотоническому и атипическим [6].

Для определения генотипов и аллелей END1, ACE, AGT2R1 геномную ДНК из лимфоцитов крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с последующей амплификацией. Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 2% агарном геле [8,22].

Статистическую обработку данных проводили с

помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Biostat». Рассчитывали частоту встречаемости генов. Ассоциативные связи полиморфизма генов с МАС устанавливали на основании вычисления степени относительного риска (RR, формула Holdene–Woolf). Достоверность определяли с помощью  $\chi^2$ . Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Более чем у половины пациентов с МАС определен астенический тип конституции, тогда как у всех обследуемых контрольной группы – нормотонический. Мужчины основной и контрольной групп по сравнению с женщинами имели более высокие показатели роста, массы и площади поверхности тела, индекса окружность запястья/длина II пальца. В основной группе пациентов исходный уровень АД был нормальным – систолическое АД составило  $116,2 \pm 4,4$  мм рт.ст., диастолическое АД –  $74,6 \pm 5,6$  мм рт.ст.

Наиболее распространенной эхокардиографической комбинацией МАС было сочетание ПМК 1-2 степени с аномально расположенными хордами (АРХ) левого желудочка – 74,3%. Изолировано ПМК 1-2 степени верифицировался в 14,3% случаев. Сочетание трех МАС (ПМК+АРХ+ АМПП) определялось у 11,4% пациентов. Среднее количество внешних стигм дисморфогенеза у пациентов с МАС было достоверно больше по сравнению с контролем (рис.).

Таблица 2

Особенности реакции на физическую нагрузку в зависимости от генотипа ACE, END-1, AGT2R1

Ген	Генотип	Типы реакции		
		нормотонический	гипертонический	астенический
ACE	I/I	11	7	-
	I/D	-	17	14
	D/D	10	11	-
END-1	Lys/Lys	11	-	21
	Lys/Asn	5	27	-
	Asn/Asn	-	6	-
AGT2R1	A/A	7	16	9
	A/C	6	16	11
	C/C	-	5	-



Генетический анализ показал различную частоту встречаемости генотипов в группе пациентов с МАС и в контрольной (табл. 1).

Установлены отличия в частоте генотипов гена ACE между рассматриваемыми группами. У пациентов с МАС достоверно чаще встречался аллель D ( $p < 0,05$ ), что согласуется с данными ранее опубликованных исследований [20]. При этом относительный риск (RR) при генотипе D/D гена АПФ достигал 5,89, свидетельствуя об отчетливой связи с ПМК. У носителей генотипа I/I риск составил 0,20, что указывает на значительно более редкую встречаемость ПМК у больных с данным маркером.

При изучении распределения генотипов гена AGT2R1 выявлено ожидание увеличения частоты встречаемости аллеля С [25] у пациентов с ПМК в отличие от более редкого его выявления в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Показатель RR для генотипа C/C составил 8,48 в противовес  $RR = 0,30$  при генотипе A/A, что также расценивается как ассоциация аллеля С с патологией клапанного аппарата сердца.

При изучении гена END-1 достоверно чаще в группе пациентов с ПМК и при его сочетании с другими МАС определялся аллель Asn ( $p < 0,05$ ) и генотип Asn/Asn ( $RR = 3,32$ ) в отличие от более редко встречающегося генотипа Lys/Lys ( $RR = 0,24$ ).

При анализе уровня АД в ходе выполнения пробы с физической нагрузкой (табл.2) было установлено, что носители генотипа Asn/Asn и аллеля Asn гена END-1 отвечали на нагрузку преимущественно по гипертоническому типу ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов, носителей аллеля Asn, наблюдалось более медленное восстановление уровня АД до исходного после физической нагрузки по сравнению с носителями генотипа Lys/Lys ( $p < 0,05$ ), вероятно, как следствие тесной связи аллеля Asn с более высокой концентрацией эндотелина-1, оказывающего выраженное вазоконстриктивное действие и негативно влияющего на эндотелиальную функцию [12]. В свою очередь генотип Lys/Lys чаще встречался у пациентов с МАС, имеющих астенический и нормотонический типы реакции на физическую нагрузку ( $p < 0,05$ ) и, соответственно, не имеющих гипертонического. Установлена достоверная ассоциация гиперреакторов с генотипом C/C гена AGT2R1 ( $p < 0,05$ ).

Гомозиготы I/I и D/D отвечали на нагрузку исключительно по нормо-либо гипертоническому типу, тогда как генотип I/D встречался только при патологических (гипертоническом, астеническом) типах реакции на физическую нагрузку (табл. 2).

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что гены активно «участвуют» в функционировании сердечно-сосудистой системы, контролируя равновесие между факторами вазоконстрикции и вазодилатации. Аллели Lys, A и I, скорее всего, выступают протекторами в поддержании нормальной функции эндотелия. Генотипы Asn/Asn, C/C и D/D, напротив, являются генетическими маркерами в отношении предикции развития сердечных заболеваний и формирования осложнений у пациентов с МАС. Соответственно наличие аллелей Asn, C, D следует учитывать при дифференцированном подходе к оценке прогноза у данной группы больных.

Хорошо известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии внеклеточного матрикса, являющегося компонентом сердечных клапанов и состоящего преимущественно из коллагена [18, 27]. При этом ген ACE может участвовать в формировании ПМК через повышенную системную и локальную продукцию АПФ, контролирующего уровень ангиотензина II. Ген AGT2R1 способен реализовать

свой вклад в развитие данной патологии посредством гиперчувствительности к ангиотензину II и связанной с ним повышенной экспрессии факторов роста и пролиферации меди, а также дисфункции вегетативной нервной системы [25], роль которой в патогенезе ПМК не вызывает сомнений [1].

Таким образом, генетические исследования являются перспективным направлением прогнозирования и профилактики осложнений у пациентов с МАС. Связь отдельных генов с особенностями морфологии сердца и ответа на нагрузку позволяет рассматривать ДСТ как полигенно-мультифакториальное заболевание, а определенные полиморфизмы генов – как независимые предикторы развития более серьезных сердечно-сосудистых расстройств. Дальнейшие исследования в этой области позволяют осуществлять дифференцированный подход к пациентам с МАС.

#### Выводы

1. Установлена более частая встречаемость у пациентов с МАС аллелей D, C и Asn и генотипов D/D C/C и Asn/Asn генов ACE, AGT2R1 и END-1 и более редкая их ассоциированность с генотипа I/I, A/A, Lys/Lys.

2. Преимущественно гипертонический тип ответа на физическую нагрузку был свойственен носителям генотипа Asn/Asn и аллеля Asn гена END-1 и генотипа C/C гена AGT2R1 с более продолжительными сроками восстановления уровня АД у носителей аллеля Asn.

3. Установлена связь генотипа I/D у больных МАС с патологическими (гипертоническим, астеническим) типами ответа на физическую нагрузку.

#### Литература

1. Барт, Б.Я. Пролабирование митрального клапана в практике терапевта и кардиолога / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневакская // Терапевтический архив. – 2003. – №1. – С.10-15.
2. Гладких, Н.Н. Взаимосвязь конституциональных свойств и антигенов HLA-системы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Н. Гладких, Я.М. Трубушкина, А.В. Ягода // Омский научный вестник. – 2005. – №5 (32). Приложение. – С.16-18.
3. Гладких, Н.Н. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с малыми аномалиями сердца / Н.Н. Гладких, Я.М. Трубушкина, А.В. Ягода // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. – 2007. – №2. – С. 22-24.
4. Гладких, Н.Н. Признаки дизэмбриогенеза и факторы развития инфаркта миокарда у молодых пациентов / Н.Н. Гладких // От исследований – к стандартам лечения: материалы Четвертого съезда кардиологов ЮФО. – Сочи, 2005. – С. 47-49.
5. Гнусаев, Н.Н. Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей / Н.Н. Гнусаев, Ю.М. Белозеров // Ультразвук. диагностика. – 1997. – №3. – С. 21-27.
6. Журавлев, А.Н. Спортивная медицина и лечебная физкультура. / А.Н. Журавлев, Н.Д. Граевская // Руководство для врачей. М., 1993. – 432 с.
7. Земцовский, Э.В. Соединительно-тканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб., 2000. – 115 с.
8. Минушкина, Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтетазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии / Л.О. Минушкина, И.Р. Петрова, Т.А. Романова [и др.] // Кардиология. – 2005. – №1. – С. 41-44.
9. Ревшвили, А.Ш. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий / А.Ш. Ревшвили, М.В. Носкова, Ф.Г. Рзаев, Е.А. Артюхина // Вестн. аритмологии. – 2004. – №35. – С. 5-15.
10. Яковлев, В.М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова [и др.] // Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3-5.

11. Amant, C. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary vasoconstriction. / C. Amant, M. Hamon, C. Banters [et al.] // *Am. Coll. Cardiology J.* – 1997. – Vol. 29. – P. 486–490.
12. Barden, A.E. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy / A.E. Barden, C.E. Herbison, L.J. Beilin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19(10). – P. 1775-1782.
13. Blum, A. Mitral valve prolapse and thromboembolic events. / A. Blum, Y. Shapira, S. Yeganh, M. Rabinkov // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2001. – Vol.3 (4). – P. 282-283.
14. Boudoulas, H. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms / H. Boudoulas, A.J. Kolibach, P. Baker [et al.] // *Am. Heart J.* – 1989. – Vol. 118. – P. 796-818.
15. Bouknight, D.P. Current management of mitral valve prolapse (see comments) / D.P. Bouknight // *Am. Fam. Physician.* – 2000. – Vol. 61, № 11. – P. 3343-3354.
16. Cai, H. The Glu298-->Asp (894G-->T) mutation at exon 7 of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary artery disease. / H.Cai, D.E Wilcken., X.L. Wang // *Mol. Med. J.* – 1999. – Vol. 77(6). – P. 511-514.
17. Carolei, A. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. / A. Carolei, C. Marini, E. Ferranti [et al.] // *The National Research Council Study Group. Stroke.* – 1993. – Vol. 24(3). – P. 362-367.
18. Castellano, M. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism: relationships with blood pressure and cardiovascular structure / M. Castellano, L. Muiesan, M. Beschi [et al.] // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 28 – P. 1076-1080.
19. Chesler, E. The myxomatous mitral valve and sudden death / E. Chesler, R.A. King, J.E. Edwards // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67, № 3. – P. 632-639.
20. Chou, H.T. Association between angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and mitral valve prolapse syndrome / H.T. Chou, Y.T. Chen, Y.R. Shi, F.J. Tsai // *Am. Heart. J.* – 2003. – Vol. 145(1) – P. 169-173.
21. Garret, M. Arrhythmias in patients with mitral valve prolapse / M. Garret, D.T. Mason, G. Lu [et al.] // *Med. J. North. Amer.* – 1984. – Vol. 64, № 5. – P. 1039-1049.
22. Hingorani, A.D. A simple molecular assay for the C1166 variant of the angiotensin II type 1 receptor gene / A.D. Hingorani, M.J. Brown // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol. 213. – P. 725-729.
23. O'Donnell, C.J. The ACE Deletion Insertion Polymorphism and Hypertension: an Association Analysis in the Framingham Heart Study // C.J. O'Donnell, K. Lindpaintner [et al.] // *College Cardiology, 46-th An. Scientific Session 1997; Abstr: 724-734.*
24. Staessen, J.A. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk / J.A. Staessen, J.G. Wang, G. Ginocchio [et al.] // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1579-1592.
25. Szombathy, T. Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism and Mitral Valve Prolapse Syndrome. / T. Szombathy, L. Junoskill, Cs Szalai [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2000. – Vol. 139(1). – P. 101-105.
26. Tiret, L. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people / L. Tiret, O. Poirier, V. Hallet [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1169-1174.
27. Zdrojewski, T.R. Renin-aldosterone regulation during upright posture in young men with mitral valve prolapse syndrome. / T.R. Zdrojewski, B. Wyrzykowski, B. Krupa-Wojciechowska // *J. Heart. Valve Dis.* – 1995. – Vol. 4. – P. 236-241.

#### РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В КОНТРОЛЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНЫМИ МИКРОАНОМАЛИЯМИ

А.В. ЯГОДА, Ю.С. ЖДАНОВ, Н.Н. ГЛАДКИХ

В ходе исследования по принципу «случай-контроль» у 70 пациентов с МАС изучена частота встречаемости генотипов и аллелей генов эндотелина-1, ангиотензин-конвертирующего фермента, ангиотензин-II-рецептора 1 типа и определен их вклад в дисрегуляцию сердечно-сосудистой системы. Выявлено, что генотипы Asn/Asn, C/C и D/D данных генов являются неблагоприятными генетическими маркерами и могут выступать как независимые предикторы развития более серьезных сердечно-сосудистых расстройств.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, полиморфизм генов, генетические предикторы

#### ROLE OF POLYMORPHISM OF SOME GENES - CANDIDATES IN CONTROL OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH HEART MICRO ANOMALIES

YAGODA A.V., ZHDANOV YU. S., GLADKIKH N.N.

During research by a principle “case- control” in 70 patients with heart micro anomalies (HMA) frequency of occurrence of genotypes and genes alleles of endotheline -1, angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II-receptor of 1-st type is investigated, and their contribution to cardiovascular system disregulation is determined. It is revealed, that genotypes Asn/Asn, C/C and D/D of the given genes are adverse genetic markers and can act as independent development predictors of more serious cardiovascular frustrations.

**Key words:** mitral valve prolapse, polymorphism of genes, genetic predictors

© А.В. Ягода, Н.Н. Гладких, 2008  
УДК 616.126.42:547.962.9

## СОСТОЯНИЕ АУТОИММУНИТЕТА К КОЛЛАГЕНУ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.В. Ягода, Н.Н. Гладких  
Ставропольская государственная медицинская академия

**П**ервичный пролапс митрального клапана (ПМК) рассматривается в качестве «модели для изучения основных закономерностей недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ)» [3]. Проведенные за последние десятилетия исследования позволили решить ряд вопросов патогенеза, клиники и диагностики ПМК. Однако многие патогенетические аспекты проблемы изучены недостаточно. Так, отсутствуют данные об иммунореактивности к типоспецифическим коллагенам. Практически не изучены до настоящего времени остаются регуляторы процессов ремоделирования соединительной ткани, в частности, не уточнены механизмы цитокиновой регуляции ее метаболизма. Нет полной ясности и в вопросе патогенетического значения самих регуляторных ростовых факторов при ДСТ. В то же время хорошо известно, что именно нарушения в аппарате регуляции играют ведущую патогенетическую роль в формировании патологического процесса.

Вполне очевидно, что изучение различных звеньев патогенеза ДСТ будет способствовать пониманию клинического полиморфизма патологии и обогатит клиническую практику новым дифференциально-диагностическими критериями.

Целью работы явилось изучение особенностей состояния аутоиммунитета к коллагену и цитокинового профиля у пациентов с ПМК, а также поиск различий в зависимости от тяжести ПМК и характера его комбинаций с другими малыми аномалиями сердца (МАС).

**Материал и методы.** Критерии включения пациентов в исследование: наличие ПМК, возраст 18-32 лет, информированное согласие на обследование. Критерии исключения: наследственные (дифференцированные) синдромы соединительной ткани; заболевания сердца, приводящие к поражению миокарда и папиллярной мускулатуры (ишемическая болезнь, ревмокардит, кардиомиопатии, миокардиты, врожденные пороки, травмы грудной клетки и др.), артериальная гипер- и гипотензия; длительный стаж и высокая интенсивность курения, острые и хронические воспалительные заболевания любой локализации.

Обследовано 220 пациентов с ПМК (120 мужчин, 100 женщин) в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст  $20,9 \pm 0,3$  лет). Изолированный ПМК I степени вы-

явлен у 60 пациентов, ПМК I степени в сочетании с пролапсом трикуспидального клапана (ПТК) – у 22, ПМК I степени с аномально расположенной хордой (АРХ) – у 78, ПМК II степени с АРХ – у 33 и комбинация ПМК I (или II) степени с АРХ и аневризмой межпредсердной перегородки (АМПП) (или ПТК) – у 27. Во всех случаях поток митральной регургитации не превышал II степень. Эхокардиографические признаки миксоматозной дегенерации ПМК верифицированы в 44 случаях (у 6 пациентов с ПМК I степени, у 3 – с ПМК I степени и ПТК, у 21 – с ПМК I степени и АРХ, у 10 – с ПМК II степени и АРХ и у 4 – с тремя малыми аномалиями сердца).

Контрольную группу составили 40 здоровых людей сопоставимых по полу и возрасту.

Содержание аутоантител (ААТ) к коллагенам I, II, III, IV и V типов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов «Имтек» (Россия). Количественное определение аутоантител производили с помощью калибровочной кривой, выстраиваемой на основе различных концентраций положительного контроля и с учетом разведения исследуемых образцов [1].

Сывороточное содержание основного фактора роста фибробластов (FGF-b), трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) («BioSource», Бельгия), интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (ООО «Цитокин», С.-Петербург) определяли методом ИФА. Минимальная достоверно определяемая концентрация FGF-b составляла 7,0 пг/мл, TGF- $\beta_1$  – 15,6 пг/мл, IL-4 – 2 пг/мл, IL-10 – 5 пг/мл, TNF- $\alpha$  – 1,0 пг/мл, IFN- $\gamma$  – 20,0 пг/мл, диапазон определений для IL-1 $\beta$  – 6,3-400,0 пг/мл.

Для проведения статистического анализа данных использовали пакет программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Office Excell 2007». С целью определения различий между группами для количественных переменных использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента для 95% доверительного интервала (при сравнении изменений между двумя группами), критерия Ньюмена-Кейлса (при сравнении изменений между несколькими группами). В случае отсутствия нормального распределения значений использовали критерии Манна-Уитни (при сравнении изменений между двумя группами), Крускала-Уоллиса и Данна (при сравнении изменений между несколькими груп-

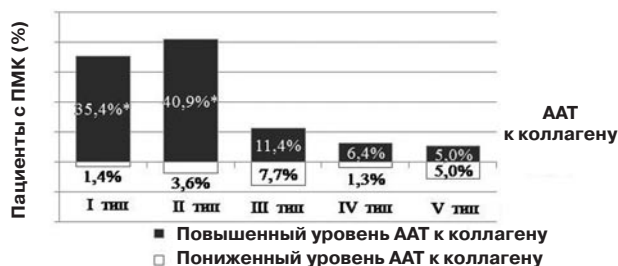


Рис. 1. Уровни ААТ к коллагенам I-V типов в сыворотке крови у пациентов с МАС.

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем (критерий  $\chi^2$ ).

пами). При статистическом анализе качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Отклонение от контрольных показателей в сывороточном содержании аутоантител к коллагену было выявлено у 200 (90,9%) пациентов с ПМК, в том числе к коллагену I типа – у 36,8% ( $\chi^2=19,7$ ,  $p < 0,0001$ ), II типа – у 44,5% ( $\chi^2=20,7$ ,  $p < 0,0001$ ), III типа – у 19,1% ( $\chi^2=5,6$ ,  $p=0,018$ ), IV типа – у 7,7% ( $\chi^2=0,7$ ,  $p=0,390$ ), V типа – у 10% ( $\chi^2=3,2$ ,  $p=0,075$ ). Частота выявления повышенных и сниженных уровней ААТ к изучаемым типам коллагена представлена на рисунке 1.

Сдвиги в продукции ААТ к коллагенам I-V типов у пациентов с ПМК не только характеризуют их вовлечение в процесс формирования диспластических изменений, но и свидетельствуют о нарушении иммунорегуляции. Возникающий при метаболизме коллагена иммунный ответ в виде циркулирующих типоспецифических аутоантител – в целом физиологический процесс элиминации продуктов жизнедеятельности соединительнотканых структур – отражает кроме того уровень активности иммунной системы, ее снижение или формирование аутоиммунных феноменов и персистирующих иммунных реакций [7].

Значительная распространенность в организме коллагена I типа и выраженные иммунные свойства коллагена II типа, по-видимому, явились причиной наиболее высокой продукции к ним ААТ, что позволяет предполагать важную роль указанных типов коллагена

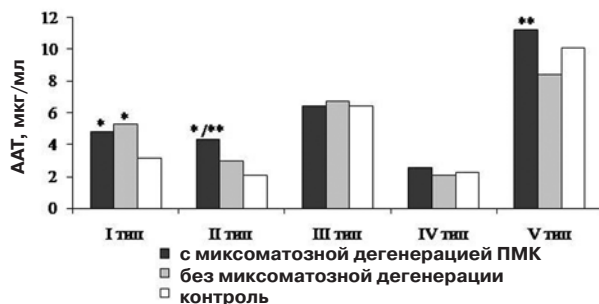


Рис. 2. Уровень ААТ к коллагенам I-V типов у пациентов с ПМК с учетом признаков миксоматозной дегенерации.

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  в сравниваемых группах с ПМК (однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Ньюмена-Кейлса).

в патогенезе диспластикозависимых изменений у пациентов с ПМК.

Анализ уровня аутоантител к коллагенам в зависимости от тяжести ПМК и характера его комбинаций с другими МАС показал, что плазменные концентрации ААТ к коллагенам I–V типов у больных с ПМК I степени не отличались от контрольных, что позволяет предположить отсутствие выраженных нарушений метаболизма соединительной ткани и «дефектов» иммунной системы у этих пациентов.

У больных ПМК I степени в сочетании с ПТК установлен повышенный уровень ААТ к коллагену I типа, при ПМК (I или II степени) в сочетании с АРХ – к коллагенам I и II типов. Случаи с тремя малыми аномалиями сердца характеризовались максимальной концентрацией ААТ к коллагену II типа. Наиболее высокий уровень ААТ к коллагену у больных с множественными нарушениями архитектоники сердца согласуется с данными о выраженном уровне расстройств метаболизма соединительной ткани при сочетанных сердечных микроаномалиях [5].

Особый интерес представляет спектр аутоантител при наличии миксоматозного перерождения структур клапанного аппарата сердца (рис. 2).

Случаи миксоматозной дегенерации ПМК сопровождалась увеличением плазменных концентраций ААТ к коллагенам I и II типов, а также более высоким по сравнению с пациентами без миксоматозной дегенерации уровнем ААТ к коллагенам II и V типов. Расширение спектра ААТ к коллагенам различных типов и увеличение их количественного уровня при миксоматозной дегенерации ПМК может характеризовать в целом более выраженные дефекты аутоиммунных механизмов. Кроме того, особенности локализации V типа коллагена, образующего экзоцитоскелет вокруг эндотелиальных клеток [6], обеспечивает ему в случаях нарушений аутоиммунитета возможность влияния на формирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с миксоматозной дегенерацией клапанов. Так, имеются данные об участии аутоантител к коллагену в повреждении эндотелия [10].

Анализ уровня аутоантител у пациентов с пролапсами клапанов при отсутствии и наличии регургитации достоверных различий не выявил.

Известно, что аутоиммунные процессы сопровождаются изменением цитокинового профиля, а ряд цитокинов способен непосредственно влиять на обмен макромолекул межклеточного матрикса [13]. В этой связи представляет интерес характеристика цитокинового профиля у пациентов с ПМК.

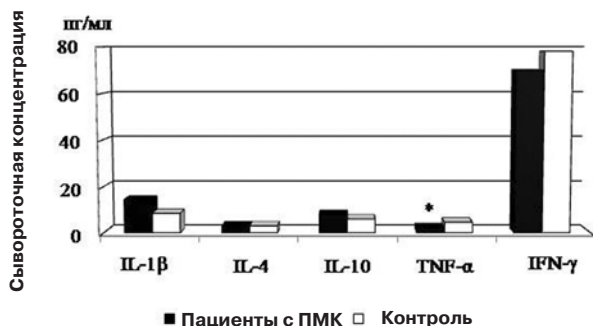
В целом по группе ПМК концентрация тестируемых в сыворотке крови IFN- $\gamma$  и интерлейкинов, за исключением TNF- $\alpha$ , не имела достоверных различий с группой здоровых людей. Показатели TNF- $\alpha$  в случаях ПМК были достоверно меньше, чем в контроле (рис. 3).

Для более детальной характеристики уровня цитокинов проводили анализ в квантильных диапазонах концентраций в подгруппах ПМК с низким (от 1 до 10 квантили) и умеренно низким (от 10 до 25) уровнем, а также с умеренно высокой (от 75 до 90 квантили) и высокой (от 90 до 99) сывороточной концентрацией каждого изучаемого цитокина.

Оказалось, что оптимальные значения сывороточных IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у пациентов с ПМК регистрировались реже, чем у здоровых людей. Количество наблюдений высокого уровня IL-1 $\beta$ , умеренно высокого – IL-10, низкого – TNF- $\alpha$  и умеренно низкого – IFN- $\gamma$  в группе пациентов с ПМК превышало таковое в контроле.

Достоверное увеличение числа наблюдений сни-





**Рис.3. Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ПМК и здоровых людей.**

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни).

женного содержания TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у пациентов с ПМК, возможно, является конституционально детерминированным и может свидетельствовать о преобладании в данном случае стабильных низкопродуцирующих фенотипов. Как известно, низкопродуцирующие варианты генов цитокинов ассоциируются с нарушением иммунных механизмов [8, 11]. Одной из причин низкого уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при ПМК может быть повышенная концентрация растворимых рецепторов, коррелирующая со степенью поражения CD4+ клеток [15, 17], количество которых при диспластических проявлениях, как правило, низкое [4, 12].

Угнетение продукции IFN- $\gamma$  у пациентов с идиопатическим пролабированием митрального клапана предположительно связывалось с той ролью, которую может играть дефицит IFN- $\gamma$  в формировании ПМК [9]. Как доказательство приведены аргументы о способности IFN- $\gamma$  модулировать синтез коллагена I типа, обнаруживаемого в хордах при миксоматозном перерождении створок пролабирующего митрального клапана. В структурах интактного митрального клапана коллаген этого типа практически не встречается [14, 18].

Увеличение в ряде случаев ПМК уровня IL-1 $\beta$  можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов [16]. Адаптивное значение, в определенной мере способствующее предупреждению развития выраженных диспластических изменений и осложнений, может иметь повышенный уровень IL-10, установленный в части случаев ПМК.

Сывороточные уровни факторов роста – TGF- $\beta_1$  (4,4 $\pm$ 0,5 нг/мл) и FGF-b (42,6 $\pm$ 2,8 пг/мл) у пациентов с ПМК достоверно превышали соответствующие показатели в контроле (0,5 $\pm$ 0,2 нг/мл и 15,6 $\pm$ 3,4 пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Известно, что факторы роста синтезируются в лимитированных количествах, активно экспрессируясь в соответствии с функциональной потребностью [2]. С учетом этого повышение TGF- $\beta_1$  и FGF-b может свидетельствовать о компенсаторной индукции синтеза коллагена. Не исключена возможность снижения чувствительности тканей больных ПМК к влиянию ростового фактора, ассоциированной с уменьшением экспрессии мембранных рецепторов.

Изучение уровня сывороточных цитокинов с учетом степени ПМК и характера его комбинаций с другими малыми аномалиями сердца выявило наиболее выраженные отклонения у больных с ПМК II степени в сочетании с APX, с тремя MAC и в случаях миксоматозной

дегенерации пролабирующего митрального клапана.

Установлена прямая зависимость между содержанием TGF- $\beta_1$  и уровнем ААТ к коллагенам I ( $r = +0,37$ ), II ( $r = +0,71$ ), III ( $r = +0,45$ ) и V ( $r = +0,22$ ) типов ( $p < 0,05$ ), между FGF-b и ААТ к коллагенам I ( $r = +0,16$ ) и V ( $r = +0,17$ ) типов ( $p < 0,05$ ). Прослеживалась также прямая зависимость между показателями IL-1 $\beta$  и ААТ к коллагену II типа ( $r = +0,15$ ,  $p < 0,05$ ), IL-10 и ААТ к коллагенам II и V типов ( $r = +0,24$ ,  $r = +0,17$  соответственно,  $p < 0,05$ ) и обратная связь – между IFN- $\gamma$  и ААТ к коллагену V типа ( $r = -0,16$ ,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Изменения аутоиммунитета к коллагенам различных типов и цитокинового профиля у пациентов с ПМК позволяют расширить представления о нарушениях регуляции метаболизма соединительной ткани. Нарушения аутоиммунной регуляции коллагенового гомеостаза сопровождались повышением сывороточного уровня TGF- $\beta_1$ , FGF-b, IL-1 $\beta$ , IL-10 и снижением – IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Сопряженность аутоиммунных процессов к коллагену с изменением цитокинового профиля у пациентов с ПМК можно рассматривать как один из патогенетических механизмов, определяющих характер ремоделирования внеклеточного матрикса.

#### Литература

1. Буйлова, Т.В. Исследование аутоантител к коллагену различных типов в сыворотке крови больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренных суставов / Т.В. Буйлова, Е.В. Пученкина, М.Ю. Лебедев // Вестн. травматол. и ортопед. – 2003. – №1. – С. 73-77.
2. Гомазков, О.А. Вазкулярные ростовые факторы в патогенезе гипертензивных состояний / О.А. Гомазков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 3. – С. 93-103.
3. Клеменов, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.
4. Космиади, Г.А. Иммунологические проявления и группа риска у больных сколиозом / Г.А. Космиади, С.Т. Ветрилэ, А.А. Кулешов // Материалы междунар. симпозиума / Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения. – М., 2003. – С. 51-52.
5. Одинец, Ю.В. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Ю.В. Одинец, Е.А. Панфилова // Рос. вестн. педиатрии. – 2005. – № 5. – С. 28-31.
6. Руководство по гистологии / под ред. Р.К. Данилова. – СПб., 2001. – Т. 1. – 495 с.
7. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии (для врачей общей клинической практики) / под ред. В.И. Покровского. – М., 2005. – 1072 с.
8. Рыдловская, А.В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология / А.В. Рыдловская, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 4-10.
9. Суркина, И.Д. Снижение способности лимфоцитов крови продуцировать интерферон- $\gamma$  у больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / И.Д. Суркина, К.Г. Гуревич, О.О. Мельник // Терапевт. архив. – 2005. – № 9. – С. 74-75.
10. Хаитов, Р.М. Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 8. – С. 3-14.
11. Царегродцева, Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегродцева, Т. И. Серова. – М., 2003. – 96 с.
12. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
13. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – М.,

1999. – 608 с.
14. Akhtar, S. Immunolocalization of elastin, collagen type I and type III, fibronectin, and vitronectin in extracellular matrix components of normal and myxomatous mitral heart valve chordae tendineae / S. Akhtar, K. M. Meek, V. James // *Cardiovasc. Pathol.* – 1999. – Vol. 8. – P. 203-211.
  15. Bargetzi, M.J. 1- $\beta$  Interleukin induces interleukin 1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans / M.J. Bargetzi, M. Lantz, C.G. Smith // *J. Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. – P. 4010-4013.
  16. Diaz, A. Regulation of human lung fibroblast alpha 1 (I) procollagen gene expression by tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and prostaglandin E<sub>2</sub> / A. Diaz, E. Munoz, R. Johnston // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 10364-10371.
  17. Dinarello, C. Inflammatory cytokine antagonist / C. Dinarello. – Philadelphia, 1994. – 128 p.
  18. Yufit, T. Inhibition of type I collagen mRNA expression independent of tryptophan depletion in interferon-gamma-treated human dermal fibroblasts / T. Yufit, U. Vining, L. Wang // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 105. – P. 388-393.

### СОСТОЯНИЕ АУТОИММУНИТЕТА К КОЛЛАГЕНУ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.В. ЯГОДА, Н.Н. ГЛАДКИХ

Изучены особенности состояния аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у 220 пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) (120 мужчин, 100 женщин, средний возраст 20,9±0,3 лет). Методом иммуноферментного анализа определяли сывороточное содержание аутоантител к коллагенам I–V типов, основного фактора роста фибробластов (FGF-b), трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), интерлейкинов (IL) -1 $\beta$ , IL-4, IL-10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).

Отклонения в содержании аутоантител к коллагену были выявлены у 90,9% пациентов с ПМК. Оптимальные значения IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у больных ПМК регистрировались реже, чем у здоровых людей. Количество случаев высокого уровня IL-1 $\beta$ , умеренно высокого – IL-10, низкого – TNF- $\alpha$  и умеренно низкого – IFN- $\gamma$  в группе ПМК превышало таковое в контроле. Уровни TGF- $\beta_1$  и FGF-b у больных ПМК были повышены. Выявлены различия в состоянии аутоиммунитета к коллагену и цитокинового профиля в зависимости от тяжести ПМК и характера его комбинаций с другими малыми аномалиями сердца. Сопряженность аутоиммунных процессов к коллагену с изменением цитокинового профиля у пациентов с ПМК можно рассматривать как один из механизмов ремоделирования внеклеточного матрикса.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, коллаген, аутоиммунитет, цитокины

### CONDITION OF AUTOIMMUNITY TO COLLAGEN AND CYTOKINE STRUCTURE IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

YAGODA A.V., GLADKIKH N.N.

Features of a condition of autoimmunity to collagen and cytokine structure in 220 patients with mitral valve prolapse (MVP) (120 men, 100 women, average age - 20,9±0,3) are investigated. Serum autoantibody contents to collagens of I-V types, of a major fibroblast growth factor (FGF-b), transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), interleukins -1 $\beta$ , IL-4, IL-10, the tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) were defined by a method of immunofluorescent analysis.

Deviations in the contents of autoantibodies to collagen have been revealed at 90,9 % of patients with MVP. Optimum values of IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were registered less often in patients with MVP, than in healthy people. The quantity of cases of high level of IL-1 $\beta$ , moderately high - IL-10, low - TNF- $\alpha$  and moderately low - IFN- $\gamma$  in group with MVP exceeded that in the control. Levels of TGF- $\beta_1$  and FGF-b have been increased in patients with MVP. Distinctions in condition of autoimmunity to collagen and cytokine structure are revealed depending on severity of MVP and character of its combinations with other I heart micro anomalies. The interlinking of autoimmune processes to collagen with change of cytokine structure in patients with MVP can be considered as one of mechanisms of extracellular matrix remodeling.

**Key words:** mitral valve prolapse (MVP), collagen, autoimmunity, cytokines

© Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина, 2008  
УДК 616.12:591.471.32

## АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫХ ХОРД СЕРДЦА

Е.Л. Трисветова<sup>1</sup>, О.А. Юдина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>ГУ «Городское патологоанатомическое бюро», Минск

**М**алые аномалии сердца (МАС) — это состояния, обусловленные наследственными структурными и/или метаболическими нарушениями соединительной ткани, характеризующиеся стойкими анатомическими изменениями [1, 13]. В отличие от известных пороков сердца, МАС не приводят к явным нарушениям гемодинамики. Отграничение малых аномалий от многочисленных вариаций нормы представляет значительные трудности [10, 12].

МАС прижизненно определяют методом эхокардиографии. Они могут быть представлены анатомическими отклонениями развития компонентов клапанного комплекса: количественными, позиционными, изменением формы, а также нарушениями их функции. У детей отмечают широкий спектр МАС, насчитывающий около тридцати вариантов [2]. У взрослых людей прижизненно ультразвуковым методом МАС выявляются не часто, и среди небольшого количества вариантов преобладают функциональные нарушения в виде пролабирования створок митрального, а также других клапанов сердца [8, 12]. Помимо пролапсов клапанов у лиц с дисплазией соединительной ткани исследователи отмечают высокую частоту аномально расположенных хорд (АРХ) сердца (9, 14).

Результаты клинических исследований показали участие АРХ в развитии аритмического синдрома, диастолической дисфункции левого желудочка, как фактора риска инфекционного эндокардита, тромбоэмболического синдрома [3, 4, 5, 6, 7, 11]. В случае прижизненных исследований установлено, что положение аномальных тяжей в камерах сердца и анатомические особенности обуславливают развитие известных клинических синдромов. Классификация АРХ левого желудочка, предложенная в 1969 г. M. Lam по результатам морфологических исследований, включает топографию тяжей и не отражает других анатомических изменений [18].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности, анатомических особенностей и разработка классификации АРХ по результатам аутопсии.

**Материал и методы.** Проведено безвыборочное аутопсийное исследование 578 умерших (51% мужчин, 49% женщин) с 1999 по 2005 г.г. в лечебных учреждениях г. Минска в возрасте 14-91 года (средний возраст

63,1±12,4 года).

Изучали макро-, микроскопические, гистохимические изменения сердец, компонентов их клапанных комплексов, дополнительных анатомических образований по разработанному нами протоколу [12].

Изучали расположение аномальных хорд, принимая за АРХ нити, тянущиеся от папиллярных мышц но не достигающие створок клапанов, либо прикрепляющиеся одним концом к створке, а другим - к стенке желудочка вне папиллярной мышцы, или протягивающиеся между стенками желудочка. АРХ относили к диагональным, продольным и поперечным, а в соответствии с условными отделами желудочка - к верхушечным, срединным, базальным [16, 17, 18]. Измеряли длину и толщину АРХ исходно и при механическом воздействии для оценки их растяжимости и сократимости.

Гистологическое исследование проводили после фиксации препаратов 10% нейтральным формалином. Исследованы срезы с гистохимическими окрасками (альциановым синим - для выявления накопления кислых мукополисахаридов; орсеином по Харту - на эластические волокна; по Массону - для выявления степени и характера склероза; MSB - для выявления участков острого повреждения) [15].

**Результаты и обсуждение.** Распространенность МАС составила 16,95% (98 сердец) случаев у умерших в возрасте 15-87 лет. В 71,4% случаев выявили АРХ в виде одиночных и множественных тяжей в камерах сердца - 60,9% случаев у мужчин, в 39,1% случаев - у женщин.

Наши исследования показали, что аномалии хордальных нитей выявляются в правом предсердии, правом и левом желудочках. В левом желудочке аномальные тяжи располагались достоверно чаще (88,6%) по сравнению с правым желудочком - 24,3% ( $\chi^2=17,2$ ,  $p<0,01$ ), а также правым предсердием - 4,3%. Одиночные аномальные тяжи в левом желудочке диагностированы в 65,7% случаев, в правом желудочке - в 18,6% случаев. Встречались по два (в левом желудочке - 17,4%; в правом желудочке - 4,3%), и по три аномальных тяжа в одной камере сердца (в левом желудочке - 5,7%; в правом желудочке - 1,4%). Сочетание аномалий хорд правой и левой камер сердца встретили в 7% случаев.

Аномалии хорд были представлены неправильным распределением створочных хордальных нитей, тяну-

щихся от головок папиллярных мышц к створкам клапана, а также аномальным положением тяжей, имеющим другие точки прикрепления.

В правом желудочке аномалии распределения створочных хорд определяли часто по сравнению с аномальным положением тяжей, последние были представлены единичными вариантами и сочетаниями от 1 до 3 в желудочке. Нарушение распределения створочных хорд трикуспидального клапана проявлялось удлинением (2,6%) либо укорочением сухожильных нитей (0,5%), а также отсутствием последовательного деления на ряды (2,4%).

Пролапс трикуспидального клапана диагностировали в 6,9% случаев, при этом в половине случаев признаки прогибания были обусловлены нарушением распределения хорд, в 2 случаях – АРХ. В 2,1% случаев отмечалось небольшое количество фестонов (менее 5), створки трикуспидального клапана и хорды грубо зонировали край створок.

В левом желудочке в 2 раза чаще отметили неправильное распределение створочных хорд: нарушение распределения, удлинение либо укорочение единичных нитей, отсутствие последовательного деления на ряды, по сравнению с частотой АРХ. В 1/3 случаев АРХ были представлены единичными тяжами, в 2/3 – в виде сочетаний по 2- 4 аномальные хорды в одной камере сердца.

Две точки прикрепления АРХ выявляли достоверно часто по сравнению с большим количеством мест прикрепления (94,2%; 5,7%; соответственно;  $\chi^2=183,2$ ,  $p<0,001$ ). Редко отмечалось веерообразное расщепление концевых отделов хорды с 2-3 близко расположенными точками фиксации.

Все аномальные тяжи правого предсердия располагались параллельно задней стенке предсердия. Параллельно по отношению к направлению потока крови - в 2,9%; перпендикулярно - в 1,4% случаев.

По отношению к вертикальной оси сердца аномальные хорды правого желудочка часто (21,4%) тянулись поперек камеры сердца. Диагональное положение аномальных тяжей ПЖ встречалось редко по сравнению с поперечным (2,9%;  $\chi^2=2,9$ ,  $p=0,049$ )

Поперечно расположенные хорды правого желудочка занимали срединную позицию в 1,9 % случаев, базальную и верхушечную – в 0,17% каждая. Диагональные хорды в правом желудочке встречались редко (2 случая), они занимали срединно-базальную и верхушечно-срединную позицию.

АРХ левого желудочка встречались часто в виде одиночных тяжей, редко с многочисленными (более двух) точками прикрепления, однако в 2,1% случаев – выявлены две, в 0,7% случаев – три дополнительные хорды в одной камере сердца.

В левом желудочке диагональное положение аномальных хорд выявили в 5,7% случаев, при этом в срединно-базальном и верхушечно-срединном отделах левого желудочка хорды распределялись одинаково часто. Поперечное положение аномальные хорды занимали в 5% случаев, они редко располагались в верхушечном отделе, часто - в срединном, многие имели три и более точек прикрепления к стенкам желудочка.

Комбинация АРХ левого желудочка с пролапсом митрального клапана имела место в 31,6% случаев. Одиночные базальные АРХ в 1,04% сочетались с ПМК, в случае верхушечного положения хорды частота пролапса митрального клапана составила 1,9% случаев. Выявлена прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь ( $\rho=+0,59$ ;  $p<0,03$ ) в случаях прикрепления АРХ к межжелудочковой перегородке с пролапсом митрального клапана.

АРХ соединяли между собой различные анатомические структуры левого желудочка. Часто аномальные тяжи тянулись от папиллярных мышц к межжелудочковой перегородке (37,1%) или к стенке желудочка (21,4%). Тяжи соединяли стенки желудочка с межжелудочковой перегородкой (20%), папиллярные мышцы (15,7%) со стенками желудочков (7,1%). Аномальная хорда, соединяющая верхушечный и базальный отделы и располагающаяся продольно вдоль МЖП, встречалась в 1,4% случаев.

Толщина хорд составляла 1-2 мм, длина при диагональном положении – 10-75 мм, при поперечном – 7-79 мм, сократимость и растяжимость - 0-12 мм.

Объемное соотношение мышечных и коллагеновых волокон в ядре, легло в основу деления АРХ по микроскопическому строению на группы: мышечные, фиброзные и фиброзно-мышечные. Мышечные (0,94%) и фиброзные (12,15%) АРХ встречались достоверно редко, по сравнению с фиброзно- мышечными (86,92%) ( $\chi^2=92,2$ ,  $p<0,001$ ).

В фиброзно-мышечных АРХ отмечали переменность соотношения фиброзного и мышечного компонентов. Фиброзно-мышечные АРХ, в которых мышечный компонент преобладал над фиброзным, встретились в 31,8% сердец ( $\chi^2=66,7$ ,  $p<0,001$ ), реже встречались АРХ, в которых соотношение мышечного и фиброзного компонента было равнозначно – 24,3% сердец ( $\chi^2=18,4$ ,  $p<0,001$ ), либо фиброзный компонент преобладал над мышечным – 30,8% сердец ( $\chi^2=60,7$ ,  $p<0,001$ ).

Фиброзный компонент значительно преобладал над мышечным в поперечных АРХ правого и левого желудочков. Между степенью выраженности фиброзного компонента в АРХ их топографией выявлена достоверная связь ( $F=6,6$ ;  $p=0,0006$ ).

Результаты однофакторного анализа (ANOVA) зависимости выраженности фиброзного компонента в АРХ от возраста пациентов показали, что с увеличением возраста пациентов доля фиброзного компонента в аномальных тяжах достоверно не увеличивается ( $p>0,05$ ), однако преобладание мышечного компонента в АРХ выявили у умерших более молодого возраста ( $p=0,03$ ).

В 75,8% случаев из 91 исследованной микроскопически АРХ при световой микроскопии выявлено наличие собственных сосудов (артериолы или капилляры с различным диаметром), что отличало их от створочных хорд, которые кровоснабжаются и иннервируются из папиллярных мышц. Сосуды определялись в АРХ левого желудочка – в 82,4%, правого желудочка – в 60% случаев, правого предсердия – в 1 случае. Положение аномального тяжа в камере сердца не влияло на частоту выявления сосудов. В поперечных и диагональных АРХ сосуды выявлялись с одинаковой частотой - 44,9% и 55% соответственно ( $\chi^2=1,4$ ;  $p=0,01$ ).

В 49,5% из 91 АРХ помимо сердечных миоцитов обнаружены Пуркинье-подобные кардиомиоциты: в левом желудочке - 44,0%, в правом желудочке – 4,4% ( $F=6,2$ ;  $p<0,01$ ) и в правом предсердии – 1,1% ( $F=8,1$ ;  $p<0,01$ ). Положение хорды в камере сердца не влияло на частоту встречаемости клеток Пуркинье: диагональные - 36,2%, поперечные - 53,3% ( $\chi^2=3,02$ ;  $p=0,1$ ).

Однофакторный анализ зависимости встречаемости клеток Пуркинье в АРХ от возраста умершего показал, что средний возраст пациентов с наличием клеток Пуркинье в АРХ (50,0±3,1 лет) был достоверно выше, по сравнению с возрастом пациентов без таковых в АРХ (40±2,2 лет;  $F=7,6$ ;  $p=0,03$ ).

При световой микроскопии выявлялись одинаково часто изменения волокон - эластических (64,84% из 91



исследованной микроскопически АРХ), в виде разворачивания, потери четкости, разрыхления; коллагеновых (64,84%) в виде истончения и прерывистости пучков, гомогенизации и потери извитости, гиперколлагенизации и мультпликации, а также сердечных миоцитов АРХ (62,7%) ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,8$ ). Редко изменения касались соединительнотканного матрикса АРХ (23,08% из 91 исследованной микроскопически АРХ;  $\chi^2=20$ ;  $p<0,01$ ).

Избыточное слабо выраженное накопление ГАГ под эндотелием и между волокнами АРХ определялось в 21,98%, выраженное - в 1,1% АРХ.

Не выявлено зависимости выраженности дегенеративных изменений коллагеновых, эластических и мышечных волокон в АРХ от положения аномального тяжа в камере сердца, его длины и толщины ( $\chi^2=0,9$ ,  $p=0,3$ ;  $\chi^2=0,8$   $p=0,3$ ;  $\chi^2=0,4$ ,  $p=0,4$  соответственно). Однако степень выраженности дегенеративных изменений коллагеновых и мышечных волокон АРХ достоверно повышается с увеличением возраста пациентов (ANOVA тест;  $F=20,3$ ;  $p=0,0001$  и  $F=8,2$ ;  $p=0,03$ ; соответственно), вместе с тем степень изменений эластических волокон не зависит от возраста ( $p=0,24$ ).

Изменения соединительнотканного матрикса АРХ не зависели от средней толщины аномальных тяжей с избыточным накоплением ГАГ и без такового ( $1\pm 0,06$  мм и  $1\pm 0,04$  мм; соответственно;  $p=0,24$ ).

Положение аномального тяжа в камере сердца не влияло на изменения соединительнотканного матрикса: накопление ГАГ в поперечных и диагональных АРХ достоверно не различалось ( $\chi^2=1,4$ ;  $p=0,3$ ).

В 2,2% случаев выявлен кальциноз АРХ очагового характера, в 13,19% имели место массивные кровоизлияния в АРХ, сопровождающиеся лимфо-лейкоцитарной воспалительной инфильтрацией, при этом неизбежно возникали надрывы либо разрывы аномальных тяжей.

В эндокарде зон прикрепления аномальных нитей, преимущественно коротких малорастяжимых, отмечали фиброз, уменьшение либо увеличение плотности сосудов микроциркуляторного русла. Площадь сосудов в зонах прикрепления АРХ достоверно превышала площадь сосудов вне зон прикрепления тяжей ( $p=0,004$ ).

Гистологическое исследование миокарда показало, что площадь ишемии в зонах прикрепления АРХ достоверно превышала площадь ишемии вне зон прикрепления АРХ ( $p<0,01$ ). Не выявлено зависимости выраженности региональной ишемии в зонах прикрепления АРХ ( $p=-0,05$ ;  $p=0,6$ ) и вне этих зон ( $p=-0,03$ ;  $p=0,7$ ) от возраста пациентов, топографического варианта АРХ ( $p=0,09$ ), а также от микроскопического строения (выраженности фиброзного и мышечного компонентов) АРХ ( $p=0,6$ ). При корреляционном анализе выявили тенденцию к увеличению площади ишемии при уменьшении длины АРХ ( $p=0,28$ ;  $p=0,049$ ).

АРХ левого желудочка в 13,3 % случаях изменяли геометрию левого желудочка. В случае одной точки прикрепления АРХ левого желудочка на межжелудочковой перегородке, в 4,1% наблюдений имели место аневризмы мышечной части межжелудочковой перегородки.

Макроскопические изменения в зонах прикрепления АРХ выявлялись в 45,9% сердец, чаще в левом желудочке (41,8% случаев) ( $\chi^2=60,8$ ,  $p<0,001$ ), по сравнению с правым (4,1% случаев). Пристеночные флотирующие тромбы в верхушечной области, ограниченные аномальными тяжами, были обнаружены в 3,1% случаях, утолщение эндокарда имело место в 31,6% сердец, а субэндокардиальные кровоизлияния - в 7,2% случаях.

В большинстве случаев аномальные хорды встречались в сочетании с другими МАС, при этом в одном сердце редко определялись одиночные нарушения архитектоники, часто выявляли множественные аномалии, наибольшее количество которых составляло 19 ( $\chi^2=22,2$ ,  $p<0,001$ ). Встречались сочетания АРХ с аномалиями папиллярных мышц левого желудочка (55%), персистирующим клапаном коронарного синуса (34%), фенестрациями створок клапанов (35,3%) - аортального (15,7%), митрального (10,8%), трикуспидального (8,8%); аномалиями коронарных артерий (34%). Нередко аномальные хорды сочетались с аномалиями папиллярных мышц правого желудочка (20,6%), аневризмами синусов Вальсальвы (15,7%), открытым овальным окном у взрослых (13,7%).

На основании результатов изучения топографических вариантов и морфологических характеристик разработана анатомическая рабочая классификация АРХ. **Анатомическая рабочая классификация аномально расположенных хорд сердца**

### **Количество хорд**

1, 2, 3, 4 и т.д.

### **Топографическая характеристика**

Положение относительно камеры сердца: в правом предсердии, правом желудочке, левом желудочке

Положение относительно продольной оси сердца: вертикальная, горизонтальная, диагональная

Положение относительно трех условных отделов желудочка сердца: верхушечная, срединная, базальная

Точки прикрепления хорды: головка, тело, основание папиллярной мышцы - нижняя, средняя, верхняя треть межжелудочковой перегородки; папиллярные мышцы; верхняя или нижняя треть межжелудочковой перегородки; створки атрио-вентрикулярного клапана - верхняя треть межжелудочковой перегородки; передняя - задняя стенки желудочка; папиллярная мышца - стенка желудочка.

### **Метрические характеристики**

Длина (2-75 мм)

Толщина (1-2 мм)

Растяжимость (0-12 мм).

### **Морфологическая характеристика**

Мышечная

Мышечно-фиброзная: с преобладанием мышечно-го компонента, с преобладанием фиброзного компонента

Фиброзная

С наличием Пуркинье-подобных клеток, кальциноза, надрыва, отрыва, кровоизлияний; миксоматоза, вегетаций.

### **Прикрепление к стенкам камеры сердца**

В двух, трех, четырех участках.

### **Морфологическая характеристика тканей в местах прикрепления хорды**

Изменения отсутствуют, кровоизлияния, фиброз, надрыв, уменьшение либо увеличение плотности сосудов микроциркуляторного русла, ишемия.

### **Сочетание с другими малыми аномалиями сердца**

Аномалии папиллярных мышц, пролабирование створок клапана, аневризма синуса Вальсальвы, аномалия коронарных артерий и др.

### **Изменения миокарда, клапанов сердца, перегородок**

Признаки дилатационной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии, порока сердца и т.д.

Разработанная классификация поможет клиницисту распознать механизмы развития патологических симптомов и синдромов, обусловленных аномальными

ми тяжами в камерах сердца, у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Оценка макроскопических и микроскопических особенностей APX при аутопсийном исследовании позволит определить их участие в танатогенезе.

#### Выводы

1. Аномально расположенные хорды являются наиболее распространенными (71%) малыми аномалиями сердца, выявляемыми при аутопсии часто у мужчин (60,9%), реже – у женщин (39,1%).

2. Положение аномальной хорды в камере сердца и ее метрические характеристики влияют на структурные изменения тяжа и зон прикрепления, в то же время возраст больного не оказывает влияния на изменения соединительнотканного матрикса хорды.

3. Пуркинье-подобные клетки определяются в 49,5% случаев APX, при этом преимущественно в аномальных тяжах левого желудочка. 4. В зонах прикрепления аномальных хорд происходит структурная перестройка субэндокардиальных участков миокарда, вызывающая ремоделирование сердца.

4. При формулировке посмертного диагноза рекомендуется отмечать наличие и характер малой аномалии сердца как одной из возможных причин, участвующих в развитии осложнений и танатогенезе.

#### Литература

- Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. - М.: Медицина, 1997. - 288 с.
- Гнусаев, С.Ф. Рабочая классификация малых аномалий развития сердца и их клиническое значение у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2002. - № 2. - С. 175-176.
- Домницкая, Т.М. Результаты патологоанатомического исследования аномально расположенных хорд левого желудочка / Т.М. Домницкая, Б.А. Сидоренко, Д.Ю. Песков // Терапевтический архив. - 1997. - №11. - С. 60-67.
- Корженков, А.А. Расположенность добавочных хорд в левом желудочке и синдрома ранней реполяризации желудочков (популяционное исследование / А.А. Корженков, А.Н. Рябиков, С.Х. Малютина // Кардиология. - 1991. - № 31 (4). - С. 75-76.
- Котовская, Е.С. К проблеме мышечных мостиков миокарда / Е.С. Котовская, М.Ю. Шалаева, В.П. Мазаев [и др.] // Кардиология. - 1994. - №34 (5). - С. 43-46.
- Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский. - СПб: ИКФ «Фолиант», 1999. - 640 с.
- Мартынов, А.И. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова, О.О. Мельник // Международный медицинский журнал. - 1998. - №1. - С. 17-22.
- Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение ишемических и стрессорных повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.
- Минкин, Р.Б. Пролапсы клапанов (клиническая, эхокардиографическая, фонокардиографическая и электрокардиографическая характеристики) / Р.Б. Минкин, С.Р. Минкин // Клиническая медицина. - 1993. - №4. - С. 30-34.
- Михайлов, С.С. Клиническая анатомия сердца / С.С. Михайлов. - М.: Медицина, 1987. - 288 с.
- Сторожаков, Г.И. Ложные хорды левого желудочка сердца / Г.И. Сторожаков, И.Г. Блохина, Г.Е. Гендлин // Кардиология. - 1994. - №8. - С. 75-79.
- Трисветова, Е.Л. Малые аномалии сердца (клиника, диагностика, экспертное значение у мужчин молодого возраста) / Е.Л. Трисветова. - Минск ООО «Ковчег», 2005. - 200 с.
- Трисветова, Е.Л. Малые аномалии сердца / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова // ическая медицина. - 2002. - №1. - С. 9-15.
- Трисветова, Е.Л. Частота и структурные (эхокардиографические) особенности малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова, Е.П. Леонов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2002. - №3. - С. 81-86.
- Цыпленкова, В.Г. Морфология миокарда при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта / В.Г. Цыпленкова, Н.Н. Бескровнова // Архив патологии. - 1998. - №6. - С. 13-18.
- Beattie, J.M. Left ventricular false tendons in man: identification of clinically significant morphological variants / J.M. Beattie, F.A. Gaffney, L.M. Buja [et al.] // Br Heart J. - 1986. - Vol. 55. - P. 525.
- Cocheri, G. Le false corde tendineae / G. Cocheri, G. Bardelli // Minerva Cardioangiol. - 1992. - Vol. 40. - P. 353-358.
- Lam, J.N.C. Morphology of the human Mitral Valve. I. Chorda tendineae: A New classification / J.N.C. Lam, N. Ranganathan, E.D. Wagle, M.D. Silber // Circulation. - 1970. - Vol. 41. - P. 449-467.

**АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
И КЛАССИФИКАЦИЯ АНОМАЛЬНО  
РАСПОЛОЖЕННЫХ ХОРД СЕРДЦА****Е.А. ТРИСВЕТОВА, О.А. ЮДИНА**

Проведено аутопсийное исследование 578 (51% мужчин, 49% женщин) случаев с целью изучения распространенности и анатомических особенностей аномально расположенных хорд сердца. Распространенность малых аномалий сердца составила 16,95 % случаев у умерших в возрасте 15 – 87 лет. В 71,4% случаев выявили АРХ в виде одиночных и множественных тяжей в камерах сердца, в 60,9% случаев у мужчин, в 39,1% случаев – у женщин. Установлено, что положение аномальной хорды в камере сердца и ее метрические характеристики влияют на структурные изменения тяжа и зон прикрепления, в то же время возраст больного не оказывает влияния на изменения соединительнотканного матрикса хорды. В 49,5% случаев аномально расположенных хорд диагностировали Пуркинье-подобные клетки, при этом преимущественно в аномальных тяжях левого желудочка. В зонах прикрепления аномальных хорд микроскопически определили структурную перестройку субэндокардиальных участков миокарда, вызывающую ремоделирование сердца. Особенности строения аномальных тяжей, перестройка прилежащих к участкам прикрепления тканей являются одной из возможных причин, участвующих в развитии осложнений и танатогенезе. В анатомической рабочей классификации аномальных хорд следует отражать топографические, метрические, морфологические особенности аномальных тяжей, а также указывать изменения участков прикрепления хорды, сочетание с другими вариантами малых аномалий сердца и/или болезнями миокарда и клапанного аппарата.

**Ключевые слова:** аномально расположенные хорды сердца, анатомия, классификация

**THE ANATOMICAL CHARACTERISTIC  
AND CLASSIFICATION OF ABNORMALLY  
LOCATED HEART CHORDS****TRISVETOVA E.L., YUDINA O.A.**

Autopsic research of 578 cases (51% of men, 49% of women) with the purpose of studying of prevalence and anatomical features of abnormally located heart chords is carried out. Prevalence of heart micro anomalies was at 16,95% of cases in died persons at the age of 15-87. ALHC as single and multiple helms in heart chambers were revealed at 71,4% of cases, at 60,9% of cases - in men, at 39,1% of cases - in women. It is established, that position of abnormal chord in the heart chamber and its metric characteristics influence structural changes of helm and zones of an attachment, at the same time the age of the patient does not render influence on changes of connective tissue matrix of a chord. Purkinje's-like cells were diagnosed at 49,5% of cases of abnormally located chords, thus mainly in abnormal helms of the left ventricle. In zones of abnormal chords attachment structural reorganization of subendocardial sites of the myocardium, causing heart remodeling is determined microscopically. Features of abnormal helms structure, reorganization of adjacent to sites of an attachment tissue is one of the possible reasons participating in development of complications and tanatogenesis. In anatomical working abnormal chords classification it is necessary to reflect topographical, metric, morphological features of abnormal helms, and also to specify changes of sites of chord attachment, a combination with other variants of heart micro anomalies and-or with myocardium and valve apparatus illnesses.

**Key words:** abnormally located heart chords, anatomy, classification

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616.12-007.1.15-053

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАЛЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

С.Ф. Гнусаев<sup>1</sup>, Ю.М. Белозеров<sup>2</sup>, А.Ф. Виноградов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тверская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>Московский НИИ педиатрии и детской хирургии  
Росмедтехнологий

**В**ысокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей обуславливает актуальность прогнозирования и первичной профилактики патологии, для чего должны формироваться так называемые группы риска путем отбора индивидуумов с повышенным риском заболевания [9]. В группах повышенного риска целесообразно проведение профилактических мероприятий. С другой стороны, функциональные кардиопатии, имитируя органические изменения в сердце, являются причиной многих врачебных ошибок, гипердиагностики кардитов, пороков сердца. Дети длительно получают необоснованную противовоспалительную, антибактериальную терапию, их освобождают от занятий физической культурой.

В последние годы наряду с функциональными кардиопатиями актуализирована проблема микроструктурных изменений в сердце. В связи с широким распространением ультразвуковых методов исследования, стали распознаваться минорные аномалии сердца, которые в детском возрасте, в ряде случаев могут являться морфологической основой функциональной кардиоваскулярной патологии [1, 4].

Малые аномалии сердца – гемодинамически малозначимые анатомические изменения сердца и магистральных сосудов. Однако, принцип оценки по функциональной значимости, когда речь идет об отнесении какого-либо структурного дефекта к малым аномалиям сердца, является весьма условным. Так, например, двустворчатый аортальный клапан обычно не приводит к нарушению аортального кровотока, однако именно при этой аномалии частота внезапной смерти выше, чем в популяции [12]. С другой стороны, преувеличение функциональной значимости стигмы в сердце также не оправдано.

В литературе широко представлены данные в отношении таких малых аномалий сердца, как аномально расположенные трабекулы, «ложные» хорды в левом желудочке [7, 11, 5], пролапсы митрального и трикуспидального клапанов [2, 8, 10]. До настоящего времени шло описательное и накопительное исследование малых аномалий сердца. В то же время не изучена их распространенность в популяции, нет системного подхода к диагностике, гемодинамике, прогнозу. Нет

данных о влиянии возраста, пола, неблагоприятных антенатальных факторов, экологии на количественный и качественный спектр микроаномалий сердца.

Необходимость решения этих вопросов определяет актуальность предпринятого исследования.

Цель работы - выявить распространенность малых аномалий сердца, определить их клиническое значение у детей для совершенствования диагностики, прогнозирования состояния и обоснования дифференцированного наблюдения.

**Материал и методы.** Всего обследован 3031 ребенок, в том числе 1850 детям проведено эхокардиографическое обследование для разработки центильных нормативов основных эхометрических показателей сердца. У 1061 ребенка популяционной репрезентативной выборки и у 120 детей с экстрастиольей проведена оценка распространенности малых аномалий сердца.

Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 2911 детей. 1850 детям (915 мальчикам и 935 девочкам) в возрасте от 1 до 15 лет в детских садах и школах городов Москвы, Зеленограда и Твери проведено эхокардиографическое обследование с целью разработки центильных нормативов основных эхометрических показателей сердца.

1061 ребенку в возрасте 2-12 лет другой популяционной репрезентативной выборки проведена оценка распространенности малых аномалий сердца;

Комплексное обследование включало: клинико-анамнестический метод, доплер-эхокардиографию и функциональные методы исследования: электрокардиографию, кардиоинтервалографию, холтеровское мониторирование сердечного ритма, велоэргометрию. Оценивали внешние малые аномалии.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы Microsoft Excel и программы «Cards».

**Результаты и обсуждение.** В результате эхокардиографии 1850 детей в возрасте 1-15 лет и центильного распределения эхометрических показателей составлены современные таблицы ультразвуковых нормативов размеров сердца с учетом пола, возраста и физического развития [3].

На основе клинико-эхокардиографических ис-



Распространенность малых аномалий сердца у детей 1-14 лет (в %)

Вариант микроаномалии	Мальчики n=536 %	Девочки n=525 %	Всего n=1061 %
<b>Предсердия и межпредсердная перегородка</b>			
Пролабирующий клапан нижней полой вены	0,9	1,1	1,0
Увеличенная Евстахиева заслонка более 1 см	28,0	23,8	25,9
Открытое овальное окно	3,0	5,7	4,3
Небольшая аневризма МПП	0,6	1,3	0,9
Аномальные трабекулы в ПП	1,9	1,3	1,6
Пролабирующие гребенчатые мышцы в ПП	12,1	7,3**	9,7
<b>Трикуспидальный клапан (ТК)</b>			
Смещение септальной створки ТК в полость правого желудочка в пределах 10 мм	32,7	30,5	31,6
Дилатация правого атриовентрикулярного отверстия	9,0	6,5	7,7
Пролабирование трикуспидального клапана	5,2	3,8	4,5
<b>Легочная артерия (ЛА)</b>			
Дилатация ствола легочной артерии	27,4	23,1	25,1
<b>Аорта</b>			
Погранично узкий корень аорты	10,3	9,9	10,1
Погранично широкий корень аорты	8,6	9,3	9,0
Дилатация синусов Вальсальвы	31,9	23,1**	27,5
Двустворчатый аортальный клапан	0,4	0,6	0,5
Асимметрия створок аортального клапана	4,4	3,8	8,2
Пролабирование аортального клапана	7,3	5,9	6,6
Деформация выносящего тракта желудочка систолическим валиком в верхней трети межжелудочковой перегородки	2,1	1,3	1,7
<b>Левый желудочек (ЛЖ)</b>			
Поперечно расположенные трабекулы в полости ЛЖ	4,7	4,6	4,6
Продольно расположенные трабекулы в полости ЛЖ	9,5	5,5*	7,5
Диагонально расположенные трабекулы в полости ЛЖ	22,2	22,1	22,1
<b>Митральный клапан</b>			
Пролабирование митрального клапана	17,0	28,2***	22,5
Эктопическое крепление хорд передней створки митрального клапана	9,5	8,4	9,0
Эктопическое крепление хорд задней створки митрального клапана	1,1	0,4	0,8
Нарушенное распределение хорд передней створки митрального клапана	23,1	36,2***	29,6
Нарушенное распределение хорд задней створки митрального клапана	6,5	3,6*	5,1
Дополнительные группы папиллярных мышц	2,1	2,1	2,1

Примечание. \*, \*\*, \*\*\* -  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  - достоверность различия показателей между группами мальчиков и девочек.

следований 1061 ребенка, данных литературы разработаны ультразвуковые критерии малых аномалий сердца [6]. Эхокардиографическими критериями малых аномалий сердца явились конкретные структуры, визуализируемые в двух- и одномерном режиме эхосканирования, пограничные значения эхометрических показателей сердца.

Исследование распространенности малых аномалий сердца (табл. 1) показало их высокий удельный вес, составляющий 98%, что поставило на повестку дня вопрос: норма это, функциональные отклонения, патология или яркое свидетельство перехода количественных изменений в качественные?

В популяции детей наиболее часто выявлялись следующие малые аномалии сердца: смещение септальной створки трехстворчатого клапана в полость желудочка в пределах 10 мм, нарушенное распределение хорд передней створки митрального клапана, дилатация синусов Вальсальвы, увеличенная Евстахиева заслонка более 1 см, дилатация ствола легочной артерии, пролабирование митрального клапана,

диагонально расположенные трабекулы в полости левого желудочка.

**Встречаемость малых аномалий сердца зависит от возраста и не является стабильной, что подтверждено ее различием в трех возрастных группах (табл. 2, 3).**

У детей в старших возрастных группах отмечается достоверное уменьшение частоты пролабирующего клапана нижней полой вены, увеличенной Евстахиевой заслонки, дилатации правого атриовентрикулярного отверстия, асимметрии створок аортального клапана. Уменьшение их частоты с возрастом может быть обусловлено совершенствованием дифференцировки кардиальных структур в развивающемся организме. Так, развитие клапана аорты и митрального аппарата продолжается в постнатальном онтогенезе и направлено на улучшение запирающей функции. Кроме того - процессами обратного развития соединительнотканых структур: Евстахиева заслонка рудиментарно с возрастом. Наконец, адаптационной перестройкой кровообращения: нагрузка на правый желудочек с

Малые аномалии сердца, частота которых уменьшается с возрастом

Вид микроаномалии	I	II	III	P
Пролабирующий клапан нижней полой вены	1,9	1,5	0,4	II-III <0,01 I-III <0,01
Увеличенная Евстахиева заслонка более 1 см	34,3	25,0	24,4	I-II <0,05 I-III <0,05
Дилатация правого атриовентрикулярного отверстия	11,1	10,8	4,5	I-II <0,05 I-III <0,05
Асимметрия створок клапана аорты	17,6	14,5	3,8	II-III <0,001 I-III <0,001

Примечание. I - частота (в %) признака у детей от 1 года до 3 лет, II - у детей от 4 до 6 лет; III - у детей от 7 до 12 лет; P - достоверность различия в частоте признака между группами.

возрастом уменьшается, а на левый желудочек увеличивается. В этой связи дилатация правого атриовентрикулярного отверстия с возрастом уменьшается.

Наоборот, в основе увеличения с возрастом частоты таких стигм кардиогенеза, как дилатация синусов Вальсальвы, пролабирование митрального клапана, смещение септальной створки трикуспидального клапана может лежать усиление диспластических процессов в преимущественно в соединительнотканной строме сердца.

**Проведенные исследования подтверждают зависимость качественных изменений от количественных.** У детей выявлялось от 1 до 9 микроаномалий сердца со средним числом около 3-х и модальностью на уровне 3 стигм. В этой связи за условно пороговое значение уровня стигматизации сердца принята величина 3. Она рассматривается нами как предел «допустимого». Превышение этого порога является своеобразным индикатором возможного неблагополучия как в отношении факторов, влияющих на формирование здоровья, так и факторов, характеризующих его.

Число детей, имевших уровень стигм кардиогенеза выше порогового, составило 337 человек (31,8%). Данное обстоятельство означает, что **каждый третий здоровый ребенок популяции подвергается неблагоприятным эндогенным и/или экзогенным воздействиям во время внутриутробного и постнатального развития.** У детей с надпороговым уровнем кардиальных микроаномалий в анамнезе выявлялось больше неблагоприятных факторов, отягощающих течение беременности, чем у детей с допороговым числом минорных аномалий. Такими факторами оказались токсикоз 1 половины беременности, инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной системы, респираторного тракта матери, угроза прерывания беременности, курение родителей, проживание в экологически загрязненных районах.

Особое внимание привлекает более **высокий удельный вес стигматизации сердца в районах экологического неблагополучия при проживании матерей и детей в непосредственной близости от производственного комбината химических волокон.** Наиболее часто в экологически неблагоприятных районах встречались дети со смещением септальной створки трикуспидального клапана, нарушенным распределением хорд митрального клапана, дилатацией синусов Вальсальвы, пролапсом митрального клапана, с диагонально и поперечно расположенными трабекулами в левом желудочке, погранично узким корнем аорты.

Вышеизложенное позволяет предположить, что **на формирование в онтогенезе малых аномалий сердца влияют экологически неблагоприятные факторы, такие, как проживание беременных женщин, а в дальнейшем и детей, в районах высокого**

### **загрязнения атмосферного воздуха сероводородом и сероуглеродом.**

Нами определены структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей с акцидентальными систолическими шумами при погранично узком корне аорты и аномально расположенных трабекулах в левом желудочке.

**Выявлены такие микроаномалии, которые даже в единственном количестве, а тем более в сочетании с другими стигмами, приводят к снижению физического развития детей.** Это погранично узкий корень аорты, аномально расположенные трабекулы в левом желудочке. Их распространенность в популяции детей была соответственно 10,1%, 33,6%. Чаще других встречались аномально расположенные трабекулы с диагональным расположением - в 22,1%, с продольным - в 7,5%, и поперечным - в 4,6%. Мы выделили три разновидности поперечно расположенных трабекул: базально-расположенные, медиально-расположенные и верхушечно-расположенные трабекулы. Диагональные трабекулы были двух разновидностей: среднежелудочково-базальные и верхушечно-среднежелудочковые.

**Индикатором соматического неблагополучия является надпороговый уровень сердечной стигматизации. Чем он выше, тем больше мы отметили клинических изменений.**

Для физического развития детей с погранично узким корнем аорты и аномально расположенными трабекулами были более характерны, чем для детей без микроаномалий, микросоматический соматотип и дисгармоничное развитие из-за дефицита массы тела.

**Наиболее ярким клиническим отражением малых аномалий сердца явился систолический шум.** Он выслушивался намного чаще, чем у детей без малых аномалий сердца: при погранично узкой аорте - в 2 раза ( $p < 0,01$ ), аномально расположенных трабекулах - в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). Шумы чаще всего были музыкальными по тембру, умеренными по интенсивности, обычно 2-3 степени по Levine, иногда грубыми и, что важно, не распространялись за пределы относительной тупости сердца.

Разнообразные аускультативной картины при аномально расположенных трабекулах явилось условием гипердиагностики у 6 детей в виде псевдодефекта межпредсердной перегородки и псевдодефекта межжелудочковой перегородки.

**Основными факторами в происхождении систолического шума при малых аномалиях сердца являются: выраженная турбулентность потока крови из-за «узости» аорты или механического препятствия ему трабекулой, а также в результате сужения путей оттока при локализации аномальной трабекулы в базальном отделе левого желудочка.**

Малые аномалии сердца, частота которых увеличивается с возрастом

Вид микроаномалии	I	II	III	P
Смещение септальной створки трехстворчатого клапана в пределах 10 мм	17,6	23,2	38,8	I-III <0,001 II-III <0,001
Дилатация синусов Вальсальвы	16,7	18,4	34,8	I-III <0,001 II-III <0,001
Диагонально расположенные трабекулы в полости левого желудочка	11,8	18,5	27,2	I-III <0,001 II-III <0,01
Пролабирование митрального клапана	13,4	19,5	26,9	I-III <0,01 II-III <0,01

Примечание. I - частота (в %) признака у детей от 1 года до 3 лет, II - у детей от 4 до 6 лет; III - у детей от 7 до 12 лет;

P - достоверность различия в частоте признака между группами.

В вегетативном статусе при погранично узкой аорте выявлены следующие особенности. У детей раннего возраста преобладает симпатикотония, нормальные варианты вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности. У детей дошкольного и школьного возрастов чаще встречается ваготония и измененные варианты вегетативного обеспечения деятельности, в основном с недостаточным обеспечением, такие, как асимпатикотонический и гипердиастолический.

У большинства детей с аномально расположенными трабекулами отмечались изменения вегетативного тонуса и вегетативной реактивности. Симпатикотония была у 57,3% детей, ваготония - у 20,9%. Более выраженная вегетативная дисфункция отмечалась при поперечном расположении трабекул. У этих детей преобладал асимпатикотонический вариант вегетативной реактивности (44,0%).

Во всех возрастных группах – как у детей с погранично узким корнем аорты, так и с аномально расположенными трабекулами отмечались изменения центральной гемодинамики по сравнению с детьми контрольных групп: были уменьшены размеры конечно-диастолического диаметра левого желудочка, диаметра левого предсердия, конечно-диастолический объем левого желудочка, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс, снижена скорость циркулярного сокращения миокарда, уменьшена масса миокарда левого желудочка.

Достоверное снижение индекса эффективности работы сердца, являющегося интегральным показателем реакции аппарата кровообращения на нагрузку, при погранично узком корне аорты свидетельствует о низкой толерантности детей к физической нагрузке. Период после нагрузки у детей с погранично узким корнем аорты отличался более медленным восстановлением ЧСС, что указывает на длительно сохраняющийся избыточный хронотропный ответ на нагрузку в восстановительном периоде. Убедительно показано, что дети с пограничным значением диаметра аорты имеют сниженную адаптивность кровообращения к физическим нагрузкам, что должно быть учтено при определении показаний к занятиям спортом. Этим детям должен назначаться индивидуальный щадящий нагрузочный режим.

Для выявления роли микроаномалий сердца при нарушениях сердечного ритма обследовано 120 детей с экстрасистолией в возрасте 2-15 лет. Суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась у 80 детей, желудочковая – у 40 детей. С редкой экстрасистолией (менее 15 в мин) было 64 ребенка, с частой - 56 детей. Во всех случаях исключена органическая патология сердца и нейроэндокринные заболевания.

У 82,9% детей с экстрасистолией имелось неблагоприятное течение ante- и перинатального периодов. Неблагоприятное течение беременности имело место в 76,1% случаев, патология в родах отмечена в 79,5% случаев, у 11,4% детей имелись указания на перинатальное повреждение центральной нервной системы (родовая травма, асфиксия). 40% детей на 1-м году жизни наблюдались у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии.

**Большинство малых аномалий сердца, выявленных у детей с экстрасистолией, с большей частотой, чем при популяционных исследованиях, имеет отношение к гемодинамике в правых отделах сердца, в том числе в правом предсердии.** Такими микроаномалиями являются: увеличенная Евстахиева заслонка (35,8%, в контрольной группе - 26,0%,  $p < 0,05$ ), пролабирующие гребенчатые мышцы в правом предсердии (15,8% - 9,7%), открытое овальное окно (10,8% - 4,3%,  $p < 0,05$ ), аномальная трабекула (10,0% - 1,6%,  $p < 0,01$ ), пролабирующий клапан нижней полой вены (5,8% - 1,0%,  $p < 0,05$ ). Механическое раздражение, передающееся турбулентным потоком крови, создающимся кардиальными микроаномалиями, на структуры проводящей системы сердца, возможно, рефлекторно обуславливает возникновение аритмий.

Аномально расположенные трабекулы в полости левого желудочка у детей с экстрасистолией также встречаются чаще, чем в популяции (56,7% - 34,2%,  $p < 0,05$ ). Имея в своем составе проводящие клетки, аномально расположенные поперечные и диагонально расположенные трабекулы, возможно, являются одним из источников экстрасистолии. Вероятно, и погранично узкая аорта (17,5% - 10,1%,  $p < 0,05$ ), обуславливая большее систолическое напряжение миокарда левого желудочка, может предрасполагать к аритмии напряжения.

Таким образом, результаты, полученные нами, позволили уточнить дефиницию малых аномалий сердца, заложить основы классификации, уменьшить группу псевдокардиологических больных, требующих активного диспансерного наблюдения и комплекса дорогостоящих профилактических мероприятий, что уменьшило ятрогению (излишнюю гиподинамию, лекарственную сенсбилизацию), косвенно улучшая формирование более высокого уровня здоровья.

Как было показано, большинство минорных аномалий кардиогенеза у детей без органического заболевания сердца клинически представлено функциональной кардиоваскулярной патологией, сопряженной с вегетативной дисфункцией. В большинстве случаев эти дети имеют благоприятный

прогноз и не нуждаются в специализированной кардиологической помощи. Однако, определенные аномалии (например, асимметрия клапана аорты, двусторчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана) требуют пристального внимания педиатров и кардиологов в силу того, что они являются факторами риска развития органической патологии сердца у взрослых.

#### Выводы

1. Малые аномалии сердца широко встречаются в популяции детей, но только некоторые формы являются клинически значимыми. Частота детей с надпороговым (более 3 стигм) уровнем кардиальной стигматизации составляет 31,8%. Представленность стигм меняется в онтогенезе: отдельные стигмы претерпевают обратное развитие; выявляемость других с возрастом увеличивается.

2. Установлены ассоциации количественной представленности малых аномалий сердца с неблагоприятными факторами антенатального периода (токсикоз 1 половины беременности, инфекционно-воспалительные заболевания беременных) и продолжительным воздействием агрессивных поллютантов (диоксида серы и углерода).

3. Возникновение акцидентальных шумов в сердце обусловлено малыми аномалиями в виде погранично узкого корня аорты, аномально расположенных трабекул в левом желудочке и некоторые другие. Микроаномалии ограничивают функциональную адаптацию детей, физическую работоспособность и толерантность к физическим нагрузкам.

4. Выявлены ассоциации экстрасистолий с малыми аномалиями правого предсердия, погранично узкой аортой, аномально расположенными трабекулами в левом желудочке и пролапсом митрального клапана, приводящими к возникновению турбулентного потока крови в камерах сердца и рефлекторно-мозжечковому раздражению пейсмекерных образований.

#### Литература

1. Белозеров, Ю.М. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста / Ю.М. Белозеров, Г.Н. Потялико, В.В. Болбиков, С.Ф. Гнусаев. – М.: Медицинские компьютерные системы, 1995. – 190 с.
2. Белозеров, Ю.М. Пролапс митрального клапана у детей / Ю.М. Белозеров, С.Ф. Гнусаев. – Мартис, 1995. – 120 с.
3. Белозеров, Ю.М. Нормативы эхокардиографических показателей сердца у детей / Ю.М. Белозеров, С.Ф. Гнусаев [и др.]. – М., 2006. – 24 с.
4. Воробьев, А.С. Клиническая эхокардиография у детей и подростков / А.С. Воробьев, Т.Д. Бутаев. – СПб: Специальная литература, 1999. – 423 с.
5. Гнусаев, С.Ф. Диагностика кардиальных и внешних малых аномалий развития у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов. – Тверь, 1995. – 26 с.
6. Гнусаев, С.Ф. Эхокардиографические критерии диагностики и классификация малых аномалий сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – №3. – С. 21-27.
7. Домницкая, Т.М. Аномально расположенные хорды сердца у взрослых и детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Т.М. Домницкая. – М., 1998. – 30 с.
8. Мартынов, А.И. Результаты суточного мониторинга артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Тер. Архив. – 2000. – №4. – С. 34-40.
9. Школьников, М.А. Современная структура сердечно-сосудистых заболеваний у детей, лечение и профилактика / М.А. Школьников, И.В. Леонтьева // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – №6. – С. 14-20.
10. Imai, T. A clinicopathological study of morfologic tricuspid valve prolapse in the ages: comparison with color Doppler evaluation / T. Imai, S. Ohkawa, C. Watanabe // J. Cardiol. – 1992. – Vol. 28. – №28. – P. 55.
11. Mobilia, G. Anomalous muscle band of the left heart ventricle and negative anterior T wave in young men / G. Mobilia, G.F. Nevi, F. Aliitto, M. Balolo // Minerva Cardioangiol. – 1991. – Vol. 39. – № 4. – P. 149-152.
12. Thiene, G. Congenital heart disease and sudden death / G. Thiene, D. Corrado, C. Frescura // New Trends Arrhythmias. – 1992. – Vol. 8. – №1-2. – P. 361-373.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАЛЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

С.Ф. ГНУСАЕВ, Ю.М. БЕЛОЗЕРОВ,  
А.Ф. ВИНОГРАДОВ

Проведено комплексное клинко-инструментальное обследование 2911 детей с малыми аномалиями сердца в возрасте от 1 до 15 лет, включающее клинко-анамнестический метод, доплер-эхокардиографию, электрокардиографию, кардиоинтервалографию, холтеровское мониторирование сердечного ритма, велоэргометрию и оценку внешних малых аномалий.

Установлено, что частота детей с надпороговым (более 3 стигм) уровнем кардиальной стигматизации составляет 31,8%, отдельные стигмы претерпевают обратное развитие, выявляемость других с возрастом увеличивается. Установлены ассоциации количества малых аномалий сердца с неблагоприятными факторами антенатального периода и продолжительным воздействием агрессивных поллютантов. Установлена связь акцидентальных шумов в сердце и экстрасистолической аритмии с отдельными вариантами сердечных микроаномалий. Малые сердечные аномалии ограничивают функциональную адаптацию детей, физическую работоспособность и толерантность к физическим нагрузкам.

**Ключевые слова:** малые аномалии сердца, возрастные группы детей, распространенность, клиническое значение

#### CLINICAL VALUE OF HEART MICRO ANOMALIES IN CHILDREN

GNUSSAEV S.F., BELOZEROV JU.M.,  
VINOGRADOV A.F.

Complex clinical-instrumental inspection of 2911 children with heart micro anomalies in the age of 1-15, including clinical-anamnestic method, Doppler-echocardiography, electrocardiography, cardiointervalography, Holter-monitoring of cardio rhythm, veloergometry and an estimation of external micro anomalies is carried out.

It is established, that frequency of children with above threshold level (more than 3 stigmas) of cardiac stigmatization makes 31,8 %, some stigmas undergo back development, detectability of others increases with the years. Associations of quantity of heart micro anomalies with adverse factors of antenatal period and long influence of aggressive pollutants are established. Connection of accidental cardiac murmur and extrasystolic arrhythmia with separate variants of heart micro anomalies is established. Heart micro anomalies limit functional adaptation of children, physical serviceability and tolerance to physical work.

**Key words:** small micro anomalies, age groups of children, prevalence, clinical value



© Коллектив авторов, 2008  
УДК 618.1:616–007.44:616–007.17–0182

## ФЕНОМЕН ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦИТОПАТИИ У ПАЦИЕНТОК С ОПУЩЕНИЕМ И ВЫПАДЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ – КАК ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТКАНЕВОМ УРОВНЕ

Т.Ю. Смольнова<sup>1</sup>, С.В. Савельев<sup>2</sup>, Н.И. Яковлева<sup>1</sup>,  
В.А. Гришин<sup>1</sup>, В.М. Барабанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва

**Пролапс гениталий у женщин репродуктивного возраста в некоторых случаях может являться следствием генерализованной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и рассматриваться как частное проявление синдрома ДСТ на уровне репродуктивной системы [4,5].**

Актуальность данной работы обусловлена трудностью в проведении дифференциального диагноза между формами пролапса гениталий, т.к. решение вопроса о генезе пролапса (травматические причины формирования, результат синдрома ДСТ) в некоторых случаях является неразрешимой задачей. Необходимость градации обусловлена подбором хирургической технологии, что является принципиальным при лечении таких больных.

Пролапс гениталий у пациенток с синдромом ДСТ формируется без видимых причин (отсутствуют травматические роды, факторы, способствующие повышению внутрибрюшного давления и т.д.) и относится к «идиопатическим» формам [4,5].

Актуальность данной работы обусловлена и тем, что методы постановки диагноза ДСТ расплывчаты. Это касается фенотипических маркеров, данных физикального исследования, ЭхоКГ-признаков и даже морфологических аспектов. Отсутствие специальных методов исследования, сложность диагностики ввиду отсутствия четких диагностических критериев затрудняют выявление патологии. Распознаваемость не превышает 2,4% [3].

Кроме того, высокая распространенность ДСТ среди женского населения (53% составляют женщины), высокий процент новых спорадических мутаций – 25,7%, аутосомно-доминантный тип наследования (в 73,8% случаев) подчеркивают актуальность данной проблемы [1,2].

Поэтому естественным желанием исследователей является поиск дополнительных критериев (маркеров)

синдрома ДСТ у пациенток с пролапсом гениталий на тканевом уровне, что позволит улучшить отбор больных для применения хирургических методов лечения пролапса гениталий с использованием высоких технологий.

Целью настоящей работы явилось выявление патоморфологических критериев дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне и адаптация их к клинике.

**Материал и методы.** В работе использованы следующие методы исследования: 1) общие лабораторные; 2) подометрический метод, манометрическое исследование силы кистей рук; 3) рентгенологические методы (по показаниям), УЗИ желчного пузыря, почек, ЭхоКГ; 4) морфология и иммуногистохимия круглой и крестцово-маточной связок (40 больных). Операционный материал, полученный при хирургическом вмешательстве, фиксирован в 4% формальдегиде и обработан по традиционной технологии. Ткани проводили через декальцинирующий раствор В.Краузе, при помощи вибратора фирмы «Leica» изготавливали серии срезов толщиной 5–8 мкм для проведения параллельного окрашивания гематоксилин-эозином и по Маллори. При оценке масштабов жирового перерождения изготавливали криостатные срезы толщиной 15 мкм, которые окрашивали суданом III. Материал изучали в светооптическом микроскопе «Leica DMB» с видеосистемой «Sony» SSC-DC50P, YS-W150 и цифровым видеоанализатором.

Для проведения иммуногистохимических реакций использовали парафиновые серийные срезы толщиной 10 мкм, полученные по традиционной технологии при помощи вибратора. После депарафинизации в ксилоле срезы обезвоживали в ряду спиртов и обрабатывали террилитином (0,2%), растворенном в трибуфере с pH 7,6 в течение 30 минут при 37°C. После обработки срезы инкубировали 30 минут при 37°C с

## Критерии выраженности ДСТ

Малые признаки: по 1 баллу	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела.</li> <li>2) Отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды.</li> <li>3) Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет.</li> <li>4) Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии.</li> <li>5) Уплотнение свода стопы.</li> <li>6) Склонность к легкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей.</li> <li>7) Кровотечение в послеродовом периоде.</li> <li>8) Вегето-сосудистые дисфункции.</li> <li>9) Нарушение сердечного ритма и проводимости</li> </ol>
Большие признаки: по 2 балла	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Сколиоз, кифоз, кифосколиоз.</li> <li>2) Плоскостопие 2-3 степени.</li> <li>3) Эластоз кожи.</li> <li>4) Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата суставов.</li> <li>5) Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям. Тонзиллэктомия.</li> <li>6) Варикозная болезнь, геморрой.</li> <li>7) Дискинезия желчевыводящих путей.</li> <li>8) Нарушение эвакуационной функции ЖКТ.</li> <li>9) Угроза преждевременных родов на сроке 32-35 нед. беременности, преждевременные роды.</li> <li>10) Быстрые и стремительные роды в анамнезе с гипотоническим кровотечением или без него в 3 периоде родов.</li> <li>11) Проллапс гениталий и грыжи у родственников первой линии.</li> </ol>
Тяжелые проявления и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов: по 3 балла	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Грыжи.</li> <li>2) Спланхноптоз.</li> <li>3) Варикозная болезнь и геморрой (оперативное лечение), хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями.</li> <li>4) Привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов.</li> <li>5) Нарушения моторной функции ЖКТ, подтвержденные лабораторными и инструментальными методами исследования.</li> <li>6) Дивертикулы, долихосигма.</li> <li>7) Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции.</li> </ol>

Сумма баллов:

до 9 - легкая степень тяжести (маловыраженная);

от 10 до 16 - средняя степень тяжести (умеренно выраженная);

от 17 и выше - тяжелая степень (выраженная).

первичными моноклональными антителами к коллагенам I, II и III типа. Первичные антитела разбавляли в трис-буфере с 0,1% Triton X-100. Антитела к коллагену I использовали в концентрациях 10 мкг/мл, а к коллагену II, III типа – 1-2 мкг/мл. Вторичные антитела кролика к Ig мыши, меченые RITC, при разбавлении 1:25 инкубировали с отмытыми от первичных антител срезами 80 минут. По аналогичной технологии использовали вторичные антитела кролика к Ig мыши, меченые пероксидазой хрена, которая затем проявлялась по традиционной технологии. Для контроля использовали истощение антител с известным антигеном и последующими стандартными реакциями. Срезы после окончания иммуногистохимического исследования окрашивали гематоксилин-эозином и по Маллори для оценки гистологического состояния иммуногистохимически исследованных тканей. При использовании вторичных антител, меченых пероксидазой, контрольному гистологическому окрашиванию подвергали соседние срезы.

Материал исследовали в флуоресцентном микроскопе «Leica DMLS» и светооптическом микроскопе «Leica DMB». Для количественных оценок использовали видеоанализатор изображений, дигитайзер Watcom и специализированную векторную программу Canvas 4.0 для Windows 95.

Изучали морфологию тромбоцитов (65 больных).

Мазок крови наносился на покровное стекло. После высыхания окрашивался гематоксилин-эозином. Исследовали агрегатограмму (66 женщин) на аппарате «Biola» LTD (лазерный агрегометр). При этом определялись: 1) спонтанная агрегация; 2) агрегация при воздействии АДФ 0,5 мкмоль/л на 10 секунде; 3) при воздействии коллагеном 2 мг/1 мл к 0,3 плазмы (30 мкл) на 10 секунде. Забор крови производился в моноветты с цитратом натрия 1:9.

**Результаты.** Обследовано 208 пациенток репродуктивного возраста, которые имели опущение и выпадение внутренних половых органов (пролапс гениталий). Большинство пациенток (83,9%) имели признаки синдрома ДСТ. Гипермобильность суставов выявлена у 46,1% больных, плоскостопие – у 69,2%, искривление позвоночника – у 38%. Варикозной болезнью страдали 53,8% больных, вегето-сосудистыми дисфункциями – 49% женщин, пролапс митрального клапана выявлен у 43,3%, аномально-расположенные хорды – у 87% больных, нарушения сердечного ритма и проводимости – у 38%. Гастроптоз, нефроптоз, грыжи выявлены у 12%, 6,7%, 14,4% больных, соответственно, нестабильность тазовых органов – у 70,9% пациенток [4,5,6].

Ярко выраженная наследственная предрасположенность в первой линии родства (матери, сестры) в виде грыж (17,2%), пролапса гениталий (16,4%), плос-

Морфология тромбоцитов у больных с пролапсом гениталий и в контрольной группе (%)

Группы	Юные 4,6%	Зрелые 73,4%	Старые 8,0%	Всего:	Атипические формы 14%				Итого:
					вакуолизи- рованные	дегенера- тивные	гигантские	Всего:	
Контрольная n=20	3,8	58,1	12,3	74,2	3,1	6,6	16,1	25,8	100%
I группа n=12	5,1	36,2	21,3	62,6	4,6	14,4	18,4	37,4	100%
II группа n=27	6,4	38,9	17,1	62,4	5,1	10,3	22,2	37,6	100%
III группа n=26	6,2	35,6	16,4	58,2	9,0	13,6	19,2	41,8	100%

костопия и сколиоза (19,2%), склонности к кровото-чivosti тканей (12,5%), варикозной болезни (36,5%), склонности к гипотонии (22,1%), привычным вывихам (4,8%), - подтверждали генетически детерминированный характер заболевания.

Возникновение пролапса гениталий у больных с ДСТ имеет ряд особенностей и характеризуется:

- наличием прямой взаимосвязи между тяжестью проявлений ДСТ на экстрагенитальном уровне и наличием тяжелых форм пролапса;
- ранним развитием пролапса гениталий (30-35 лет) после единственных неосложненных родов с преобладанием апикальных форм;
- высокой частотой рецидива после хирургической коррекции, что требует специальных вспомогательных технологий;
- сопутствующей экстрагенитальной патологией, укладывающейся в контекст ДСТ и носящей черты наследственной предрасположенности.

Так, у пациенток с выраженными проявлениями ДСТ тяжелые формы пролапса в виде полного и неполного выпадения, а также опущения матки и стенок влагалища 3 степени, составляют 84% по сравнению с 35,2% в группе без признаков ДСТ. В группе с тяжелыми проявлениями ДСТ пролапс гениталий после первых родов развивается в течение первого года у 33,3% больных, через 3 года – у 52,4% против 13,3% и 27,1%, соответственно, в группе без признаков ДСТ.

Чем ярче проявления ДСТ на полиорганном уровне, тем быстрее манифестировало заболевание - хирургическая коррекция в течение ближайших 5 лет после родов потребовалась 72,2% и 37,5% женщин в группе с выраженными и легкими проявлениями ДСТ соответственно.

Были разработаны клинические критерии постановки диагноза ДСТ у больных с пролапсом гениталий на основании обследования 208 женщин репродуктивного возраста, которые имели фенотипические маркеры синдрома ДСТ.

Все больные по тяжести клинических экстрагенитальных проявлений ДСТ были разделены на 3 группы (табл. 1). В 1 группу с легкими (маловыраженными) клиническими проявлениями ДСТ вошли 34 женщины – 16,3% (группа контроля). Сумма баллов до 9. Во 2 группу с проявлениями ДСТ средней степени выраженности (умеренно выраженными) отнесены 74 (35,6%) женщины. Сумма баллов от 10 до 16. 3 группу с тяжелыми (выраженными) проявлениями ДСТ составили 100 (48,1%) пациенток. Сумма баллов 17 и выше.

Проявления дисплазии соединительной ткани наиболее ярко были выражены у больных 3 группы и проявлялись: гипермобильностью суставов и склонностью к растяжению связочного аппарата у 70,0% больных (24,3% и 17,6% во 2 и 1 группах соответственно), вы-

вихами в анамнезе у 33% больных (8,1% 2,9% - во 2 и 1 группах), плоскостопием – 82,0% (64,8% и 41,1%), искривлением позвоночника в 38% случаев (21,6% и 5,9% во 2 и 1 группах соответственно).

Гиперэластоз кожи выявлен у 22% в 3 группе пациенток по выраженности ДСТ (10,4% - во 2 группе, в 1 группе – не выявлен), нарушения рефракции установлены в 26% (16,2 и 5,9%) случаев.

Со стороны сердечно-сосудистой системы склонность к вегето-сосудистым дисфункциям выявлена у 60% женщин в 3 группе (45,9% и 23,5% в группах 2 и 1). Варикозной болезнью страдали 64% пациенток в группе с выраженными проявлениями ДСТ (3 группа) (45,9%, 41,1% - во 2 и 1 группах). Пролапс митрального клапана в 3 группе выявлен у 45,7% больных (41,9% и 29,4%), нарушениями сердечного ритма и проводимости – у 50% (30,6% и 18,8%, соответственно, во 2 и 1 группах больных).

Гастроптоз и нефроптоз выявлены у 12% и 6,7% больных соответственно в группе с выраженными проявлениями ДСТ (в других группах эта патология не выявлена), грыжи – у 12,0% (во 2 группе – 2,7%, в 1 группе – 0%). Нестабильность тазовых органов – у 70,9% пациенток.

У 30 больных с ДСТ (основная группа) морфологически был исследован поддерживающий (круглая связка) и фиксирующий связочные аппараты (крестцово-маточная связка) матки, удаленные при хирургической коррекции пролапса гениталий. Вторая группа (контрольная – 10 больных) - больные, оперированные по поводу другой гинекологической патологии (миома, эндометриоз).

С морфологической точки зрения более глубокие гистологические нарушения преобладали у пациенток в контрольной группе (больные не имели признаков ДСТ). Ведущими явились: дистрофия гладкомышечных клеток, чередующаяся с обширными участками склероза, переходящего в гиалиноз, вакуолярная дистрофия, липоматоз. Реологические нарушения системы микроциркуляции проявлялись в наличии сосудов, заполненных плазмой без форменных элементов крови. Почти во всех случаях обнаружен склероз интимы сосудов, плазматическое пропитывание их стенок.

У больных с ДСТ (основная группа) с морфологической точки зрения круглые и крестцово-маточные связки выглядели нормальными. Однако обращало внимание преобладание гладкомышечного компонента и разобщение гладкомышечных пучков растущими пучками коллагеновых волокон. Вместе с тем морфологические критерии были настолько неспецифичны, что требовали проведения более тонких иммуногистохимических исследований.

При иммуногистохимическом исследовании круглой связки больных с ДСТ (основная группа) выявлено

Агрегационная способность тромбоцитов у больных с ДСТ

Тяжесть ДСТ	Arm	Armt	Armst	Almt	Almst	Srm	Srmt	Klm	Klmt	Klmst	Klms
1 группа (легкая)	17,199	45,92	29,31	67,3±43,46	33,0±11,56	2,014	188,54	4,92	120,08	67,15	10,177±1,79
2 группа (среднетяжелая)	9,527	37,46	23,54	85,4±70,83	28,2±8,05	1,615	141,18	16,43	181,75	68,83	19,895±12,9
3 группа (тяжелая)	8,42	42,65	23,54	96,1±70,8	47,3±46,09	1,44	191,56	18,05	167,57	105,00	33,1±10,9
P	0,012	0,034	0,005			0,273	0,048	0,071	0,069	0,028	0,031

*Arm* - средний радиус агрегата (АДФ);

*Armt* - время приращения среднего радиуса агрегата (АДФ);

*Armst* - время приращения максимальной скорости приращения среднего радиуса агрегата (АДФ);

*Srm* - средний радиус агрегата (спонтанная);

*Srmt* - время приращения среднего радиуса агрегата (спонтанная);

*Klm* амплитуда агрегатограммы (коллаген);

*Klmt* - время приращения максимальной амплитуды агрегатограммы (коллаген);

*Klmst* - время приращения максимальной скорости приращения максимальной амплитуды агрегатограммы (коллаген).

в несколько раз менее интенсивное окрашивание коллагеновых волокон в межтучочном веществе по сравнению с контролем ввиду незначительного парциального уменьшения коллагена II и III типов, и, особенно, I типа. Распределение коллагенов в связке не имело принципиальных различий.

Существенные изменения были обнаружены в крестцово-маточных связках у больных основной группы при ДСТ. Значительно в меньшем количестве по сравнению с контролем и с данными в круглых связках в строге выявлялся коллаген I типа. Несмотря на то, что распределение коллагена I типа в крестцово-маточной связке соответствовало стандартной топологии, его присутствие удалось определить только после десятикратного увеличения концентрации моноклональных антител. Количество коллагена I типа было ниже нормы на 40±15%.

При 2000 увеличении выявлено, что подобные изменения обусловлены депонированием синтезированного коллагена внутри фибробластов вследствие нарушенной экскреции синтезированного коллагена в экстрацеллюлярный матрикс при сохранном его синтезе. Подобные проявления могли быть охарактеризованы как феномен цитопатии.

Учитывая склонность данной категории больных к легкому или спонтанному образованию экхимозов (66,3% случаев), к повышенной кровоточивости тканей (54,8% случаев) при нормальном коагуляционном гемостазе, характерном для больных с мезенхимальными дисплазиями, мы исследовали первичное звено гемостаза (сосудисто-тромбоцитарное).

У 65 больных изучена морфология тромбоцитов (ТВ). Обращало на себя внимание изменение формы и структуры ТВ, сдвиг тромбоцитарной формулы в сторону преобладания атипических форм (табл.2).

Статистически достоверных различий между контрольной и 1 группой (легкие проявления ДСТ), между 1 и 2 группами выявлено не было. Однако, показатели больных 3 группы (выраженные проявления ДСТ) существенно отличались от других групп и были статистически достоверны.

В 3 группе (выраженные проявления ДСТ) число атипических форм было увеличено более, чем в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Изменения тромбоцитарной формулы в 3 группе по выраженности ДСТ носили принципиальный характер: отмечено уменьшение зрелых форм ( $p = 0,05$ ) при одновременном увеличении вакуолизованных форм более, чем в 3 раза ( $p = 0,017$ ).

Также, в 3 группе по сравнению с контролем незначительно было увеличено число гигантских форм. Од-

нако, различия статистически были не достоверны.

Обращало на себя внимание равномерное увеличение юных форм ТВ во всех группах с ДСТ по сравнению с контролем (достоверных различий не было).

Таким образом, изменение форм тромбоцитов являлось патогномоничным признаком для больных с ДСТ. Морфологические изменения тромбоцитов в виде появления атипических (вакуолизованных, гигантских) форм, так же, как и гиперплазированных форм фибробластов носили общие черты цитопатии, а степень морфологических изменений прямо коррелировала со степенью тяжести синдрома ДСТ.

Учитывая морфологические изменения ТВ, мы исследовали их функциональную способность – спонтанную и индуцированную (с помощью индукторов – АДФ, коллагена) агрегацию (табл. 3).

Выявлено, что радиус агрегата (как при спонтанной, так и индуцированной агрегации) находился в обратной зависимости от выраженности проявлений ДСТ, т.е. чем выраженной были проявления ДСТ, тем меньше был радиус агрегата, что свидетельствовало о снижении функциональной активности тромбоцитов. Клинически это проявлялось склонностью больных к экхимозам, повышенной кровоточивости при нормальном коагуляционном звене гемостаза. Поэтому не случайно в 3 группе по выраженности ДСТ жалобы на повышенную кровоточивость, легкое образование экхимозов предъявляли 76% и 68% больных соответственно по сравнению с 17,6% и 47,1% в легкой (первой) группе.

Статистически значимых различий в размере среднего радиуса агрегата при спонтанной агрегации (SRM) в группах выявлено не было ( $p = 0,273$ ), однако, прослеживалась тенденция к уменьшению среднего радиуса агрегата при тяжелых проявлениях ДСТ ( $2,01 \pm 0,65$  против  $1,44 \pm 0,53$ ) (табл. 2). При воздействии индукторами: АДФ и коллагеном, имелись статистически значимые закономерности уменьшения радиуса агрегата более, чем в 2 раза при тяжелых проявлениях ДСТ ( $8,4$  против  $17,1$ ), т.е. меньше на 33,9%, чем в 1 группе ( $p = 0,016$ ).

Как при спонтанной, так и при индуцированной агрегации АДФ и коллагеном отмечено увеличение времени достижения максимальной амплитуды агрегатограммы, и времени достижения максимальной скорости приращения максимальной амплитуды агрегатограммы. Все параметры характеризовали снижение функциональной активности тромбоцитов своего рода «астенизацию».

В группе с выраженными проявлениями ДСТ име-



лась и склонность к увеличению времени достижения мах среднего радиуса агрегата при спонтанной агрегации и при воздействии индуктором коллагеном, что подтверждает снижение функциональной особенности ТВ.

**Заключение.** Сложность отбора больных ввиду большого количества стертых переходных форм ДСТ при пролапсах гениталий, отсутствие четких объективных методов диагностики для выделения критериев оценки степени тяжести и форм ДСТ не позволили нам до конца вскрыть причины и патогенетические механизмы генерализованной мезенхимальной цитопатии у больных с пролапсом гениталий при дисплазии соединительной ткани.

Учитывая отсутствие специфических и не только лабораторных, морфологических и биохимических, но и иммуногистохимических критериев, четкую дифференциальную диагностику наследственно детерминированных коллагенопатий провести не представлялось возможным. Вероятно, на данном этапе при постановке диагноза можно было говорить только о клинических проявлениях ДСТ в условиях недифференцированных дисплазий соединительной ткани.

В конечном итоге сегодня мы можем говорить лишь о феномене генерализованной цитопатии у молодых больных с пролапсом гениталий, а сам феномен рассматривать как одно из проявлений ДСТ на морфологическом уровне.

### Выводы

1. Пролапс гениталий у молодых больных не является следствием травматичных родов, а обусловлен генерализованной дисплазией соединительной ткани на уровне репродуктивной системы.

2. Пролапс гениталий у данной категории больных имеет ряд особенностей и характеризуется: наличием прямой корреляции между тяжестью проявлений ДСТ на полиорганном уровне и формированием тяжелых форм пролапса; ранним молниеносным появлением тяжелых форм после единственных неосложненных родов, минуя промежуточные стадии; высокой частотой рецидивов после хирургической коррекции, требующей специальных вспомогательных технологий; сопутствующей экстрагенитальной патологией, укладывающейся в контекст ДСТ и носящей черты наследственной предрасположенности.

3. Одним из механизмов развития структурной несостоятельности соединительной ткани является генерализованная мезенхимальная цитопатия.

4. На уровне связочного аппарата у женщин с системной соединительно-тканной недостаточностью цитопатия проявляется наличием «раздраженных» гиперплазированных форм фибробластов при одновременном парциальном уменьшении коллагена I типа в межклеточном веществе, что может быть следствием нарушения секреции коллагена при сохранном его синтезе.

5. На уровне тромбоцитарного звена цитопатия проявляется увеличением атипических форм (гигантских и, преимущественно, вакуолизованных тромбоцитов), уменьшением зрелых форм с изменением их агрегационных свойств.

6. Феномен генерализованной цитопатии у молодых больных с пролапсом гениталий является одним из проявлений ДСТ на морфологическом уровне и может рассматриваться как один из критериев постановки диагноза ДСТ.

### Литература

1. Белявская, К.Б. Актуальные вопросы неврологии / К.Б. Белявская. - М., 1970. - С. 247-249.
2. Викторова, И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазий соединительной ткани: Дис. ... канд. мед. наук / И.А. Викторова. - Омск, 1993. - 130 с.
3. Пильх, А.Д. Состояние сердца и органов брюшной полости у детей с дисплазией соединительной ткани (клинико-эхографические исследования): Дис. ... канд. мед. наук / А.Д. Пильх. - М., 1989. - 153 с.
4. Смольнова, Т.Ю. Патогенетическое обоснование выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста: Дис. ... канд. мед. наук / Т.Ю. Смольнова. - М., 1999. - 164 с.
5. Смольнова, Т.Ю. Пролапс гениталий - следствие травматичных родов или генерализованной дисплазии соединительной ткани? / Т.Ю. Смольнова, С.В. Савельев, Л.И. Титченко, Н.И. Яковлева, В.Л. Гришин // Акушерство и гинекология. - 2001. - №4. - С. 33-37.
6. Смольнова, Т.Ю. Дисплазия соединительной ткани - как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев, В.Д. Петрова // Урология. - 2001. - №2. - С. 25-30.

**ФЕНОМЕН ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦИТОПАТИИ  
У ПАЦИЕНТОК С ОПУЩЕНИЕМ И ВЫПАДЕНИЕМ  
ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ –  
КАК ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА  
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ  
НА ТКАНЕВОМ УРОВНЕ**

**Т.Ю. СМОЛЬНОВА, С.В. САВЕЛЬЕВ, Н.И. ЯКОВЛЕВА,  
В.Л. ГРИШИН, В.М. БАРАБАНОВ**

Проведено изучение патоморфологических критериев генерализованной дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне у женщин с пролапсом гениталий.

Обследовано 208 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст 38,9 лет. Все больные имели фенотипические признаки синдрома дисплазии соединительной ткани. Исследовали связочный аппарат гениталий (круглые и крестцово-маточные связки), морфологию и функциональные свойства тромбоцитов.

Структурная несостоятельность соединительной ткани проявлялась феноменом генерализованной цитопатии на уровне тканей мезенхимальной закладки. На уровне связочного аппарата гениталий цитопатия проявлялась наличием гиперплазированных форм фибробластов, уменьшением в межклеточном веществе коллагена I типа, а на уровне тромбоцитарного звена - увеличением атипических гигантских и, преимущественно, вакуолизованных форм тромбоцитов с изменением их агрегационных свойств. Феномен генерализованной цитопатии у молодых больных с пролапсом гениталий является одним из проявлений ДСТ на морфологическом (тканевом) уровне и может рассматриваться как один из критериев постановки диагноза ДСТ.

**Ключевые слова:** выпадение гениталий, генерализованная мезенхимальная цитопатия, фибробласт, коллаген 1 и 3 типов, тромбоцитопатия

**PHENOMENON OF GENERALIZED CYTOPATHIA  
IN WOMEN WITH PROLAPSE AND LOSS  
OF INTERNAL GENITALS - AS PHENOTYPICAL  
SIGN OF THE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA  
SYNDROME AT THE TISSUE LEVEL**

**SMOLNOVA T.YU., SAVELYEV S.V., YAKOVLEVA N.I.,  
GRISHIN V.L., BARABANOV V.M.**

Studying of pathomorphological criteria of generalized connective tissue dysplasia at the tissue level in women with prolapse of genitals is carried out.

208 women of reproductive age are surveyed. Average age is 38,9. All patients had phenotypical signs of the connective tissue dysplasia syndrome. Ligamentous apparatus of genitals (round and sacral-uterine ligaments), morphology and functional properties of thrombocytes are investigated.

The structural connective tissue inconsistency was shown by the generalized cytopathia phenomenon at the mesenchyme laying tissue level. At a level of ligamentous apparatus of genitals cytopathia was shown by presence of hyperplastic forms of fibroblasts, reduction of I-type collagen in measured substance, and at the thrombocytes level - increase of atypical huge and, mainly, vacuolized thrombocytes forms with their change aggregation properties. The generalized cytopathia phenomenon in young patients with genitals prolapse is one of the CTD signs at a morphological (tissue) level and can be considered as one of criteria of statement of CTD diagnosis.

**Key words:** loss of genitals, generalized mesenchyme cytopathia, fibroblast, 1 and 3-types collagen, thrombocytopathia

© Н.Н. Гладких, 2008  
УДК 616.126.42–07:616.71.74

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ВНЕШНИХ СТИГМ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ДИАГНОСТИКЕ КОСТНО-МЫШЕЧНЫХ И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Н.Н. Гладких

Ставропольская государственная медицинская академия

**Первичный (врожденный, идиопатический) пролапс митрального клапана (ПМК) является одной из наиболее распространенных аномалий клапанного аппарата сердца [10]. Популяция больных с первичным ПМК полиморфна, гетерогенна, характеризуется широким диапазоном клинических и параклинических проявлений [4, 14]. Целенаправленное обследование пациентов с ПМК не только у кардиолога, но и ортопеда, стоматолога, оториноларинголога, окулиста и у врачей других специальностей позволяет установить симптомокомплекс, обусловленный полисистемным проявлением дисплазии соединительной ткани (ДСТ).**

Установлено, что у пациентов с ПМК достоверно чаще встречаются астенический тип конституции, повышенная растяжимость кожи, воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК), сколиоз, признаки большого пальца и запястья, гипермобильность суставов, плоскостопие [5]. Выявление указанных стигм дает основание считать необходимым проведение эхокардиографии в том числе при отсутствии аускультативной симптоматики, так как в ряде случаев ПМК не сопровождается звуковыми явлениями [10].

Следует отметить, что пороговый уровень внешних стигм, превышение которого указывает на необходимость обследования больного с целью диагностики малых аномалий сердца и ПМК, в частности, не определен. Одни авторы ограничивают пороговый уровень 2 микроаномалиям и выявление 3-5 стигм, по их мнению, уже определяет целесообразность всестороннего обследования пациента для поиска висцеральных аномалий, а 6-8 микроаномалий и более характеризуют выраженную, нередко генетически детерминированную, патологию [2, 8]. Другие указывают на необходимость обследования пациента для выявления системной патологии при наличии более 5 внешних стигм дизэмбриогенеза, тогда как меньшее количество признаков рассматривается в пределах допустимых вариаций [1].

Нельзя не отметить, что превышение порогового уровня зависит от анализируемого спектра внешних стигм. Так, при использовании 16 признаков, включенных в перечень M. Glesby [13], вероятность набрать

число стигм, необходимых для достижения порогового уровня, будет существенно ниже, чем, например, при использовании 86 признаков [4].

Помимо количества стигм дисморфогенеза большое значение имеет их качество, то есть выявление признаков, которые у здоровых людей почти не встречаются [6]. Предпринята попытка определить диагностическую значимость отдельных внешних фенотипических признаков на основании расчета диагностических коэффициентов [7]. Однако сумма баллов, отражающая наличие и степень выраженности ДСТ, также будет значительно варьировать при расширении перечня диспластических проявлений.

Представляют интерес данные о высокой частоте ПМК у больных с различными экстракардиальными висцеральными аномалиями. Изменение внутренних органов у больных ПМК вполне объяснимо с позиции системности патологии соединительной ткани. Висцеральными внекардиальными проявлениями, отождествляемыми с ДСТ, являются: поликистоз и гипоплазия легкого, врожденная трахеобронхомегалия, висцероптоз, мегаколон, долихосигма, аномалии развития желчного пузыря, дивертикулы пищевода, кишечника, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дискинезия желчного пузыря и желчевыводящих путей, удвоение почки и мочевыводящих путей, первичная недостаточность баугиниевой заслонки и другие [4, 12]. Чаще всего указанные аномалии выявляются или как «случайная находка», или в процессе диагностики ассоциированных хронических заболеваний внутренних органов.

В клинической генетике важное диагностическое значение, наряду с количеством и качеством, имеет сочетание стигм [6] (рис. 1).

Однако до настоящего времени информативность сочетания внешних стигм дисморфогенеза с ПМК для диагностики возможных экстракардиальных висцеральных изменений практически не изучена. Вместе с тем очевидно, что установление и детализация конкретных сочетаний внешних признаков дисморфогенеза и ПМК определит целесообразность поиска экстракардиальных висцеральных стигм и минимизирует количество «случайных находок» при инструментальном обследовании данной категории пациентов.



Рис. 1. Параметры стигм.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение информативности сочетания внешних стигм с ПМК для диагностики костно-мышечных и экстракардиальных висцеральных изменений.

**Материал и методы.** Критерии включения пациентов в исследование: наличие ПМК, возраст 18-32 лет, информированное согласие на обследование. Критерии исключения: заболевания сердца, приводящие к поражению миокарда и папиллярной мускулатуры (ишемическая болезнь, ревматизм, кардиомиопатии,



Рис. 2. Алгоритм рентгенологической диагностики при сочетании нарушения осанки и ПМК.

миокардиты, врожденные пороки, травмы грудной клетки и др.), приобретенные деформации опорно-двигательного аппарата (в результате травм, воспалительных и инфекционных процессов, нарушений обмена веществ, заболеваний центральной и периферической нервной системы), травмы органов опоры и движения в течение последних 2-х лет, наследственные (дифференцированные) болезни соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенного остеогенеза, мукополисахаридозы и др.).

Обследовано 140 пациентов с первичным ПМК (100 мужчин и 40 женщин, средний возраст 20,3±0,7 лет). Эхокардиографически наиболее часто верифицированы ПМК I степени в сочетании с аномально расположенной хордой (35,7%) и изолированный ПМК I степени (27,1%). ПМК I степени с пролапсом трикуспидального клапана зарегистрирован в 10% наблюдений, ПМК II степени с аномально расположенной хордой – в 15% и комбинация ПМК I (или II) степени с аномально расположенной хордой и аневризмой межпредсердной перегородки (или пролапсом трикуспидального клапана) – в 12,2%. Контрольную группу сформировали 35 здоровых людей (25 мужчин и 10 женщин) сопоставимых по возрасту.

По результатам фенотипического анализа (у 140 пациентов), рентгенологического исследования грудного и поясничного отделов позвоночника (140 пациентов), шейного отдела позвоночника с функциональными пробами (80 пациентов), тазобедренных суставов (100 пациентов) и стоп (140 пациентов), ультразвукового исследования белой линии живота (85 больных) и органов брюшной полости, почек (100 больных) было установлено:

- внешние стигмы определялись у всех больных ПМК. Достоверно чаще встречались высокое небо (55%), нарушение осанки (80%), сколиоз (24,3%), ВДГК (20%), крыловидные лопатки (45,7%), положительные тесты запястья (32,1%) и большого пальца (28,6%), синдром гипермобильности суставов (СГС) (43,6%) и плоскостопие (27,1%);

- у мужчин достоверно чаще выявлялись ВДГК и плоскостопие, у женщин – выраженный СГС;

- особенностей фенотипа при различной степени тяжести ПМК и его комбинациях с другими малыми аномалиями сердца не установлено;

- рентгенологически у больных ПМК отмечена высокая частота встречаемости сколиотической деформации позвоночника I степени (78,1%), нестабильности краниовертебрального сегмента (53,7%), полисегментарного остеохондроза (25,7%), плоскостопия (57,1%);

- растяжение белой линии живота выявлено у 27% больных ПМК. Отмечена тенденция к более выраженному растяжению белой линии живота у женщин по сравнению с мужчинами;

- результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости демонстрируют высокую распространенность при ПМК контурной деформации желчного пузыря (32%) преимущественно в виде фиксированного перегиба в области шейки.

- не было выявлено высокой частоты почечных аномалий.

Информативность сочетания внешних стигм с ПМК в диагностике костно-мышечных и экстракардиальных висцеральных изменений определяли чувствитель-

Таблица 1

**Чувствительность, специфичность, точность и предсказательная ценность сочетания нарушения осанки и ПМК в диагностике сколиоза, полисегментарного остеохондроза**

Показатели (%)	Сколиоз	Полисегментарный остеохондроз
Чувствительность	100,0	80,0
Специфичность	44,4	25,9
Точность	75,8	43,5
Положительная предсказательная ценность	70,0	40,0
Отрицательная предсказательная ценность	100,0	58,3



Таблица 2

Чувствительность, специфичность, точность и предсказательная ценность сочетания СГС с ПМК в диагностике сколиоза и дисплазии тазобедренного сустава

Показатели (%)	Сколиоз	Дисплазия тазобедренного сустава
Чувствительность	24,2	42,8
Специфичность	88,9	82,9
Точность	52,4	80,6
Положительная предсказательная ценность	73,9	13,0
Отрицательная предсказательная ценность	47,5	87,4

ностью, специфичностью, точностью и предсказательной ценностью при положительных и отрицательных результатах. Эти показатели выражали в процентах и рассчитывали по следующим формулам:

- чувствительность – отношение количества истинноположительных результатов, полученных при прове-

- точность – отношение суммы истинноположительных и истинноотрицательных результатов, полученных при проведении исследования, к сумме истинноположительных, истинноотрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов;

- положительная предсказательная ценность – отношение количества истинноположительных результатов, полученных при проведении исследования, к сумме истинноположительных и ложноположительных результатов;

- отрицательная предсказательная ценность – отношение количества истинноотрицательных результатов, полученных при проведении исследования, к сумме истинноотрицательных и ложноотрицательных результатов.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено относительное сходство внешних фенотипов больных ПМК со сколиозом, нестабильностью краниовертебрального сегмента, полисегментарным остеохондрозом, дисплазией тазобедренного сустава, плоскостопием.

Вместе с тем, установлено, что частота встречаемости нарушений осанки при сколиозе и дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника выше, чем при других нозологических формах ортопедической патологии. Показатели диагностической ценности сочетания нарушения осанки и ПМК для выявления сколиоза и полисегментарного остеохондроза представлены в таблице 1.

Подчеркнем, что нарушение осанки, с одной стороны, является наиболее распространенным внешним признаком у пациентов с ПМК, с другой – сочетание ПМК с нарушением осанки позволяет с высокой вероятностью предположить наличие сколиоза и/или дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и провести целенаправленное рентгенологическое исследование для уточнения диагноза. Приводим алгоритм диагностики патологии опорно-двигательного аппарата в случае выявления у пациента сочетания нарушения осанки и ПМК (рис. 2).

Наиболее высокая частота другого характерного для ПМК внешнего фенотипического признака – синдрома гипермобильности суставов – отмечена при сколиозе и дисплазии тазобедренного сустава. Показатели диагностической ценности сочетания синдрома гипермобильности суставов с ПМК для выявления сколиоза, дисплазии тазобедренного сустава представлены в таблице 2.

Согласно предлагаемому алгоритму, при выявлении сочетания синдрома гипермобильности суставов с ПМК следует провести рентгенографию позвоночника и тазобедренных суставов для верификации сколиоза

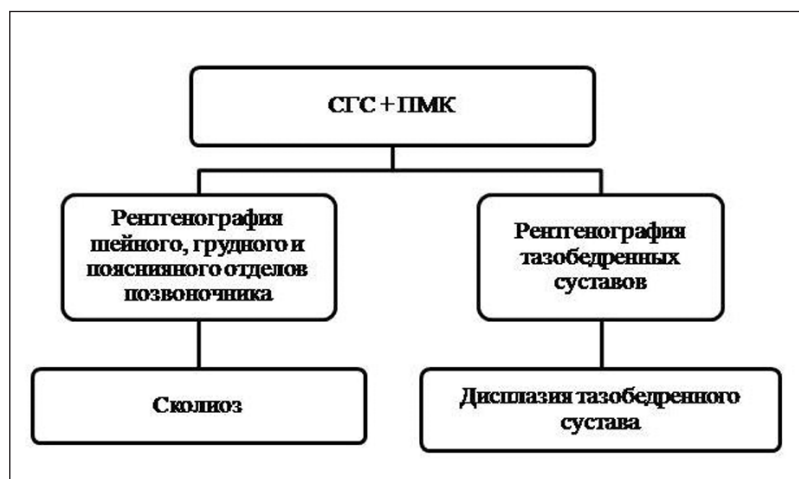


Рис. 3. Алгоритм рентгенологической диагностики при сочетании СГС и ПМК.

дении исследования, к сумме истинноположительных и ложноотрицательных результатов;

- специфичность – отношение количества истинноотрицательных результатов, полученных при проведении исследования, к сумме истинноотрицательных и ложноположительных результатов;



Рис. 4. Алгоритм ультразвуковой диагностики при сочетании СГС и ПМК.

Чувствительность, специфичность, точность и предсказательная ценность сочетания СГС с ПМК в диагностике растяжении белой линии живота

Показатели	Растяжение белой линии живота
Чувствительность	60,8
Специфичность	83,9
Точность	80,0
Положительная предсказательная ценность	58,3
Отрицательная предсказательная ценность	85,2

и/или дисплазии тазобедренного сустава (рис. 3).

Необходимо отметить, что диагностика сколиотической деформации позвоночника I степени в подавляющем большинстве случаев возможна только рентгенологически [9]. Вместе с тем, именно в начальной стадии развития сколиоза лечебно-профилактические мероприятия позволяют предотвратить прогрессирование деформации. Не менее важное значение имеет своевременная профилактика прогрессирования остеохондроза – наиболее тяжелой формы дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

Более ранняя диагностика патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с ПМК необходима и на этапе профессиональной ориентации [11]. Правильное решение о профессиональной пригодности лиц с ПМК при поступлении в специальные учебные заведения для освоения профессий повышенного риска, а также выполнения значительной и продолжительной по времени нагрузки, тяжелого физического труда позволит предотвратить много личных трагедий, вызванных необходимостью отстранения от профессиональной деятельности из-за прогрессирования симптомов, связанных с соединительнотканной дисплазией [3].

Закономерное вовлечение в процесс при ДСТ мышечно-связочного аппарата приводит к диастазу прямых мышц живота, более легкому и частому образованию грыж различной локализации [7]. Одним из факторов, предрасполагающих к развитию грыж передней брюшной стенки, является растяжение белой линии живота.

Распространенность внешних стигм дисморфогенеза существенно не различалась у больных ПМК с наличием и отсутствием растяжения белой линии живота, за исключением случаев синдрома гипермобильности суставов. Установлено, что частота встречаемости СГС при растяжении белой линии живота была выше, чем в ее отсутствии (60,8% и 16,1% соответственно,  $p=0,0001$ ).

Показатели диагностической ценности сочетания синдрома гипермобильности суставов с ПМК для выявления растяжения белой линии живота представлены в таблице 3.

Частая комбинация растяжения белой линии живота с суставной гипермобильностью диктует необходимость выполнения у пациентов с сочетанием ПМК и СГС ультразвукового исследования белой линии живота (рис. 4)

При попытке установления взаимосвязи между выраженностью суставной гипермобильности и растяжением белой линии живота достоверной корреляции между этими показателями в общей группе больных ПМК с растяжением белой линии живота не выявлено ( $r=+0,26$ ,  $p>0,05$ ). Принимая во внимание, высокую частоту выраженного СГС и тенденцию к более выраженному растяжению белой линии живота у женщин по сравнению с мужчинами, корреляционный анализ был

проведен отдельно у мужчин и женщин с ПМК. Если между градацией суставной гипермобильности и степенью растяжения белой линии живота у мужчин связи не отмечено ( $r=+0,006$ ,  $p>0,05$ ), то у женщин определена прямая корреляционная зависимость ( $r=+0,75$ ,  $p<0,05$ ).

Особенностей в визуальной характеристике больных ПМК с контурной деформацией желчного пузыря не было установлено.

**Заключение.** У пациентов с первичным ПМК в рамках системной патологии соединительной ткани в диагностических целях следует учитывать не только количество и качество дисморфогенетических проявлений, но и их сочетание. Сочетание нарушения осанки с ПМК позволяет проводить целенаправленный поиск сколиоза, полисегментарного остеохондроза. Сочетание синдрома гипермобильности суставов с ПМК указывает на высокую вероятность сколиотической деформации позвоночника, дисплазии тазобедренного сустава, растяжения белой линии живота. Установлена прямая зависимость между градацией суставной гипермобильности и степенью растяжения белой линии живота у женщин с ПМК.

Вполне очевидно, что изучение характера сочетаний стигм с ПМК будет способствовать совершенствованию диспансеризации указанной группы пациентов для своевременного выявления предпатологических состояний и патологических изменений, способных послужить причиной формирования осложнений.

#### Литература

1. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М., 1997. – 288 с.
2. Долгих, В.В. Закономерности развития морфофункциональных нарушений сердца и магистральных сосудов у детей при наследственно детерминированной соединительнотканной дисплазии в онтогенезе / В.В. Долгих, Ю.М. Белозеров, В.В. Малышев // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 47-50.
3. Земцовский, Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб., 2000. – 115 с.
4. Клеменов, А.В. Первичный пролапс митрального клапана / А.В. Клеменов. – Нижний Новгород, 2002. – 46 с.
5. Мартынов, А.И. Пролапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова // Кардиология. – 1998. – № 1. – С. 72-80.
6. Мутвин, Г.Р. Основы клинической генетики / Г.Р. Мутвин. – М., 2001. – 234 с.
7. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. – Омск, 2007. – 188 с.
8. Педиатрия: руководство для врачей и студентов / Под ред. Н.Н. Володиной. – М., 1996. – С. 206-207.
9. Травматология и ортопедия / Под ред. В.Ф. Трубникова. – Киев, 1986. – 591 с.
10. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н.

- Гладких. – Ставрополь, 2005. – 248 с.
11. Ягода, А.В. Первичный пролапс митрального клапана у взрослых. Диагностика, вопросы диспансеризации и врачебной экспертизы / А.В. Ягода, Н.А. Пруткова, Н.Н. Гладких. – Ставрополь, 2007. – 72 с.
  12. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Швецова. – Томск, 2004. – 144 с.
  13. Glesby, M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyentz // JAMA. – 1989. – Vol. 262. – P. 523-528.
  14. Trochu, J.N. Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq 28 / J.N. Trochu, F. Kyndt, J.J. Schott // Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1890-1897.

### ИНФОРМАТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ВНЕШНИХ СТИГМ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ДИАГНОСТИКЕ КОСТНО-МЫШЕЧНЫХ И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Н.Н. ГЛАДКИХ

Цель исследования: изучение информативности сочетания внешних стигм с ПМК для диагностики костно-мышечных и экстракардиальных висцеральных изменений.

Обследовано 140 пациентов с первичным ПМК (100 мужчин и 40 женщин, средний возраст  $20,3 \pm 0,7$  лет). Информативность сочетания внешних стигм с ПМК в диагностике костно-мышечных и экстракардиальных висцеральных изменений определяли чувствительностью, специфичностью, точностью и предсказательной ценностью при положительных и отрицательных результатах.

Установлено, что у пациентов с ПМК частота встречаемости нарушений осанки при сколиозе и дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника выше, чем при других нозологических формах ортопедической патологии. Наиболее высокая частота синдрома гипермобильности суставов у пациентов с ПМК отмечена при сколиозе, дисплазии тазобедренного сустава и растяжении белой линии живота. Установлена прямая зависимость между градацией суставной гипермобильности и степенью растяжения белой линии живота у женщин с ПМК.

Заключение. У пациентов с первичным ПМК в рамках системной патологии соединительной ткани в диагностических целях следует учитывать не только количество и качество дисморфогенетических проявлений, но и их сочетание, что позволит минимизировать число «случайных находок» при инструментальном обследовании данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, сочетание диспластических признаков

### INFORMATIVITY OF COMBINATIONS OF EXTERNAL STIGMAS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE IN DIAGNOSTICS OF OSTEO-MUSCULAR AND EXTRACARDIAL VISCERAL CHANGES

GLADKIKH N.N.

The purpose of research: studying of informativity of combinations of external stigmas with MVP for diagnostics of osteo-muscular and extracardial and visceral changes.

140 patients with primary MVP (100 men and 40 women, middle age  $20,3 \pm 0,7$ ) are surveyed. Informativity of combinations of external stigmas with MVP in diagnostics of osteo-muscular and extracardial and visceral changes was defined by sensitivity, specificity, accuracy and predictive value at positive and negative results.

It is established, that in patients with MVP frequency of occurrence of infringements of a bearing at scoliosis and degenerate-dystrophic diseases of the spine is higher, than at others nosological forms of orthopedic pathology. The highest frequency of a syndrome of hypermobility of joints in patients with MVP is marked at scoliosis, dysplasia of coxofemoral joint and stretching of a white line of the abdomen. Direct dependence between gradation of articulate hypermobility and a degree of stretching of a white line of the abdomen in women with MVP is established.

The conclusion. In patients with primary MVP within the framework of a system pathology of connective tissue in the diagnostic purposes it is necessary to take into account not only quantity and quality of dysmorphogenetic signs, but also their combination that will allow to minimize the number of «casual finds» at instrumental inspection of the given category of patients.

**Key words:** mitral valve prolapse, a combination of dysplastic stigmas

© А.С. Калмыкова, Н.П. Пацева, 2008  
УДК 616-053.4/.6:616-003.96

## СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

А.С. Калмыкова, Н.П. Пацева  
Ставропольская государственная медицинская академия

**П**оследнее десятилетие характеризуется интенсивным развитием и совершенствованием технологий диагностики сердечно-сосудистой патологии, что не могло не сказаться на увеличении частоты ее выявления в детском возрасте [3,4,12]. В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) все большее значение имеют функциональные нарушения и состояния, связанные с дисплазией соединительной ткани сердца.

В приспособлении организма ребенка к окружающей среде важнейшая роль принадлежит системе кровообращения, от уровня функционирования которой в значительной мере зависит успешность развития реакций адаптации. В подростковом возрасте изменения гормонального статуса, появление новых нейрогормональных соотношений определяют широкий диапазон физиологических показателей сердечно-сосудистой системы. Оценка функционального состояния ССС на современном этапе проводится с использованием инструментальных методов исследования, предоставляющих объективные диагностические критерии и позволяющих судить о биофизических процессах в системе кровообращения, состоянии внутрисердечной и общей гемодинамики [1,6,7,8]. Эхокардиография – это один из наиболее информативных методов диагностики заболеваний сердца и сосудов [2,5,8].

Целью исследований явилось изучение состояния центральной гемодинамики у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца, по данным эхокардиографии.

**Материал и методы.** Было обследовано 200 детей и подростков в возрасте от 12 до 16 лет с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТС) – 99 мальчиков и 101 девочка. Здоровую группу составили 57 пациентов того же возраста, у которых при ЭхоКГ исследовании не диагностировались малые аномалии сердца. Обследование включало анамнестическое и общеклиническое исследование, в том числе измерение артериального давления, электрокардиографию, кардиоинтервалографию, ультразвуковое исследование сердца. Для ультразвуковой диагностики сердца использовался аппарат «Aloka» (Япония) и фирмы «Hewlett Packard» в М-mode и В-секторальном режиме с использованием импульсной доплер ЭхоКГ. Диагностику СДСТС

осуществляли на основании общепринятых критериев [9,10, 11].

У каждого пациента определяли комплекс эхокардиографических параметров: конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) размеры левого желудочка с вычислением степени укорочения его переднезаднего размера, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), размер левого предсердия в диастолу. По формулам вычислялись конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объемы (КДО) левого желудочка с определением фракции выброса (ФВ), минутный (МО), ударный объемы (УО), систолический индекс (СИ).

По результатам ЭхоКГ пациенты были разделены на 3 группы: I группа – дети с изолированными аномальными хордами левого желудочка (АХЛЖ), II группа – дети с изолированным пролапсом митрального клапана (ПМК), III группа – дети с АХЛЖ в сочетании с ПМК.

Полученные результаты обработаны с вычислением средних значений (М), среднего квадратичного отклонения, средней ошибки (m) как в группе сравнения, так и в трех группах с СДСТС. Достоверность различий между группами оценивалась на основе расчета критериев Стьюдента при доверительных интервалах 0,01-0,05. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel для Microsoft Office.

**Результаты и обсуждение.** Наиболее значимыми внешними фенотипическими признаками характерными для синдрома дисплазии соединительной ткани (СДСТ) у подростков явились гипермобильность суставов – 72,0%, нестабильность шейного отдела позвоночника (ШОП) – 65,6%, нарушение осанки – 64,1%, бледность кожных покровов – 56,5%, высокое или голическое небо – 53,9%, астеническое телосложение – 49,9%, приросшие мочки – 34,7%, деформация грудной клетки – 28,4%, аномалия рефракции – 24,5%.

На ЭКГ регистрировались нарушения образования импульса у 92,2%, нарушения проводимости у 17,9% пациентов с СДСТС (у здоровых 40,5% и 5,4% соответственно). Нарушения процессов реполяризации составили 17,5% у больных с СДСТС и 5,4% в группе здоровых.

Нарушение образования импульса представлено в виде синусовой аритмии (23,1%), синусовой бради-



Эхокардиографические показатели у детей и подростков с СДСТС (М ± m)

Показатели	Здоровые (n=37)	АХЛЖ I группа (n=63)	ПМК II группа (n=53)	ПМК+АХЛЖ III группа (n=84)
ТМЖП, мм	0,7 ± 0,01	0,7 ± 0,01	0,7 ± 0,03	0,7 ± 0,01
ТЗСЛЖ, мм	0,7 ± 0,01	0,7 ± 0,02	0,7 ± 0,01	0,7 ± 0,02
ЛП, мм	2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,1
КДР, мм	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,4 ± 0,1
КСР, мм	2,7 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,01
КДО, мл	83,7 ± 1,5	80,2 ± 2,2	89,2 ± 2,0**	88,6 ± 2,1***
КСО, мл	28,5 ± 1,9	26,8 ± 1,4	28,4 ± 1,9	28,1 ± 1,2
УО, мл	55,2 ± 1,0	56,3 ± 1,0*	59,7 ± 1,7**	59,7 ± 1,1***
МО, мл/мин	4525,1 ± 127,8	4648,4 ± 173,6*	4913,4 ± 173,6**	4856,0 ± 170,0***
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	2874,5 ± 73,2	3477,4 ± 120,3*	3511,6 ± 104,8**	3313,9 ± 96,2***
ФВ, %	64,4 ± 1,1	69,8 ± 1,1*	69,0 ± 1,2**	68,0 ± 0,9***
ФУ, %	35,1 ± 0,7	37,9 ± 0,9*	38,8 ± 1,0**	38,4 ± 0,7***

Примечание. \* ( $p < 0,05$ )- достоверность между группой с АХЛЖ (I) и здоровыми; \*\* - достоверность между группой с ПМК (II) и здоровыми; \*\*\* - достоверность между группой с сочетанием АХЛЖ+ПМК (III) и здоровыми.

кардии (19,3%). Экстрасистолия встречалась у 12,3% детей, причем суправентрикулярная её форма составила 18,0%. Остальные виды аритмий распределились следующим образом (по убывающей): синусовая брадиаритмия - 9,1%, миграция водителя сердечного ритма - 7,4%, синусовая тахикардия - 3,7%, чередование двух ритмов - 3%. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса регистрировалась в 12,0%, синдром ранней реполяризации желудочков - в 5,5% случаев.

Синусовую аритмию в группе здоровых детей и подростков обнаружили в 13,5% случаев. На синусовую брадикардию и тахикардию пришлось по 8,1%. Неспецифические нарушения процессов реполяризации обнаружены при СДСТС в 19,4% случаев, т.е. у каждого 10-го ребенка.

Границы сердца у 89,0% детей с СДСТС были в норме, у 11,0% отмечено незначительное расширение левого желудочка. У 86,7% обследованных выслушивалось усиление I тона на верхушке в сочетании с систолическим шумом, усиливающимся после физической нагрузки и в положении стоя.

В состоянии покоя эхокардиографические показатели у детей и подростков с СДСТС в большинстве случаев не отличались от показателей здоровых (табл.).

Достоверная разница установлена в показателях, в определенной степени характеризующих тонус миокарда. Отмечено увеличение ударного объема (УО), минутного объема и существенные различия в параметрах фракции выброса в I, II и III группах больных, в показателях фракции укорочения у детей с АХЛЖ, ПМК и с сочетанием АХЛЖ и ПМК. Ударный объем находился в обратной зависимости от числа сердечных сокращений (ЧСС). Такая взаимосвязь показывает, что уменьшение УО компенсируется почти исключительно ЧСС, а при развитии тахикардии УО уменьшается вследствие недостаточного заполнения камер сердца, приводя в свою очередь к ухудшению работы миокарда.

Отмечалась тенденция к увеличению КДО левого желудочка, СИ превышал соответствующие показатели в группе здоровых детей ( $p < 0,05$ ). Изменение указанных параметров свидетельствует о наличии формирующейся гиперфункции миокарда. Морфологическим проявлением такой формирующейся гиперфункции служит тенденция к увеличению ТМЖП и размера левого предсердия.

Необходимо отметить, что в группах ПМК и сочетания АХЛЖ и ПМК имелись те или иные факторы, влияющие на уровень гемодинамических показателей, такие как гемодинамически значимый ПМК, недостаточность МК, которая при ПМК составила 7,5%, при сочетании АХЛЖ и ПМК - 26,2%. Митральная регургитация II степени встречалась при ПМК в 26,4% случаев, при сочетании АХЛЖ и ПМК - в 26,2%.

Другие проявления СДСТС, а именно: пролапс трикуспидального, аортального клапанов, клапана легочной артерии, двустворчатый клапан аорты, аномально расположенные хорды правого желудочка, аневризма межпредсердной или межжелудочковой перегородки, недостаточность клапанов и другие встречались реже. Отмечалось сочетание СДСТС с дисфункцией клапана легочной артерии у 49,2% пациентов, причем в группе детей с ПМК - у 2/3 детей. Дисфункция трикуспидального клапана отмечалась в 40,9% случаев. При ПМК дисфункция ТК зарегистрирована у каждого второго ребенка. В 34,1% случаев встречалась регургитация на трикуспидальном клапане I степени, в 10,4% - II степени.

Таким образом, у детей и подростков с СДСТС выявлены как специфические (наличие изменений по данным ЭхоКГ), так и неспецифические эхокардиографические признаки (увеличение КДО левого желудочка, МО, ФВ), позволяющие говорить о наличии при дисплазии соединительной ткани начальной гиперфункции миокарда. Это состояние обеспечивается не только усилением инотропных влияний, но и увеличением мощности мембранных систем митохондрий, обеспечивающих стабильное повышение интенсивности функционирования структур.

При определении показателей гемодинамики целесообразно их сопоставление с возрастными нормативами, что дает возможность оценить состояние системы кровообращения.

**Заключение.** Таким образом, состояние системного кровотока у детей с малыми сердечными аномалиями свидетельствует о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы за счет сдвигов в динамике и энергетике сердечного сокращения, нарушений вегетативной регуляции. Увеличение ударного, минутного объемов сердца и сердечного индекса можно считать ранними признаками напряжения функциональных возможностей сердца и сосудов.

У подавляющего числа пациентов в обеспечении кровообращения главную роль играет сосудистый, а не сердечный компонент. Исследование состояния ВНС путем оценки вариабельности сердечного ритма выявило преобладающее влияние симпатического отдела на процессы гемодинамики. С достаточно высокой частотой у детей с СДСТ диагностируются нарушения сердечного ритма, что также приводит к снижению эффективности работы сердца. Усугубляет ситуацию наличие высокого процента осложнений в виде недостаточности клапанного аппарата сердца и структурных изменений миокарда.

#### Литература

1. Антонов, О.С. Диагностика аномальных хорд левого и правого желудочков сердца / О.С. Антонов, В.А. Кузнецов // Кардиология. - 1986. - № 6. - С. 68-71.
2. Белозеров, Ю.М. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста / Ю.М. Белозеров, В.В. Болбики // Мед. компьютерные системы. - 2001. - 176 с.
3. Беляева, Е.В. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологи-

ей / Е.В. Беляева, О.И. Вишневская // Вестник РГМУ. - 2005. - № 3 (42) - С. 121.

4. Бочкова, Д.Н. Распространенность пролапса митрального клапана среди населения / Д.Н. Бочкова, Т.Ю. Розина, Ю.С. Соболев [и др.] // Кардиология. - 1983. - № 8. - С. 40-43.
5. Мартынов, А.И. Эхокардиографические и фенотипические исследования у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / А.И. Мартынов, О.Д. Степура, Л.С. Остроумова [и др.] // Рос. мед. вести. - 1997. - № 2. - С. 48-54.
6. Мурашко, В.В. Электрокардиография / В.В. Мурашко, А.В. Стругинский. - М., 2001. - 312 с.
7. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. - СПб., 2005.
8. Новиков, В.И. Методика эхокардиографии / В.И. Новиков. - СПб., 1994.
9. Осколкова, М.К. Электрокардиография у детей / М.К. Осколкова, О.О. Куприянова. - М., 1986. - 285 с.
10. Середа, Ю.В. Электрокардиография в педиатрии / Ю.В. Середа. - СПб., 2005. - 101 с.
11. Синдром вегетативной дистонии у детей: лекции по актуальным вопросам педиатрии / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова. - М., 2000. - С. 67-84.
12. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. - Ставрополь, 2005. - 246 с.

### СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

А.С. КАЛМЫКОВА, Н.П. ПАЦЕВА

Обследовано 200 детей и подростков (99 мальчиков и 101 девочка) в возрасте от 12 до 16 лет с синдромом. Группу сравнения составили 37 пациентов того же возраста, у которых при ЭхоКГ не диагностировались малые аномалии сердца.

Наиболее значимыми внешними фенотипическими признаками СДСТ явились гипермобильность суставов - 72,0%, нестабильность ШОП - 65,6%, нарушение осанки - 64,1%, бледность кожных покровов - 56,5%, высокое или готическое небо - 53,9%, астеническое телосложение - 49,9%, приросшие мочки - 34,7%, деформация грудной клетки - 28,4%, аномалия рефракции - 24,5%.

При оценке эхокардиографических показателей достоверные различия установлены в данных, характеризующих тонус миокарда. Отмечено увеличение ударного и минутного объемов в параметрах фракции выброса и фракции укорочения во всех группах с СДСТС.

Установлено, что состояние системного кровотока у детей с малыми сердечными аномалиями свидетельствует о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы за счет сдвигов в динамике и энергетике сердечного сокращения, нарушений вегетативной регуляции. Увеличение ударного, минутного объемов сердца и систолического индекса можно считать ранними признаками напряжения функциональных возможностей сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** синдром дисплазии соединительной ткани сердца, центральная гемодинамика, эхокардиографические показатели

### CONDITION OF CENTRAL HAEMODINAMICS IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH HEART CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME (HCTDS)

KALMYKOVA A.S., PATSEVA N.P.

200 children and teenagers (99 boys and 101 girls) in the age of 12 - 16 with syndrome are surveyed. The group of comparison was made of 37 patients of the same age for whom at echocardiography heart micro anomalies were not diagnosed.

The most significant external phenotypical signs of HCTDS were hypermobility of joints - 72,0 %, instability of servical part of the spine - 65,6%, bearing disorder - 64,1 %, pallor of the skin - 56,5 %, the high or Gothic palate - 53,9 %, an asthenic constitution - 49,9 %, adhered ear lobes - 34,7 %, deformation of a thorax - 28,4 %, anomaly of refraction - 24,5 %.

At an estimation of echocardiographic parameters, authentic distinctions are established in the data describing a tone of a myocardium. The increase in beat and minute volumes in parameters of fraction of emission and fraction of shortness in all groups with HCTDS is marked.

It is established, that the condition of a system blood-flow in children with heart micro anomalies testifies to decrease in adaptable opportunities of cardiovascular system due to shifts in dynamics and power of heart reduction, and infringements of vegetative regulation. The increase in beat, minute volumes of heart and systolic index can be considered early signs of a tension of functionalities of heart and vessels.

**Key words:** heart connective tissue dysplasia syndrome (HCTDS), central haemodynamics, echocardiographic parameters

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 611-012:616.12

## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ИБС В АСПЕКТЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.Е. Евсевьева, Е.А. Власянц, О.Н. Алейник  
Ставропольская государственная медицинская академия

**В** настоящее время отмечается глобальная тенденция к увеличению количества больных с разнообразными аритмиями, что связано как с перераспределением профиля доминирующих в популяции заболеваний, так и с улучшением способов диагностики данных патологических состояний [5]. До 50% случаев кардиоваскулярных смертей в экономически развитых странах обусловлены внезапным развитием аритмических событий [3]. Согласно докладу экспертов ВОЗ, каждый третий больной с сердечно-сосудистой патологией страдает нарушениями ритма (WHO, 1996). Основным фактором развития подобных осложнений является ИБС, которая служит одновременно главной причиной как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [1, 10]. Именно ишемия миокарда, его повреждение и постинфарктное ремоделирование с развитием сердечной недостаточности являются наиболее частыми причинами возникновения электрической нестабильности [5]. В ближайшие годы основные усилия в области кардиологии, кардиохирургии и других смежных специальностей будут направлены на решение проблемы профилактики внезапной сердечной смерти [11]. Её причинами в 80% случаев являются желудочковые тахикардии или фибрилляция желудочков, от которых в первую очередь умирают больные с сердечной недостаточностью.

Актуальность проблемы аритмий сердца обусловлена ещё рядом обстоятельств, среди которых частое отсутствие желаемого эффекта от терапии, ухудшение качества жизни таких больных вплоть до утраты трудоспособности, а также большие экономические затраты на лечение. Последнее обстоятельство придаёт проблеме не только медицинское, но и большое социально-экономическое значение. Нередкое отсутствие результата от антиаритмической терапии диктует необходимость дальнейшего уточнения возможной роли не расшифрованных до конца, но патогенетически значимых факторов аритмогенеза, а также разработку подходов к их дополнительной коррекции.

Несмотря на наличие несомненных успехов в развитии аритмологии, некоторые аспекты проблемы

коронарогенных аритмий остаются практически не исследованными. К примеру, не оценена возможная роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как дополнительного фактора аритмогенеза при ИБС. Хотя к настоящему времени накоплено немало данных, свидетельствующих о том, что малые аномалии сердца (МАС) в виде пролапсов клапанов, дополнительных хорд сами по себе предрасполагают к развитию нарушений ритма сердца. Особенности взаимосвязей между аритмиями и состоянием диастолической функции (ДФ) миокарда при ИБС также остаются не выясненными. Вместе с тем имеются данные [8], указывающие на взаимосвязь между наличием МАС и диастолической дисфункцией (ДД).

Цель исследования - оптимизировать диагностику и лечение аритмического синдрома при ИБС у трудоспособного контингента с учётом признаков дисплазии соединительной ткани и диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ).

**Материал и методы.** Обследовано 111 больных ИБС в возрасте от 45 до 55 лет, которые лечились в кардиологическом отделении №2 краевого кардиологического диспансера г. Ставрополя по поводу ИБС, нестабильной стенокардии IIB класса по классификации С. Hamn и E. Braunwald (2000). Все больные имели артериальную гипертензию (АГ) II-III степени и не переносили в прошлом инфаркт миокарда. С целью изучения возможной взаимосвязи ДСТ, ДД и аритмического синдрома при ИБС больные подразделялись на три группы:

1-я группа (41 чел.) - пациенты с ИБС без ДСТ и ДД ЛЖ.

2-я группа (50 чел.) - больные ИБС, протекающей на фоне ДСТ (ИБС + ДСТ).

3-я группа (20 чел.) - больные ИБС, протекающей на фоне сочетанного присутствия ДД ЛЖ и ДСТ (ИБС + ДСТ + ДД ЛЖ).

Заключение о нестабильной стенокардии (НС) формировалось в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004) и ESC (2007) на основании отрицательного результата тропонинового теста Т, нормального уровня кардиоспецифических ферментов, при наличии болевого синдрома и соответствующих ЭКГ изменений.

Клинико-инструментальная характеристика больных

Показатели	1 гр. ИБС (n=41)	2 гр. ИБС+ДСТ (n=50)	3 гр. ИБС+ДД+ДСТ (n=20)
Возраст	52±4.6	49,8±8.9	51±4.8
Пол (м) (ж)	21 20	34 16	11 9
Коронарный анамнез (лет)	4,7±2,1	5,5±1,2	5,1±2,2
Число стигм	2,5±0,2	6,5±0,5	7,2±0,6
ПМК, абс. (%)	0	16 (32)	12 (60)
Аневризма МЖП, абс. (%)	0	5 (10)	5 (25)
АРХ, абс. (%)	0	29 (58)	20 (100)
В т.ч. сочетание МАС, абс. (%)	0	14(28)	17(85)
VE/VA	1,5±0,1	1,4 ± 0,2	0,6±0,2
T dect, мс	192±11	186,0±13,0	319,5±33,1
IVRT, мс	72,0±6,0	78,0±8,0	139,4±13,8

Примечание. ПМК- пролапс митрального клапана; АРХ – аномально расположенная хорда; МПП – межпредсердная перегородка; МАС – малые аномалии сердца; VE/VA соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ; T dect - время замедления раннего наполнения ЛЖ; IVRT - время изоволюмического расслабления ЛЖ.

В основу подразделения пациентов на три группы легли результаты их фенотипического анализа и УЗИ-показатели трансмитрального тока крови, характеризующие состояние ДФ ЛЖ (табл.1). Фенотипический анализ подразумевал анализ внешних стигм дизэмбриогенеза в соответствии с диагностической картой, включающей более 60 признаков. Для исключения влияния возрастного фактора на представленность тех или иных стигм с целью повышения объективизации их оценки отбирались больные в возрасте от 45 до 55 лет. Первая группа больных формировалась по признаку наличия стигм дизэмбриогенеза в количестве трёх и менее и отсутствия МАС, вторая и третья – по наличию четырёх и более стигм. Среди больных из последних групп особо учитывались обладатели более шести стигм дизэмбриогенеза как носители выраженной степени ДСТ. Следует отметить, что среди представителей второй и третьей групп подавляющее большинство больных отличалось наличием как минимум

одной МАС. Больные всех трёх групп изучались на предмет особенностей нарушений ритма и ремоделирования полостей сердца.

В исследование не включали больных с ХСН IV ФК по классификации NYHA, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ); с изменениями ЭКГ, затрудняющими интерпретацию комплекса QRS и сегмента ST (блокадой ножек пучка Гиса, наличием искусственного водителя ритма, нарушением внутрижелудочковой проводимости – комплекс QRS более 110 мс); с постоянной формой трепетания или мерцания предсердий; с клапанными пороками сердца; с неудовлетворительной визуализацией сердца при выполнении Эхо-КГ; с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями.

При проведении ультразвукового исследования сердца особое внимание обращали на наличие его малых аномалий (пролапсы клапанов с признаками миксоматозной дегенерации створок, аневризма МПП, аномально расположенные хорды и др.) и состояние ДФ ЛЖ. Ультразвуковое исследование сердца осуществлялось на ультразвуковом цифровом аппарате «Vivid-3» (General Electric, USA). Для оценки состояния диастолической функции ЛЖ проводили двумерное секторальное сканирование, доплерЭхоКГ в импульсном и постоянно-волновом режимах, цветное картирование кровотока. Определяли следующие параметры:

- пиковую скорость раннего диастолического наполнения – E, м/с;
- пиковую скорость позднего диастолического наполнения – A, м/с;
- соотношение E/A;
- время замедления раннего наполнения ЛЖ – ВЗРН ЛЖ, мс,
- время изоволюмического расслабления ЛЖ – ВИР ЛЖ, мс.

За основу определения типа ДД были взяты рекомендации Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности (ESC, 1998). Нерестриктивный тип ДД констатировали при наличии следующих параметров трансмитрального тока крови – при отношении E/A < 1, увеличении – ВЗРН

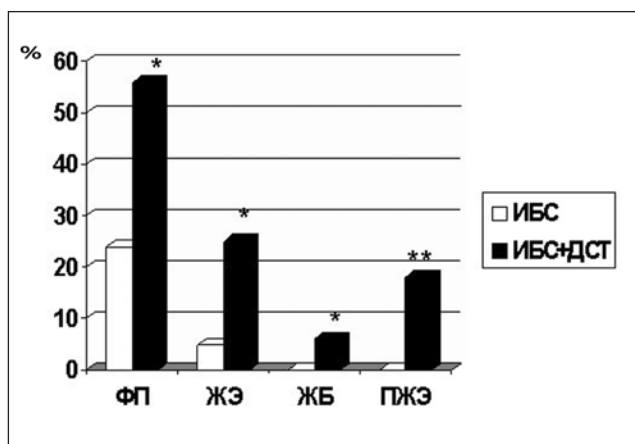


Рис. 1. Спектр аритмий у больных ИБС с учетом наличия ДСТ по результатам СМ ЭКГ.

Примечание. \*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .



Показатели СМ ЭКГ у больных ИБС с учётом ДСТС и ДД ЛЖ

Показатели	1 гр. ИБС (n=41)	2 гр. ИБС+ДСТ (n=50)	3гр. ИБС +ДСТ+ДД (n=20)	p
Макс. ЧСС	115,4±15,9	109±29,3	138,8±19,5	$P_{3-1} = 0,382$ $p_{3-2} = 0,001$
Мин. ЧСС	54,8±12,1	50,1±15,9	49,3±9,7	$P_{3-1} = 0,769$ $p_{3-2} = 0,601$
Частая ЖЭ, абс. (%)	2 (4,9)	13 (25,0)	10 (50,0)	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,001$
ЖЭ в час	76,3 ±12,6	193,0±28,0	256,0±15,5	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,001$
ЖБ, абс. (%)	0	3 (6,0)	8 (40,0)	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,012$
Парная ЖЭ, абс. (%)	0	9 (18,0)	9 (45,0)	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,001$
СВТ, абс. (%)	5 (12,2)	6 (12,0)	5 (20,0)	$P_{3-1} = 0,011$ $p_{3-2} = 0,002$
С-м WPW, абс. (%)	0	5 (10,0)	2 (10,0)	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,128$
ЖТ, абс. (%)	0	2 (4,0)	7 (35,0)	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,001$
ФП, абс. (%)	10 (24,0)	28 (56,0)	15 (75,0)	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,001$
Сочетанные нарушения ритма, абс. (%)	2 (4,9)	10 (20,0)	14 (70,0)	$P_{3-1} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,001$

ЛЖ>220мс; увеличении ВПР ЛЖ>90-100 мс.

СМ ЭКГ осуществляли с помощью прибора «Кардиотехника-04-3Р» (Санкт-Петербург), состоящего из холтеровского трехканального монитора и устройств, обеспечивающих анализ данных ЭКГ и печать отчетов. Для получения количественных характеристик сердечного ритма в ходе исследования регистрировали максимальную, минимальную и среднюю ЧСС, количество эпизодов суправентрикулярной тахикардии, АВ-узловой тахикардии с участием дополнительных путей проведения (ДПП), мерцательной аритмии, желудочковой тахикардии, количество эктопических активаций в минуту, в час и за сутки, время появления смещений

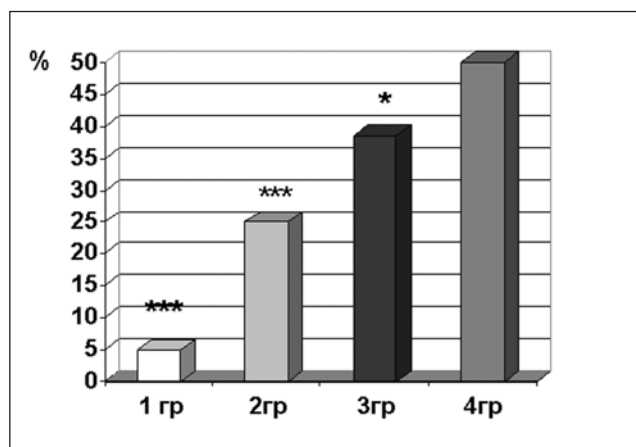


Рис. 2. Встречаемость ЖЭ у больных ИБС с учетом ДД ЛЖ и ДСТ.

\*\*\* $p_{4-1} < 0,001$ ; \*\*\* $p_{4-2} < 0,001$ ; \* $p_{4-3} < 0,05$ .

сегмента ST, их продолжительность и амплитуду, ЧСС в этот момент, а также продолжительность интервала QT. СМ ЭКГ проводили в течение первых суток поступления в отделение.

При обработке полученных данных использовали методы вариационной статистики с помощью компьютерных систем «Microsoft Excel» и «Biostat». По методу Шапиро-Уилки определяли тип распределения признаков. Данные представляли в виде средних арифметических и их ошибок. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента, а для сравнения относительных величин использовали критерий  $\chi^2$ , считая их значения статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В процессе сравнительного изучения количественных данных суточного мониторинга ЭКГ у больных ИБС с учетом признаков ДСТ выявлено присутствие заметного влияния последней на аритмогенез сердца (рис. 1, табл.2). Так, ЖЭ выявлена в несколько раз чаще при наличии ДСТ, причем нередко в наиболее неблагоприятных для прогноза формах – в виде ритмированной бигеминии или парной экстрасистолии. Желудочковая тахикардия регистрировалась лишь в случаях сочетанной патологии сердца. У таких больных также отмечены случаи ФП, которая иногда у больных ИБС расценивается как предиктор фибрилляции желудочков. ДПП выявлены лишь у лиц с признаками ДСТ. Каждый десятый из группы с сочетанной патологией отличался наличием пароксизмов АВ-узловой тахикардии с участием ДПП. Доказано, что присутствие указанного синдрома предрасполагает к развитию жизнеугрожающих аритмий.

Анализ влияния ДСТ на особенности ремоделирования ишемизированного миокарда как одного из воз-

Показатели ЭхоКГ при ИБС с учетом наличия ДСТ и ДД ЛЖ

Показатели	1 гр. ИБС (n=41)	2гр. ИБС+ДСТС (n=50)	3гр. ИБС+ДД+ДСТ (n=20)	р
ФВ (%)	57,0±5,0	52,2±2,8	55,2±1,2	$P_{3-1} = 0,119$ $P_{3-2} < 0,001$
КСР ЛЖ (см)	3,5±0,4	4,7±0,3	4,9±0,2	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-2} = 0,008$
КДР ЛЖ (см)	5,2±0,3	6,5±0,5	6,6±0,4	$p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} = 0,428$
ЛП (см)	3,5±0,5	4,8±0,3	5,4±0,4	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-2} < 0,001$
ПП (см)	3,7±0,4	4,2±0,5	4,4±0,5	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-2} = 0,135$
МЖП (см)	1,0±0,1	1,1±0,1	1,5±0,1	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-2} < 0,001$
ЗСЛЖ (см)	0,9±0,2	1,0±0,1	1,2±0,1	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-2} < 0,001$
ПЖ (см)	2,7±0,2	2,9±0,3	3,2±0,3	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-2} < 0,001$

можных факторов аритмогенеза у больных ИБС (табл. 3) показал, что практически все показатели УЗИ у лиц второй группы (ИБС+ДСТ) превышали аналогичные параметры у больных ИБС без ДСТ и ДД ЛЖ. Достоверно больше оказались как систолические ( $p=0,016$ ), так и диастолические ( $p=0,038$ ) размеры левого желудочка, а также поперечные размеры левого предсердия ( $p=0,023$ ).

Представлялось интересным и практически важным выяснить состояние указанных выше клинко-инструментальных параметров у больных ИБС в условиях одновременного наличия ДСТ и ДД ЛЖ (3-я группа). Примечательно, что в этой группе встречаемость как внешних, так и кардиальных стигм дизэмбриогенеза оказалась более значительной, чем во второй группе больных (табл. 1).

Анализ данных СМ ЭКГ (табл.2) показал, что минимальная и максимальная ЧСС во всех трёх группах оказалась приблизительно одинаковой. Максимальная же представленность сочетанных нарушений ритма (НР) отмечена у больных 3-й группы (70,0%). При этом

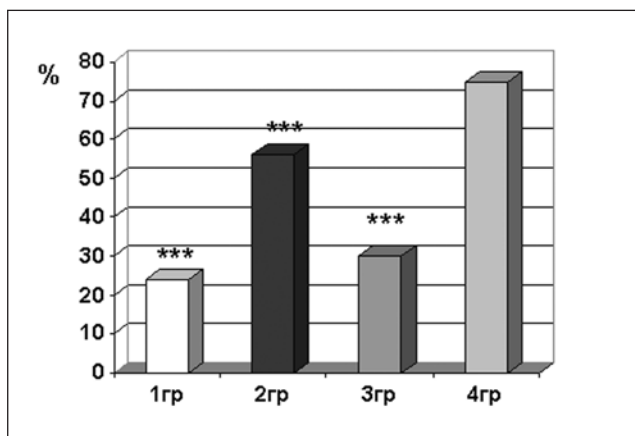


Рис. 3. Встречаемость пароксизмов ПФ у больных ИБС с учетом ДДЛЖ и ДСТ.

\*\*\* $p_{4-1} < 0,001$ ; \*\*\* $p_{4-2} < 0,001$ ; \*\*\* $p_{4-3} < 0,001$ .

среднее количество экстрасистол в час составляло  $256,0 \pm 15,5$ , то есть достоверно отличалось не только от группы пациентов с изолированной ИБС, но также при сравнении с группой больных ИБС, протекающей на фоне ДСТ (2-я группа).

Такие формы ЖЭ как желудочковая бигеминия (ЖБ) и парная ЖЭ отмечены у 40,0% и 45,0% пациентов 4-й группы, тогда как во 2-й группе указанные аритмии выявлены лишь у 6,0% и 20,5%. Различия по всем приведённым показателям оказались вполне достоверны. Пробежки ЖТ зарегистрированы у 1/3 больных 3-й группы, что в 8-9 раз чаще, чем во 2-й группе. Описанные НР вообще не встречались в 1-й группе больных. Значительная разница между изучаемыми группами выявлена также по количеству желудочковых экстрасистол (рис. 2). В 3-й группе 10 больных, т.е. половина обследованных, имели частую ЖЭ высоких градаций, тогда как во 2-й группе эти НР отмечены лишь в 25,0% случаев.

По встречаемости суправентрикулярных НР особо значимых различий между группами больных не отмечено. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (СВТ) с участием ДПП выявлена лишь у пациентов из 2-й и 3-й групп, то есть только у тех больных, у которых ИБС протекала на фоне ДСТ. Фибрилляция предсердий (рис.3) встречалась достаточно часто во всех группах, но особенно среди больных с наличием признаков ДСТ: во 2-й и 3-й группах эта аритмия отмечена в 56,0% и 75,0% случаев, тогда как в 1-й у 24,0% больных. То есть сочетанное наличие ДСТ и ДД у больных ИБС ассоциировано с максимальной выраженностью ФП.

Также был проанализирован процесс ремоделирования миокарда. Анализ данных ЭхоКГ (табл.3) показал, что ФВ во всех группах больных оказалась приблизительно одинаковой. Размеры ЛЖ у больных 3-й группы были значительно больше, чем у пациентов двух других групп. КСР ЛЖ у пациентов с ДСТ и ДД ЛЖ составил  $4,9 \pm 0,2$  см, что достоверно выше, чем у больных с ИБС без ДСТ и ДД ЛЖ ( $3,5 \pm 0,4$  см). Достоверность отличий сохранялась и при сравнении с группой больных ИБС на фоне ДСТ ( $4,7 \pm 0,3$  см). Диа-

столичный размер ЛЖ оказался выше у больных 3-й группы ( $6,6 \pm 0,4$  см), хотя достоверная разница была получена и в сравнении с 1-й группой ( $5,2 \pm 0,3$  см). Ремоделирование обоих предсердий также было выражено в большей степени у больных 3-й группы. Размеры ЛП у больных ИБС с ДСТ и ДД ЛЖ ( $5,4 \pm 0,4$  см) оказались достоверно выше, чем у больных двух других групп ( $3,5 \pm 0,5$  см и  $4,8 \pm 0,3$  см соответственно). Размеры правого предсердия достоверно отличались при сравнении с пациентами 1-й группы.

В целом приведённые данные свидетельствовали об усугублении выраженности аритмического синдрома и процессов ремоделирования миокарда у больных ИБС при наличии ДСТ. Особенно заметно указанные тенденции проявлялись при одновременном присутствии у больных признаков ДСТ и ДД ЛЖ. Есть основания полагать, что развитие указанной дисфункции в определённой степени взаимосвязано с ДСТ, так как количество внешних и кардиальных стигм дизэмбриогенеза у больных третьей группы оказалось выше, чем у пациентов второй группы. Принимая во внимание мнение ряда авторов [19] о влиянии соединительнотканной недостаточности на жесткость миокарда, можно полагать, что ДСТ является дополнительным фактором, способствующим появлению ДД у больных ИБС. Полагают, что АРХ могут «стягивать» стенки и без того «жесткого» ишемизированного ЛЖ, дополнительно препятствуя диастолической релаксации миокарда ЛЖ. При этом происходит уменьшение конечного диастолического размера и конечно-диастолического объема ЛЖ, вследствие чего, уменьшаются ударный объем сердца и минутный объем крови. Констатирована также ДД ЛЖ в виде более высоких значений конечного диастолического объема и времени изоволюметрического расслабления. Этот фактор в несколько раз увеличивает электрическую нестабильность миокарда. Кроме того, у 45% пациентов с АРХ выявлены зоны дискинезии (гипер- и гипокинезии) миокарда. Дальнейшее увеличение жесткости миокарда, возможно, связано с ухудшением интрамурального кровотока при натяжении хорды. В норме интрамуральный кровоток является максимальным в диастолу, а АРХ в диастолу создает натяжение участков миокарда, к которым прикрепляется, что отчетливо видно при ультразвуковом сканировании. Не исключено, что такое натяжение ухудшает кровоток в мелких субэндокардиальных коронарных сосудах, а при сопутствующем коронарном склерозе и уже имеющейся диастолической дисфункции левого желудочка может провоцировать возникновение разнообразных нарушений ритма сердца.

Изолированная ДСТ и, особенно, сочетающаяся с ДД ассоциируются с увеличением выраженности как МА, так и желудочковых аритмий. Учитывая современные представления об аритмогенной роли ДСТ, выявленное увеличение встречаемости нарушений ритма у больных ИБС, протекающей на фоне указанного конституционально-наследственного состояния, может быть объяснено наличием ряда диспластикозависимых факторов. Присутствие аномально расположенной хорды, особенно поперечной, которая стягивает стенки левого желудочка, препятствуя его полному расслаблению во время диастолы и увеличивая тем самым давление в левом предсердии, провоцирует его ремоделирование, электрическую нестабильность и появление МА, частота которой в нашем исследовании увеличивалась от 1-й к 3-й группе больных. По мнению М. С. Кушаковского [9], в генерации пароксизмов мерцательной аритмии наиболее важное значение имеет дилатированное ЛП. Возможность наличия

первично измененной архитектоники миокарда левого предсердия при ДСТ, особенно в области проекции устьев легочных вен, также может способствовать развитию МА. Регургитирующая высокоскоростная струя крови у больных с ПМК может вызвать раздражение субэндокардиальных участков левого предсердия с развитием очагов эктопической активности. Все перечисленные факторы могут выступать в качестве дополнительных предрасполагающих к развитию МА. В условиях ишемии склонность к формированию подобного механизма аритмогенеза может быть повышенной.

Желудочковые аритмии также чаще встречались у больных ИБС, протекающей с ДСТ, особенно при сочетании последней с ДД. Одним из объяснений этому факту может быть следующее: АРХ являются дополнительными путями проведения возбуждения, т.к. могут содержать в себе волокна Пуркинье. Это приводит к рассогласованию времени возбуждения различных отделов левого желудочка в ишемизированном миокарде и способствует возникновению желудочковых аритмий и тахикардий [6,7,11]. Другим возможным механизмом аритмий у больных с АРХ является изменение электрофизиологических свойств гладкомышечных клеток, возникающее из-за деформации хорд турбулентным током крови. Этому способствует аномальное расположение хорд на пути оттока крови.

Кроме того, при гипертрофии сердечной мышцы вследствие ИБС со временем происходит «изнашивание» сократительного миокарда: истощаются процессы белкового синтеза и энергетического обеспечения кардиомиоцитов, нарушается соотношение между сократительными элементами и капиллярной сетью, повышается концентрация внутриклеточного Са, развиваются выраженные изменения метаболизма миокарда и фиброз сердечной мышцы. Не исключено, что в условиях диспластического сердца указанные изменения протекают более выражено, учитывая наличие при ДСТ первичного дефекта синтеза белка в различных тканях [6].

**Заключение.** При ИБС, сочетающейся с дисплазией соединительной ткани, увеличивается число случаев фибрилляций предсердий, а также повышается встречаемость желудочковой экстрасистолии и пароксизмальной желудочковой тахикардии по сравнению со случаями ИБС, протекающей в изолированной форме. Наличие дисплазии соединительной ткани у больных ИБС приводит к усилению ишемического ремоделирования миокарда. Сочетанное наличие дисплазии соединительной ткани и диастолической дисфункции левого желудочка оказывает более негативное влияние на ишемизированный миокард по сравнению с изолированным присутствием каждого из этих двух факторов в плане повышения аритмогенности и усиления процессов ремоделирования сердечной мышцы.

Полученные результаты указывают на то, что всех больных ИБС трудоспособного возраста следует подвергать фенотипическому анализу.

## Литература

1. Актуальные аспекты нарушений сердечного ритма // Терапевт. архив. - 1991. - № 9. - С. 8-22.
2. Белоконов, Н.А. Проблема внезапной смерти лиц молодого возраста / Н.А. Белоконов // Кардиология. - 1989. - № 1. - С. 4-8.
3. Голицин, С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти : Всегда ли путь в одном направлении / С.П. Голицин // Сердце. - 2006. - №1 - С. 4-11.
4. Домницкая, Т.М. Прижизненная диагностика и клиническое значение anomalно расположенных хорд сердца у взрослых и детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Домницкая. - М., 1990.
5. Дощицин, В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии / В.Л. Дощицин // Рос. кардиол. журн. - 1999. - № 1. - С. 46-51.
6. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. - СПб., 2007. - 80 с.
7. Зиц, С.В. Диагностика и лечение диастолической дисфункции левого желудочка / С.В. Зиц, Г.Н. Гороховская, И.В. Курная // Кардиология-99 : тр. первого междуна-род. научн. форума. - М., 1999. - С. 172-176.
8. Капелько, В.И. Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеланий сердца / В.И. Капелько // Кардиология. - 1991. - № 5. - С. 102-105.
9. Кушаковский, М.С. Аритмии и блокады сердца / М.С. Кушаковский, Н.Б. Журавлева. - Л., 1982. - С. 18-19.
10. Мазур, Н.А. Внезапная смерть / Н.А. Мазур // Клинич. медицина. - 1988. - № 11. - С. 28-35.
11. Мазур, Н.А. Факторы, влияющие на естественное течение и характер прогноза жизни у больных сердечной недостаточностью / Н.А. Мазур // Школа практического врача. - М., 2001. - С. 67-72.
12. Новиков, В.И. Оценка диастолической функции сердца и её роль в развитии сердечной недостаточности / В.И. Новиков, Т.Н. Новикова, С.Р. Кузьмина-Крутецкая [и др.] // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 78-85.
13. Новикова, Н.А. Распространённость и прогностическое значение сердечной недостаточности у больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда. Результаты 5-летнего наблюдения / Н.А. Новикова // Сердечная недостаточность. - 2002. - № 2. - С. 71-73.
14. Сулимов, В.А. Современные методы диагностики аритмий / В.А. Сулимов, В.Ю. Калашников // Сердце. - 2002. - № 2. - С. 65-71.
15. Фомина, И.Г. Нарушения сердечного ритма при сочетании синдромов преждевременного возбуждения желудочков и первичного пролабирования митрального клапана / И.Г. Фомина, О.Ф. Тузикова, А.А. Решетникова [и др.] // Терапевт. архив. - 1990. - № 4. - С. 38-42.
16. Чазов, Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца / Е.И. Чазов // Тер. архив. - 2000. - № 9. - С. 5-9.
17. Шестаков, В.А. Диагностика диастолической дисфункции сердца / В.А. Шестаков, Д.Е. Пажитнев, Н.В. Шестакова // Школа практ. врача. - М., 2001. - С. 12-31.

#### ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ИБС В АСПЕКТЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.Е. ЕВСЕВЬЕВА, Е.А. ВЛАСЯНЦ, О.Н. АЛЕЙНИК

Обследовано 111 больных ИБС в возрасте от 45 до 55 лет. Изучалось влияние дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) на аритмический спектр, а также на особенности ремоделирования миокарда. Использовали фенотипический анализ, ЭхоКГ с доплер режимом и суточное мониторирование ЭКГ с определением количественных параметров аритмического синдрома. Сформировано три группы наблюдения: 1-я группа (41 чел.) - пациенты с ИБС без ДСТ и ДД ЛЖ; 2-я группа (50 чел.) - больные ИБС на фоне ДСТ (ИБС +ДСТ) и 3-я группа (20 чел.) - больные ИБС на фоне сочетанного присутствия ДД ЛЖ и ДСТ (ИБС+ ДСТ+ДД ЛЖ). Первая группа больных формировалась по признаку наличия внешних стигм дизэмбриогенеза в количестве трёх и менее, а также отсутствия малых аномалий сердца (МАС), вторая и третья группы – по наличию четырёх и более стигм. Установлено, что от первой к третьей группе больных возрастала выраженность аритмического синдрома и степень ремоделирования миокарда. Наличие ДД у коронарных больных с ДСТ ассоциировалось с более высокой внешней стигматизацией и более частым присутствием МАС, чем у аналогичных больных с сохранной диастолической функцией. Сделано заключение, что при выявлении у больных ИБС четырёх и более внешних стигм дизэмбриогенеза необходимо проводить эхокардиографию для выявления МАС, особенностей ремоделирования камер и оценки диастолической функции ЛЖ. Пациентам с ИБС, имеющим признаки ДСТ и/или ДДЛЖ, целесообразно выполнять суточное мониторирование ЭКГ с целью верификации аритмического синдрома.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, диастолическая функция левого желудочка, малые аномалии сердца, ремоделирование миокарда, нарушения ритма сердца

#### DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE AND DIASTOLIC DYSFUNCTION AT ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD) IN ASPECT OF INTERRELATION WITH ARRHYTHMIC SYNDROME

EVSEVYEVA M.E., VLASYANTS E.A., ALEINIC O.N.

111 patients with IHD in the age of 45 - 55 are surveyed. Influence of connective tissue dysplasia (CTD) and left ventricular diastolic dysfunctions (LVDD) on arrhythmic spectrum, and also on feature of remodeling of myocardium was studied. Phenotypical analysis, echocardiography with Doppler-mode and daily monitoring of electrocardiogram with definition of quantitative parameters of arrhythmic syndrome were used. Three groups of supervised patients were formed: 1-st group (41 persons) - patients with IHD without CTD and LVDD, 2-nd group (50 persons) - patients with IHD on background of CTD (IHD + CTD) and 3-d group (20 persons) - patients with IHD on a background of combined presence of LVDD and CTD (IHD + CTD + LVDD). The first group of patients was formed on the basis of presence of external stigmas of dysembriogenesis in quantity of three and less, and also absence of heart micro anomalies (HMA), the second and third groups - on presence of four and more stigmas. It is established, that expressiveness of arrhythmic syndrome and a degree of myocardium remodeling grew from the first to the third group of patients. Presence of DD in coronary patients with CTD associated with higher external stigmatization and more often presence of HMA, than in similar patients with safe diastolic function. The conclusion is made, that at revealing in IHD patients of four and more external stigmas of dysembriogenesis, it is necessary to carry out echocardiography for revealing HMA, features of chambers remodeling and an estimation of diastolic function of left ventricle. To patients with IHD, having CTD and/or LVDD, daily monitoring of electrocardiogram is expedient to carry out with the purpose of verification of arrhythmic syndrome.

**Key words:** connective tissue dysplasia (CTD), diastolic function of left ventricle, heart micro anomalies (HMA), myocardium remodeling, disturbance of the heart rhythm



© Г.Н. Верещагина, О.В. Лисиченко, 2008  
УДК 616–007.17–018.2:616–055.1

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ СИНДРОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Г.Н. Верещагина, О.В. Лисиченко  
Новосибирский государственный медицинский университет

**В** последние десятилетия все большее внимание специалистов привлекает наследственная патология коллагена, впервые объединенная В. Мак Кьюстиком в наследственные болезни соединительной ткани. В настоящее время известно более 20 видов коллагена, который в организме является самым распространенным белком, присутствующим во всех органах. Наряду с моногенными коллагенопатиями, такими как синдром Марфана, Элерса-Данлоса, стали выявлять клинические формы, которые не укладываются в типичные нозологии. Они характеризуются полиорганными изменениями, встречаются гораздо чаще, чем это предполагалось ранее, представляют значительные трудности в диагностике, оценке прогноза, возможности коррекции. Такие недифференцированные формы в отечественной литературе получили название дисплазия соединительной ткани (ДСТ). В терапии при недифференцированной ДСТ наиболее значимыми являются кардиологические изменения. Они во многом дискутабельны, поэтому мы сделали попытку систематизировать представления по этому вопросу на основании многолетних исследований и анализа литературных данных.

В литературе используются термины «сердечно-сосудистый синдром при ДСТ» [11], «миксоидная болезнь сердца» [12]. Мы предложили термин «диспластическое сердце» как объединяющий спектр изменений в сердечно-сосудистой системе, формирующихся при ДСТ. Впервые этот термин на обсуждение мы представили в 1996 году в материалах 5 Всероссийского съезда кардиологов в Челябинске [3].

Диспластическое сердце – сочетание конституциональных, топографических, анатомических и функциональных особенностей сердца у человека с системной дисплазией соединительной ткани.

Формируют диспластическое сердце:

1. Конституциональные особенности – «капельное», «висячее» сердце, поворот его вокруг сагиттальной и продольной оси.
2. Костно-verteбральные дисплазии и деформации со сдавлением, ротацией, смещением сердца и прекрутом крупных сосудов; по данным В.К. Урмонаса и соавт. [8], деформации грудной клетки и позвоночника приводят к развитию торако-диафрагмального

синдрома с ограничением работы всех органов грудной клетки.

3. Особенности строения сердца и сосудов:

- несостоятельность внеклеточного матрикса (ВМ) сердца и сосудов. ВМ – это коллагеновая сеть, связанная с мембраной кардиомиоцитов (КМЦ) и миофибриллами. По данным В.И. Капелько [5] на его долю приходится 24% в общей массе сердца, он передает механические сигналы, возникающие в КМЦ, и определяет механические свойства миокарда во время систолы и диастолы; в сосудистой стенке соединительная ткань генерирует механическое напряжение при ее сокращении [9]; при ДСТ отмечается истощение и обеднение коллагеном эндотелия [1], в каркасе крупных сосудов идет значительное накопление одного из регуляторов эндотелиальной функции – ГАТ [2];

- миксоматозная дегенерация створок хорд, подклапанных структур. Это генетически детерминированный процесс разрушения архитектоники коллагеновых и эластических структур соединительной ткани с накоплением в рыхлом фиброзном слое мукополисахаридов, при этом признаки воспаления отсутствуют; первичный локус аутосомно-доминантного миксоматоза при ПМК локализован в хромосоме 16;

- пролабирование створок с регургитацией;
- вальвулярно-ventрикулярная диссоциация;
- избыточность ткани створок митрального заслонка аортального клапана;
- двустворчатый аортальный клапан;
- добавочные хорды;
- незаросшее овальное окно с готовностью к парадоксальной эмболии;
- аневризма межпредсердной перегородки, синуса Вальсальвы;
- вентрикуло-септальные особенности ЛЖ: диасто-систолическая или систолическая деформация выносящего тракта, транзиторный систолический валлик верхней трети МЖП, S-образный изгиб МЖП;
- извитость, гипоплазия, аплазия, диссекция, фибромускулярная дисплазия, аневризмы коронарных артерий;
- аномалии проводящей системы;
- миокардиальные мостики;
- расширение проксимальной части аорты, легочного ствола;

Частота и характер нарушений ритма у лиц с ДСТ по данным ХМ ЭКГ

Нарушения ритма и проводимости	Астеники		Нормостеники	
	ЭКГ	СМ ЭКГ	ЭКГ	СМ ЭКГ
Всего больных с аритмиями	70	94,8	77,3	94,3
Синусовая тахикардия	17	31,3*	9,3	17
Синусовая брадикардия	11	3,1	17,3	7,5
Синусовая аритмия	15	81,3	21,3	86,8
СРРЖ	3	4,2	2,7	1,9
СА блокада II ст. 2:1	3	30,2	2,7	24,5
НЖЭ	4	7,5	6,7	62,3
ЖЭ	3	56,3	9,3	54,7
МВР	3	34,4	2,7	24,5
СПВЖ	6	19,8	16	22,6
Участки предсердного ритма	4	7,3*	0	0
ПНЖТ	0	9,4	0	9,4
НБПНПГ	13	-	13,3	-

Примечание. СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков; НЖЭ, ЖЭ – наджелудочковые, желудочковые экстрасистолы; СПВЖ – синдром преждевременного возбуждения желудочков; ПНЖТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с данными СМ ЭКГ у нормостеников.

- гипоплазия аорты, погранично-узкий корень аорты, гипоплазия легочного ствола;  
- опухоли сердца (миксома, рабдомиома);  
- системная несостоятельность венозной стенки (варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, малого таза, варикоцеле).

4. Патология органов дыхания (диффузная и буллезная эмфизема легких, множественные межальвеолярные свищи, бронхоэктазы и др.) со снижением ЖЕЛ.

При обследовании 245 мужчин (средний возраст 22 года) с недиффинцируемой ДСТ частота диспластического сердца составляла 86%. ПМК диагностирована у 57% молодых людей. В состоянии покоя митральная регургитация (МР) 1 степени обнаружена у 19,6%. 2 степени у 9% и третьей степени у 4,3% пациентов. В эксперименте показано, что даже после короткой МР возникает дисфункция кортикальных клеток, дисфункция ЛЖ. Эти явления обратимы, но могут приводить к нарушению кардиально-вентрикулярной последовательности.

Г.И. Сторожаков и соавт. [7] предложили стратификацию при ПМК:

Низкий риск – изолированный систолический щелчок, глубина ПМК < 10 мм, митральная дисфункция (МД) 0 степени, психоvegetативная дисфункция. Средний риск – изолированный систолический щелчок, глубина ПМК > 10 мм, МД 1-2 ст., возраст > 45 лет, артериальная гипертензия (АГ), мигрень, очаги хронической инфекции. Высокий риск – систолический щелчок, поздний систолический шум, глубина ПМК > 12 мм, МД 2-3 ст., возраст более 50 лет, мерцательная аритмия (МА), АГ, расширение полостей, СН 2 ФК. Очень высокий риск – систолический щелчок, поздний систолический шум или изолированный сердечный шум, МД 3 ст., МР 3 ст., картина острой митральной недостаточности, разрыв хорд, МА, увеличение камер сердца. СН 3-4 ФК, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфекционный эндокардит.

Литературные данные и наши клинические наблюдения свидетельствуют о возможности осложнений ПМК в виде разрывов сухожильных хорд, чему спо-

собствует артериальная гипертензия, тупая травма грудной клетки, чрезмерная физическая нагрузка. К другим осложнениям ПМК относятся:

- тромбоз митрального клапана с развитием проходящих нарушений мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне или ОНМК; ПМК с выраженной миксоматозной дегенерацией является наиболее частой причиной ишемического инсульта у лиц моложе 45 лет;

- эмболии артерий сетчатки с частичной или полной утратой зрения;  
- острая сердечная недостаточность с сердечной астмой, отек легких;  
- внезапная смерть.

По нашим данным, у 94% лиц с ДСТ выявляются нарушения ритма сердца. К нарушениям ритма предрасполагают: неполноценность внеклеточного матрикса, дисфункция миокарда левого желудочка, наличие ПМК, миксоматозной дегенерации, дополнительная хорда левого желудочка с утолщением в месте прикрепления к стенке ЛЖ, митральная регургитация, гипоперфузия верхне-латеральных отделов ЛЖ, мышечные мостики, электролитные сдвиги (гипомагниемия), гормональные сдвиги (гиперпролактинемия).

Провоцирующие факторы при ДСТ имеют особенности, т.к., как правило, встречаются в комплексе: спондилодисплазия с исходом ранний остеохондроз (верхне-шейный отдел), заболевания органов брюшной полости (грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, перегибы желчного пузыря с явлением холестаза, гастроэзофагеальный рефлюкс и др.), скрытая гипогликемия (глюкоза крови < 3,3 ммоль/л), прием алкоголя и тяжелые виды спорта. Частота и характер нарушений представлены в таблице 1.

Для диспластического сердца характерны нарушения ритма и проводимости, что выявляется у всех обследованных, как правило, в условиях физической нагрузки и в ночные часы [4].

В повседневной практике недооценивается миграция водителя ритма (МВР), хотя это нарушение ритма определяется у каждого третьего-четвертого пациента с ДСТ, протекает бессимптомно, нередко маскирует

Показатели гемодинамики у лиц с ДСТ (М±m)

Показатель	Нормостеники без АГ	Астеники без АГ	Астеники с АГ	Астеники с ГС и АГ	P<0,05
САД (мм рт. ст.)	118,4±4,5	104,5±6,1	122,7±4,3	135,8±6,4	P <sub>3-4</sub>
ДАД (мм рт. ст.)	74,0±3,1	60,0±2,1	78,1±2,7	90,4±3,8	P <sub>3-4</sub>
АД ср. (мм рт. ст.)	88,8±3,8	74,8±3,8	93,0±3,8	105,5±4,1	P <sub>2-3</sub> 3-4
УОК (мл)	72,7±3,3	54,8±3,9	74,3±3,4	82,8±5,1	P <sub>2-3</sub>
МОК (л/мин)	5,7±0,6	3,8±0,3	5,9±0,6	6,2±0,7	P <sub>3-4</sub>
ОПСС (динЧсЧсм5)	1266,9±92	1560±107	1263,8±97	1367,5±87	P <sub>2-4</sub>

Примечание. P<sub>3-4</sub> – достоверность различий между астениками с АГ и астениками с АГ и ГС; P<sub>2-3</sub> – достоверность различий между астениками с АГ без ГС и астениками без АГ; P<sub>2-4</sub> – достоверность различий между астениками с АГ и ГС и астениками без АГ.

функциональную несостоятельность синусового узла и осложняется параксизмальными тахикардиями.

Несостоятельность венозной стенки у молодых людей проявляется варикозным расширением вен нижних и верхних конечностей, варикоцеле. Варикоцеле сопровождается гормональным «хаосом», особенно при двусторонней локализации с повышением уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, пролактина, прогестерона и снижением – тестостерона. Кроме того, варикоцеле вносит существенный вклад в перестройку центральной гемодинамики. Отмечено увеличение времени циркуляции крови по левым и правым отделам сердца, что создает предпосылки для снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ и развития скрытой сердечной недостаточности.

Факторами риска сердечной недостаточности являются:

- системная недостаточность внеклеточного матрикса в миокарде, артериях, венах; так, по мнению Maisch (1996), первичная несостоятельность ВМ, даже при интактных кардиомиоцитах может быть причиной сердечной недостаточности;
- регургитация митральная, аортальная, микрорегургитация;
- тахикардия, нарушения ритма;
- гипертонические кризы;
- варикоцеле, особенно двустороннее;
- длительный, бесконтрольный прием НПВС, дестабилизирующих соединительную ткань;
- занятия тяжелыми видами спорта.

По нашим наблюдениям, у 46% молодых людей повышение АД, гипертонические кризы появились через 6 месяцев занятий тяжелыми видами спорта. Более того, у 20% молодых людей с ДСТ внезапная смерть возникает во время занятий спортом, у 50% – в период бодрствования, у 30% – во время сна. У 2% умерших внезапной причиной оказались аномалии коронарных артерий. У пациентов с ПМК внезапно умерших обнаружена жировая инфильтрация, отложение кальция в области синусового и АВ узлов, по ходу межузловых трактов в волокнах пучка Гиса [10].

Другой составляющей сердечно-сосудистого синдрома при ДСТ является АГ, первые проявления которой приходятся на второе десятилетие жизни. Лиц с недифференцируемой ДСТ чаще относят к страдающим артериальной гипотонией или вегетативной дистонией, но, по нашим данным почти у трети таких молодых людей формируется синдром АГ, документированный в детском и юношеском возрасте (10-12 лет). Средний возраст больных ДСТ составил 15,0±0,2 лет, а в группе сравнения (лица без ДСТ) 21,2±0,3 года. Частота АГ при ДСТ составляет 23%-34%.

Факторы риска (ФР) развития, а чаще трансформации артериальной гипотонии, вегетативной дисфункции в АГ:

- наследственная предрасположенность. По нашим данным, семейная отягощенность по АГ документирована у 83,5% лиц с АГ и у 70% без АГ на фоне ДСТ; по линии матери, предрасположенность выявилась у 60% молодых людей;
- патология позвоночника и почек; при таком сочетании в два раза вырастает частота АГ и вчетверо утяжеляется ее течение [6];
- прогрессирование диспластических изменений сердца, тахикардия, удлинение восстановительного периода при велоэргометрии, а у астеников – увеличение ОПСС;
- нейроинфекции, травмы черепа, почек, позвоночника, перенесенные с первых лет жизни;
- ожирение и гиперпролактинемия как проявления гипоталамического синдрома (ГС); занятия тяжелыми видами спорта.

При системной ДСТ обычно сочетаются несколько факторов риска. Патогенез АГ при ДСТ сложный, по мере накопления ФР прогрессирует дисфункция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, дисбаланс альфа-1-адренорецепторов, эндотелиальная дисфункция, снижается диапазон ауторегуляции мозгового кровотока. При обследовании группа лиц с ДСТ оказалась гетерогенна по телосложению, по уровню АД, а среди лиц с повышенным АД четко обозначилась подгруппа с признаками гипоталамического синдрома (табл 2).

Из данных таблицы обращают на себя внимание повышенные показатели ОПСС – у астеников с гипоталамическим синдромом и еще достоверно более высокие у астеников с артериальной нормо-и гипотонией, что можно рассматривать как предвестник формирования у них артериальной гипертензии. Диапазон колебаний АД 140/80-190/110 мм рт.ст., у 32% лиц с ДСТ АГ имела кризовое течение с последующей стабилизацией. К факторам, провоцирующим кризы, относятся физические нагрузки, статические нагрузки, длительное вынужденное положение головы и шеи, метеозависимость.

Складывается впечатление, что повышение АД при ДСТ имеет признаки самостоятельной формы симптоматической артериальной гипертензии т.к. ее нельзя отнести к гипертонической болезни в связи с первичным поражением при ДСТ всех органов-мишеней, ее трудно объяснить только патологией почек, ЦНС или эндокринных желез. При ДСТ - это сочетанная патология. Выделение такого варианта АГ целесообразно и с точки зрения рационального лечения.

При изучении особенностей АГ у молодых людей нами была выявлена группа лиц с признаками ДСТ, у которых в семейном анамнезе прослеживался сахарный диабет 2-го типа по женской линии. По данным некоторых авторов, предрасположенность к сахарному диабету у матери может приводить к вторичным изменениям коллагена у ребенка. В этих случаях у детей, наряду с общими особенностями ДСТ, часто выявляются малые аномалии развития. Поэтому при дифференциальном диагнозе следует, по нашему мнению, обращать внимание на эндокринологический генетический анамнез.

#### Литература

1. Анисимова, Е.М. Геморрагическая телеангиэктазия как проявление соединительнотканной дисплазии / Е.Л. Анисимова, Е.М. Бабурова // Тер. Архив. - 1987. - № 6. - С. 66-67.
2. Баркаган, З.С. Мезенхимальные дисплазии и их связь с сердечно-сосудистой патологией и нарушениями в системе гомеостаза / З.С. Баркаган // Эпидемиология, диагностика, клиника, лечение и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний. - Тез. докл. 2-го съезда кардиологов Литов. ССР. - Каунас, 1984. - С. 47.
3. Верещагина, Г.Н. Диспластическое сердце. Аргументы в пользу термина / Г.Н. Верещагина, М.А. Перекальская, А.А. Донская // Материалы 5-го Всероссийского съезда кардиологов. - 1996. - С. 34.
4. Верещагина, Г.Н. Диспластическое сердце. Частота и

характер нарушений ритма / Г.Н. Верещагина, И.А. Холкина // 5 международный Славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца. - СПб., 2000. - С. 46.

5. Капелько, В.И. Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца / В.И. Капелько // Кардиология. - 1991-№ 5. - С. 102-105.
6. Попелянский, Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы руководство для врачей и студентов. Т.2. Пельвиомембранные синдромы поясничного остеохондроза / Я.Ю. Попелянский // Йошкар-Ола: Марийское кн. Изд., 1983. - С. 372.
7. Сторожаков, Г.И. Оценка индивидуального прогноза при пролапсе митрального клапана / Г.И. Сторожаков, Г.Н. Верещагина, Г.С. Малышева // Атмосфера. - 2004. - № 4. - С. 14-18.
8. Урмонас, В.К. Воронкообразная грудная клетка / В.К. Урмонас, Н.И. Кондрашин. - Вильнюс: Мокслас, 1983. - 115 с.
9. Шаповалов, А.Н. Соединительная ткань генерирует механическое напряжение при сокращении сосудистой стенки / А.Н. Шаповалов, И.В. Шаповалова, И.Ф. Шуба // Бюлл. эксперим. биол., мед. - 1994. - № 3. - С. 252-254.
10. Bharati, S. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death / S. Bharati, A.S. Granston // Am. Heart J. - 1981. - Vol. 101. - P. 667-676.
11. Bowen, J. Cardiovascular disease of connective tissue origin / J. Bowen // Amer. S. Med. - 1987. - Vol. 82. - № 3. - P. 481-488.
12. Morsles, A.B. Myxoid heart disease: an assessment of extravalvular cardiac pathology in severe mitral valve prolapse / A.B. Morales, B. Romanelli, R.J. Bousek // Hum. Pathol. - 1992. - Vol. 23. - № 2. - P. 129-137.

#### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ СИНДРОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Г.Н. ВЕРЕЩАГИНА, О.В. ЛИСИЧЕНКО

В работе представлены составляющие сердечно-сосудистого синдрома у молодых мужчин с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Обращено внимание на формирование диспластического сердца, спектр его клинических проявлений, в том числе нарушений ритма, сердечной недостаточности, осложнений пролапса митрального клапана. По данным литературы и результатам многолетних исследований, обосновывается синдром артериальной гипертензии как вариант вторичной (симптоматической) гипертензии сложного генеза на фоне исходных диспластических изменений всех органов-мишеней.

**Ключевые слова:** дисплазия, соединительная ткань, диспластическое сердце, артериальная гипертензия

#### CARDIOVASCULAR SYNDROME AT SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN YOUNG MEN

VERESCHAGINA G.N., LISICHENKO O.V.

Components of cardiovascular syndrome in young men with systemic nondifferentiated connective tissue dysplasia are submitted in the work. The attention is paid to formation of dysplastic heart, to spectrum of its clinical signs, including infringements of a rhythm, heart insufficiency, complications of mitral valve prolapse. According to the literature and results of long-term researches, the syndrome of arterial hypertension as a variant of a secondary (symptomatic) hypertension of complex genesis on a background of initial dysplastic changes of all target organs is proved.

**Key words:** dysplasia, connective tissue, dysplastic heart, arterial hypertension



© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616–007.17:611.124:616.12–073.97

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СЕРДЦА: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА

В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт, С.В. Гусев  
Ставропольская государственная медицинская академия

**Э**лектрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС) является довольно сложным и мало изученным вопросом современной электрокардиологии. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при СТДС – это образно-содержательное отражение нарушения пространственно-временных закономерностей формирования электродинамического процесса сердца, обусловленного наследственными молекулярно-клеточными, метаболическими, структурно-функциональными изменениями миокарда, проводящей системы, фиброзного каркаса и внеклеточного соединительнотканного матрикса.

В патогенезе электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС можно выделить: структурные (или МАРС – малые аномалии развития сердца) и функциональные, обусловленные тканевой и биоэлектрической фрагментацией и дисперсией. Генетически детерминированный структурно-функциональный континуум представлен межтканевой асимметрией развития (фиброзного каркаса, внеклеточного матрикса, миокарда, проводящей системы), являющейся основой электродинамического субстрата. Электрогенетический субстрат как наследственная структурно-функциональная интеграция (патодинамическая организация) функционально проявляется изменениями пространственно-временных закономерностей формирования биоэлектрического поля сердца. Образно-содержательное отражение изменений электродинамического процесса в сердечной мышце и в проводящей системе визуализируются графически в виде аберрации желудочкового комплекса QRS, который является интегральным диагностическим критерием электрофизиологического ремоделирования левого желудочка.

Наследственный структурно-функциональный коррелят (межтканевая асимметрия развития сердца, электромеханическая фрагментарность и дисперсия) при СТДС является основой электрогенеза нарушений сердечного ритма и проводимости, определяющих пространственно-временные изменения биофизических характеристик и разновидности электрофизиоло-

гического ремоделирования левого желудочка.

В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных системной оценке влияния внутрисердечных биофизических и электрофизиологических факторов на пространственно-временные закономерности электрического поля сердца человека. В настоящее время ведущей методологией изучения потенциала действия остается селективная характеристика, оценка и интерпретация количественных и качественных параметров.

В отечественной литературе имеются единичные публикации посвященные вопросу электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС [1, 2, 6].

Цель исследования. Разработать концептуальную модель электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС.

**Материал и методы** клинической электрокардиологической визуализации электродинамического процесса и биоэлектрического обоснования концептуальной модели электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС.

В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование было включено 124 человека: мужчин – 51, женщин – 53, в возрасте от 16 до 38 лет (средний возраст  $26 \pm 3,5$  лет). Основой рандомизации пациентов по группам явилась максимальная однородность по клиническим, лабораторным и инструментальным критериям проявления СТДС. В зависимости от вида малых аномалий развития сердца пациенты были распределены на три группы: 1-я группа (48 чел.) с пролапсом митрального клапана (ПМК) и/или трехстворчатого клапана, 2-я группа (56 чел.) с ПМК и «ложными» хордами левого желудочка, 3-я группа с внутрижелудочковыми блокадами и синдромом WPW (20 чел.). Всем пациентам с СТДС проводились: генеалогические, лабораторные и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования. Для решения обратной биофизической задачи электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС использовалась электрокардиографическая компьютерная система, включающая общую ЭКГ-12 отведений, скалярную ортогональную ЭКГ (СОЭКГ) и

векторкардиографию (ВКГ) по МакФи-Парунгао, дипольную электрокардиотопографию (ДЭКАРТО). Векторное картирование сердца по сравнению с СОЭКГ и ВКГ позволяет в менее абстрактной образно-топографической форме визуализировать биофизические параметры, количественные и качественные характеристики электрофизиологического динамического процесса одного сердечного цикла. Метод ДЭКАРТО представляет картирование электрического процесса в сердце на основе СОЭКГ; метод базируется на моделях биоэлектрического генератора сердца адекватных ограниченной исходной информации, которая отражается электрическим вектором сердца. Вектор сердца – это вектор D, компоненты которого пропорциональны соответствующим сигналам X, Y, Z ортогональных отведений. Основные функциональные характеристики сердца (время возбуждения определенных областей миокарда, продолжительность распространения фронта возбуждения через стенку сердца, расположение и размеры невозбужденных зон и т. п.), спроецированные на его развернутую поверхность с отмеченными анатомическими ориентирами, изображаются в форме карт – дэкартограмм. Электрофизиологические характеристики общей ЭКГ, СОЭКГ и ВКГ представлены абсолютными величинами и ориентацией моментных векторов сердца с ВКГ петлями в трех плоскостях [5]. Компьютерная электрофизиология является новой методологией автоматизированных электрофизиологических исследований, которая является наиболее современной и перспективной в решении прямой и обратной биофизической задачи клинической электрокардиологии [4].

Для обоснованной и доказательной трактовки потенциала действия (деполяризации и реполяризации) желудочков, их пространственно-временных характеристик с привязкой к анатомической структуре, мы использовали количественную и качественную (визуальную) оценку дэкартограмм (моментных и суммарных), обеспечивающих достаточно ясную топографическую, электрофизиологическую и клиническую интерпретацию происходящих в сердце электрофизиологических процессов.

Комплекс методов и методологий электрокардиографической компьютерной системы позволяет на современном уровне дать биофизическую оценку и интерпретацию основных критериев электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС в привязке к структурно-функциональным.

Синхронная регистрация потенциала действия желудочков с помощью ортогональных ЭКГ, ВКГ и векторного картирования обладает высокой доказательной информативностью в оценке электродинамического процесса и нарушений пространственно-временных закономерностей формирования биоэлектрического поля сердца, являющихся электрофизиологическими критериями ремоделирования левого желудочка.

Образно-содержательная визуализация деполяризации и реполяризации желудочков с помощью электрокардиографической компьютерной системы позволяет дифференцированно оценить нарушения электродинамического процесса, являющегося основой патогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС. Компьютерная обработка биофизических показателей достоверно расширяет диапазон образно-графических и содержательных представлений нарушений электродинамического процесса, отражающего электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при СТДС.

Ведущим методом обоснования и достоверности

диагностических критериев электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС является векторное картирование биофизического процесса сердца. Метод базируется на моделях биоэлектрического генератора сердца адекватных ограниченной исходной информации, которая отражается вектором сердца. Метод ДЭКАРТО обладает рядом преимуществ, значительно повышающих достоверность электрофизиологической информации и эффективность диагностической интерпретации результатов исследования по сравнению с другими широко распространенными электрокардиографическими методами.

Аналитическая оценка количественных и качественных характеристик электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС сердца проводилась последовательно по результатам исследования, полученным с помощью ЭхоКГ и электрокардиографической компьютерной системы.

Аберрация комплекса QRS является образно-содержательным интегральным критерием, отражающим изменения пространственно-временных закономерностей электродинамического процесса, который лежит в основе электрофизиологического ремоделирования сердца человека. Интерпретация механизмов аберрантности зависит от понимания электрофизиологической сущности формирования и проведения возбуждения в сердце, связанных со структурно-функциональными изменениями, которые определяют пространственно-временные нарушения потенциала действия желудочков.

Электрофизиологическая информативность критерия аберрации желудочкового комплекса QRS наиболее доказательна по образно-содержательной визуализации и эвристической диагностике.

Результаты исследований обрабатывались пакетом программного обеспечения по медико-биологической статистике (Glantz S., Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H.). Для сравнения количественных параметров использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Обоснование концептуальной модели электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка проводилось с привлечением философских категорий (причина-следствие, структура-функция) и биофизических парадигм – образно-содержательных и графических параметров, полученных с помощью электрокардиографической компьютерной системы, визуально характеризующих электродинамический процесс формирования биоэлектрического поля сердца при наследственной СТДС.

1. Причинно-следственная характеристика структурно-функциональных факторов, являющихся электрогенетическим субстратом электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной и приобретенной патологии сердца.

2. Биофизические механизмы электродинамического процесса электрофизиологического ремоделирования левого желудочка сердца при наследственной СТДС.

3. Концептуальная биофизическая модель электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС.

Причинно-следственные и структурно-функциональные факторы наследственной СТДС, являющиеся морфологическим электрогенетическим субстратом электрофизиологического ремоделирования левого желудочка.

1. Асимметрия развития клеток и тканей сердца или генетически детерминированная межтканевая

асимметрия как структурно-функциональная основа электрогенетического субстрата электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца.

2. Малые аномалии развития при СТДС, которые являются электрогенным субстратом нарушений сердечного ритма и проводимости.

3. Биофизические механизмы электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС: синдром короткого PQ (CLC) и WPW; внутрисердечные блокады.

**Системная оценка влияния внутрисердечных электрофизиологических факторов на пространственно – временные закономерности формирования биоэлектрического поля сердца**

Постановка обратной электрофизиологической задачи клинической физиологии «Системная оценка влияния внутрисердечных факторов на электрогенез электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС» в таком аспекте и ее решение вызывает большие диагностические трудности [7]. Однако современные электрофизиологические технологии дают возможность определиться с основным подходом, создать логико-аналитическую модель электрогенеза и оценить эндогенные механизмы, позволяющие познать биофизическую сущность изменений электродинамического процесса электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при выскальзывающих комплексах и ритмах, экстрасистолиях, пароксизмальных тахикардиях, блокадах ножек пучка Гиса и синдроме WPW.

Методические и методологические подходы визуализации эндогенных электрофизиологических механизмов, характеризующих аберрацию как новую электродинамическую организацию биофизического процесса, как наиболее обоснованное приближение к раскрытию вероятностной сущности электрофизиологического ремоделирования желудочков, т.е. количественных и качественных показателей электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца.

Образно-содержательная визуализация электродинамического процесса сердца с помощью электрокардиографической компьютерной системы (ЭКГ, СО-ЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО) позволяет дифференцированно характеризовать параметры электрофизиологического ремоделирования левого желудочка. Количественные биофизические параметры, зарегистрированные электрокардиографической компьютерной системой, отражают последовательность активации предсердий и желудочков, которые в норме проявляются цикличностью, повторяемостью и определенными закономерностями, позволяющими определиться по доказательности и диагностической конкретизации физиологических стандартов, являющихся универсальной точкой отсчета в системе электрофизиологических измерений.

Качественные показатели предсердного и желудочкового комплексов графически визуализируются в виде изменения формы зубца Р и комплекса QRS, электрофизиологическими механизмами которых являются:

1) смещение места возникновения импульса к желудочковому эктопическому фокусу или к атриовентрикулярным узловым двойным путям определенного типа проведения (продольным  $\alpha$  и  $\beta$  пучкам проведения импульса);

2) изменение желудочкового распространения суправентрикулярного импульса по системе Гиса-Пуркинье. В результате этого возникают: структурно-функциональные и пространственно-временные условия для формирования новой организации электродина-

мического процесса, а также системы взаимосвязей и взаимодействий эндогенных электрофизиологических механизмов, которые вносят определенную коррекцию в электрическое поле сердца, что графически проявляется на ЭКГ, СОЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО аберрацией комплекса QRS.

Визуализация электрического поля сердца с помощью электрокардиографической компьютерной системы при физиологических и патологических состояниях сердца оценивается и анализируется с использованием принципа эвристической и биофизической диагностики. К настоящему времени, системный подход оценки и анализа электрофизиологических механизмов биоэлектрического поля сердца человека не применяется в клинической физиологии. Естественно, что разработка и внедрение системного подхода в аналитическую оценку электрического поля сердца человека является наиболее перспективной, рациональной в диагностическом процессе клинической физиологии.

*Электрофизиологическая информативность критерия аберрации QRS* наиболее обоснованная и доказательная по образно-содержательной и графической визуализации электродинамического процесса при наследственной и приобретенной патологии сердца.

Основные причины и механизмы, формирующие аберрантность комплекса QRS (Аберрантность рассматривается в первую очередь с позиций распространения импульсов в волокнах, мембранный потенциал которых ниже нормального, а характер нарушений связан со следующими причинами): локализацией вовлеченных клеток; уровнем мембранного потенциала на пути распространения импульса. Электрофизиологическими механизмами снижения мембранного потенциала являются неполная реполяризация, низкий потенциал покоя, деполяризация миокарда в четвертую фазу или их комбинация.

Причинно-следственное деление аберрации QRS.

1. Синоатриальное или предсердное нарушение автоматизма.

2. Гетеротопический автоматизм (предсердный, предсердно-желудочковый и желудочковый).

3. Нарушение проведения импульса в системе Гиса-Пуркинье и по АВ соединению.

4. Дополнительные предсердно-желудочковые пути проведения суправентрикулярного импульса.

5. Комбинированные причины по локализации и электрофизиологическим эндогенным механизмам.

Электрофизиологические характеристики специализированных тканей сердца являются основными детерминантами аберрантности. Желудочковая аберрация, непосредственно связанная с нарушениями проведения импульса в системе Гиса-Пуркинье, возможна в трех разновидностях: физиологическая, функциональная и органическая.

Общими электрофизиологическими механизмами аберрации являются пространственно-временные нарушения проведения суправентрикулярного импульса по АВ-соединению, стволу или системе Гиса-Пуркинье. В результате этого создаются новые условия развития электрофизиологического процесса и формирования электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца, обусловленные эндогенными патологическими механизмами, среди которых определяющими являются.

1. Нарушение рефрактерности проведения импульса по системе Гиса-Пуркинье.

2. Поперечная или продольная функциональная диссоциация в атриовентрикулярном соединении, стволе или ножках пучка Гиса.

3. Абберрация короткого сердечного цикла при суп-



равентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии.

4. Аберрация комплекса QRS при длительном сердечном цикле, которая выявляется при синусовой брадикардии и характеризуется механизмом «предпочтительного» проведения аберрантных возбуждений через АВ-соединение.

5. Эндогенные механизмы «ускользания» комплексов QRS, возникающих в АВ-соединении, стволе или системе Гиса-Пуркинье, которые обусловлены удлинением физиологической или функциональной рефрактерности проведения.

6. Генетически детерминированный эндогенный структурно-функциональный электрогенный субстрат предсердно-желудочкового проведения суправентрикулярного импульса по дополнительным путям (пучку Кента), который лежит в основе преждевременного возбуждения желудочков и аберрации желудочкового комплекса QRS (синдром WPW).

7. Аберрация, обусловленная наследственной и приобретенной дегенерацией проводящей системы Гиса-Пуркинье.

8. Генез нарушений проведения и их электрофизиологические проявления на ЭКГ, связанные с временными характеристиками снижения мембранного потенциала. Наиболее часто встречается группа нарушений проведения, обусловленная уменьшением мембранного потенциала вследствие возникновения неполной реполяризации.

**Доказательные комментарии электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при межклеточной асимметрии, внутрижелудочковых блокадах и синдроме WPW**

Генетически детерминированная межклеточная асимметрия при СТДС определяет степень выраженности образования изолирующих границ между мышечными пучками, которые ведут к усилению естественной асинхронной активации и неравномерному или фрагментированному проведению импульса возбуждения. Если в параллельно расположенных волокнах миокарда проведение становится декрементным, но не в одинаковой степени, то вместо единого фронта возбуждения появляются опережающие и запаздывающие волны, т.е. фрагментарное формирование потенциала действия желудочков. Деполяризация соседних волокон происходит не одновременно, общая эффективность стимула падает, и возможно развитие частичной или полной блокады его проведения.

Молекулярно-генетические исследования определили некоторые эндогенные электрофизиологические механизмы, которые обуславливают региональные изменения в автономной рецепторной и эффекторной функции, конечным результатом их является дисперсия ответа на симпатический стимул, т.е. возникают патологические биофизические связи и уровень взаимодействий формирующих кратковременное или длительное электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка.

Моделирование биоэлектрического поля сердца реализуется в реальном времени и пространстве с вероятностной биофизической циклическостью, последовательностью и определенной закономерностью, которые можно зарегистрировать с помощью электрокардиологической компьютерной системы. В графическом отражении потенциал действия (деполяризация и реполяризация) проявляется в виде ЭКГ-кривых, ВКГ-петель или карт при множественном или векторном картировании сердца, характеризующих образно-содержательные параметры

биофизического процесса в привязке к анатомическому ориентирам левого и правого желудочков.

Структурное и электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при СТДС определено генетической детерминированностью и необратимостью межклеточной асимметрии. Ясно, что помимо генетической детерминированности и необратимости процесса межклеточной асимметрии, лежащей в основе электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС, необходимо познать вероятностные механизмы электрогенеза эндогенной патологической системы.

Электрокардиографическая компьютерная система, которая использована в наших исследованиях, позволила в относительном приближении определить основные критерии и их диагностическую значимость в верификации электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС.

Обоснование достоверности критерия аберрантности желудочкового комплекса QRS в целях верификации электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при внутрижелудочковых блокадах и синдроме WPW проводилось с позиций теории изменения электродинамического процесса, обусловленного наследственной структурно-функциональной и пространственно-временной необратимостью, возникшей в циклической (повторяющейся) неравновесной энтропийной биофизической системе сердца при СТДС.

Форма комплекса QRS зависит от последовательности активации, деполяризации и реполяризации желудочков, причем изменения формы (аберрация) отражает отклонение от нормы при распространении возбуждения, которое возникает по одной из трех электрофизиологических причин: при образовании импульсов в эктопическом желудочковом центре или в атриовентрикулярном соединении; нарушении проведения суправентрикулярного импульса в системе Гиса-Пуркинье; наличии дополнительных предсердно-желудочковых путей проведения импульса (короткий PQ, синдром WPW).

Проведение импульса (потенциала действия) в сердце является в высшей степени сложным и не до конца изученным явлением [3]. Проведение является результатом последовательной деполяризации смежных участков клеточной мембраны за счет локальных токов, которые возникают вследствие разности потенциалов между соседними сегментами покоящейся (поляризованной) и активной (деполяризованной) мембраны и текут от клетки к клетке через контакты, обладающие низким электрическим сопротивлением. Скорость проведения импульса зависит от ряда взаимосвязанных переменных, включая входящий ток и его детерминанты, возбудимость, пассивные кабельные свойства сердечных волокон, их диаметр и геометрию, а также межклеточную симметрию развития сердца.

Механизмы аберрации желудочкового комплекса, обусловленные нарушениями проведения в системе Гиса-Пуркинье, являются определяющими в изменении формы биоэлектрического поля сердца и его образно-содержательном и графическом проявлении электрофизиологического ремоделирования левого желудочка. Сложность познания структурно-функциональных и биофизических механизмов электрофизиологического ремоделирования левого желудочка связано с отсутствием единой методологии оценки электродинамического процесса, а также его визуализации и восприятия в трехмерном пространстве открытой неравновесной системы.

**Заключение.** Системный подход визуализации



и интерпретации внутрисердечных электрофизиологических механизмов, отражающий изменения закономерностей, структуры и формы (абберации) электродинамического процесса, проявляющейся в виде образно-содержательных и графических характеристик электрофизиологического ремоделирования левого желудочка, является наиболее перспективным в современной клинической электрокардиологии.

### Литература

1. Гусев, С.В. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Гусев, 2005. – 20 с.
2. Иванов, Г.Г. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике / Г.Г. Иванов, И.В. Агеева, С. Бабаахмади, С.Х. Хасан // Функциональная диагностика. – 2003. – №1. – С. 101-109.
3. Коэн, Х.К. Блокада ножек и другие формы абберантного внутрижелудочкового проведения: клинические аспекты. Аритмии сердца / Х.К. Коэн, Д.Х. Сингер. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – С. 196-262.
4. Кулаичев, А.П. Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика / А.П. Кулаичев. - М.: ФЛРУМ: ИНФРА, 2007. - 640 с.
5. Титомир, Л.И. Неинвазивная электрокардиотопография / Л.И. Титомир, В.Г. Трунов, Э.А.И. Айду. – М.: Наука, 2003. – 198 с.
6. Яковлев, В.М. Методология комплексной оценки, анализа и интерпретации электродинамического процесса в норме и патологии / В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2006. – №1. – С. 34-37.
7. Tomaselli, G. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure / G. Tomaselli, E. Marban // Cardiovascular Research. – 1999. – Vol.42. – С. 270-283.

### ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СЕРДЦА: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА

В.М. ЯКОВЛЕВ, Г.Я. ХАЙТ, С.В. ГУСЕВ

В статье представлено обоснование по системному подходу визуализации и интерпретации внутрисердечных электрофизиологических механизмов, которые отражают изменение закономерностей, структуры и формы (абберации) электродинамического процесса, проявляющееся в виде образно-содержательных и графических характеристик электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС. Показано, что электрокардиографическая компьютерная система (ЭКГ, СОЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО) является наиболее перспективным диагностическим методом в современной клинической электрокардиологии.

**Ключевые слова:** ремоделирование левого желудочка, наследственная соединительнотканная дисплазия сердца, абберация QRS, системная оценка, дипольная электрокардиотопография, электродинамический процесс

### ELECTROPHYSIOLOGICAL REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE AT HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE HEART DYSPLASIA: CONCEPTUAL MODEL OF ELECTROGENESIS

YAKOVLEV V. M., HAIT G.YA., GUSSEV S.V.

In the article the substantiation under the system approach of visualization and interpretation of intracardial electrophysiological mechanisms which reflect change of laws, structures and forms (aberrations) of the electrodynamic process, shown as figurative-substantial and graphic characteristics of electrophysiological remodeling of the left ventricle is submitted at connective tissue heart dysplasia (CTHD). It is shown, that electrocardiographic computer system (ECG, COECG, VKG and DECARTO) is the most perspective diagnostic method in modern clinical electrocardiology.

**Key words:** remodeling of the left ventricle, hereditary connective tissue heart dysplasia, QRS aberration, a system estimation, dipole electrocardiotopographia, electrodynamic process

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616.151.5-007.17-053.2.7

## НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ

В.Г. Стуров, **А.В. Чупрова**, С.Я. Анмут, В.А. Плюшкин  
Новосибирский государственный медицинский университет

**З**авершающий, конечный этап свертывания крови характеризуется трансформацией растворенного в плазме фибриногена в волокна фибрина, которые образуют каркас кровяного сгустка [11]. Основным компонентом, обеспечивающим эффективное течение конечного этапа свертывания крови с образованием и последующей консолидацией волокнистого фибрина, является молекула фибриногена [2, 11].

Нарушение процесса трансформации фибриногена в фибрин у больных с системной мезенхимальной дисплазией (СМД) является частым феноменом, однако в литературе ему посвящены лишь отдельные публикации [3, 7, 8]. При этом акцент в изучении данной проблематики делается лишь на сдвиги в базисных параметрах гемостаза, оценку реакции полимеризации мономеров фибрина, реакции тромбин-опосредованного метаболизма фибриногена. Поэтому не изученными остаются многие стороны клеточных, молекулярных, морфо-функциональных и биохимических свойств биологических компонентов, участвующих в реакциях конечного этапа процесса гемокоагуляции. Особый интерес представляет уточнение особенностей реакций полимеризации фибрин-мономеров, позволяющее выявить те или иные дисфункции фибриногена и на основе полученных данных наметить пути направленной патогенетической коррекции возникающих гемостатических сдвигов.

Цель и задачи исследования: изучение изменений параметров системы гемостаза при разных видах СМД, наследственных коллагенопатиях (НК) и других дисфункциях; определение характера аномалий конечного этапа свертывания у больных СМД; оценка уровня фибронектина в плазме пациентов с мезенхимальной дисплазией (МД); изучение структурной композиции фибриногена с разработкой критериев диагноза синдрома дисфибриногенемии.

**Материал и методы.** Всего обследовано 172 пациента в возрасте от 2 до 34 лет, которые были включены в 4 группы по преимущественному нарушению в системе гемостаза. В первую вошли 75 больных с генетически верифицированными вариантами наследственных коллагенопатий, структуризация которых представлена в таблице 1, во вторую – 60 пациентов с различными вариантами наследственных тромбоцитопатий, в третью – 27 больных подростками с де-

фицитом и/или аномалией фактора Виллебранда, в четвертую – 10 больных гемофилией (9 мальчиков с наследственным дефицитом фактора VIII-гемофилия А и 1 ребенок с гемофилией В). Из 172 больных удалось выделить подгруппу пациентов, у которых в ходе комплексного исследования были выявлены преимущественные нарушения на конечном этапе свертывания крови. Всего таких пациентов было 63 (36,7%), в том числе 35 мужского и 30 – женского пола, которые и составили основную группу обследованных. У всех этих больных обнаруживались различные варианты нарушений процессов самосборки мономеров фибрина, которые в ряде наблюдений были достоверно связаны со структурными аномалиями фибриногена, т.е. дисфибриногенемиями.

Таким образом, данная патология является достаточно частым проявлением, особенно при синдроме СМД, требует к себе пристального внимания врачей различных специальностей и детального изучения.

*Все коагулологические исследования проводились с помощью гемокоагулометра CA-50 "Systemex" (Япония) и лазерного агрегометра «Chrono Log» (США), согласно рекомендациям ведущих отечественных гемостазиологов, изложенным в совместных руководствах [1] с использованием реактивов Фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия), НПФ «РЕНАМ» (Москва, Россия).*

**Определение уровня фибронектина** в плазме крови проводилось на спектрофотометре РМ 5010 (Германия) с использованием реактивов ЗАО «Имтек» (Москва, Россия).

**Одномерный электрофорез нативного фибриногена** проводился на аппарате Quantiscan 1 с использованием и обработкой программным обеспечением (Biosoft, Кембридж, Англия), Мембраны в 25 V, PCR-анализатор, совместимый с PC Pentium 166/1-02.

*Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 в среде Windows XP на базе PC Pentium 166.1.*

**Результаты и обсуждение.** Геморрагические проявления у всех больных с СМД были разной локализации и степени выраженности. У подавляющего большинства наблюдалась контактная кровоточивость 1-2 и более локализаций. При этом у пациентов с дифференцированными тромбоцитопатиями

Структуризация наследственных коллагенопатий (n=75)

Нозология	Абс. кол-во	%
1. Дифференцированные варианты наследственных коллагенопатий (n=23):		
• синдром Элерса-Данлос	5	6,7
• синдром Марфана	6	8,0
• синдром Ашарда	3	4,0
• синдром Вролика-Лобштейна	4	5,3
• синдром Франческетти-Ролланза	1	1,3
• синдром Стурже-Вебера	2	2,6
• синдром Сотоса	1	1,3
2. Недифференцированный синдром СМД (n=34)		
• Элерсоподобный фенотип	14	18,7
• Марфаноподобный фенотип	12	16,0
• MASS-фенотип	8	10,7
3. Неидентифицированные варианты СМД	18	24,0

геморрагический синдром манифестировал в раннем возрасте и носил рецидивирующий характер. Чаще он был связан с сезонными обострениями заболевания и провоцировался медикаментозными воздействиями или присоединением какого-либо процесса (обострение хронического тонзиллита, глистная инвазия, декомпенсированный дисбактериоз кишечника). Кровоточивость носила преимущественно микроциркуляторный и/или смешанный характер, что сопровождалось соответствующими изменениями в показателях, оценивающих сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Примечательно, что у пациентов с тяжелыми коагулопатиями (гемофилия А и В) на фоне СМД к классической гематомной кровоточивости присоединялись петехиально-пятнистые и микроциркуляторные геморрагии, что лишней раз подчеркивало вовлеченность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в системный диспластический процесс.

Исходя из совокупных данных, представленных в таблице 2, можно говорить о том, что у всех пациентов с СМД имели место комбинированные варианты нарушения свертывания крови, затрагивающие в той или иной степени конечный его этап. Среди различных изолированных нарушений первичного гемостаза: в виде дизагрегационной тромбоцитарной дисфункции (34,8% случаев), дефицита уровня и активности фактора фон Виллебранда (15,7% пациентов), тяжелого дефицита факторов свертывания VIII и IX (5,8% наблюдений) превалировали нарушения финального этапа генерации гемокоагуляционного каскада на уровне реакций генерации фибрина. Таких пациентов было выявлено 63 (36,7%) и они составили доминирующее количество обследуемых. Среди нарушений гемостаза у большинства из них были зарегистрированы различные варианты качественных (структурных) аномалий фибриногена – дисфибриногенемии (82,5% наблюдений), что подтверждает высокую распространенность данной коагулопатии в популяции пациентов с СМД. Важно отметить, что на этапе первичной диагностики, то есть при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, подобного рода нарушения не обнаруживались. Последнее же стало возможным с применением тестов специфической оценки эффективности конечного этапа свертывания, ядовитых проб, а также тестов, характеризующих процессы ауто- и гетерополимеризации мономеров фибрина (МФ).

При рассмотрении конкретных случаев торможения тестов полимеризации фибрин-мономеров у 28 пациентов с аномалиями конечного этапа свертыва-

ния крови (76,1%) было выделено 3 вида нарушений:

- Торможение аутополимеризации (43,0% случаев).

При нормальной гетерополимеризации фибрин-мономеров этот сдвиг свидетельствует о нарушениях, связанных не с наличием ингибиторов полимеризации, а обусловленных структурными аномалиями фибриногена (дисфибриногенемиями), что приводит к нарушению процессов самосборки фибрина.

- Торможение ауто- и гетерополимеризации фибрин-мономеров - выявлено в 12 (19,04%) наблюдений из пациентов с СМД. В этих случаях можно предполагать наличие в плазме ингибиторов процесса полимеризации МФ. Известно также, что ингибитором полимеризации МФ может быть и собственный аномальный фибриноген [3, 16].

- Изолированное торможение гетерополимеризации фибрин-мономеров при нормальной аутополимеризации – 7 (11,1%) больных. В этом случае имеет место депрессивное действие донорских мономеров фибрина на процесс полимеризации аутомономеров, что связано с изменениями в функциональных сайтах молекулы фибриногена, ответственных за рецепторное связывание.

У остальных 34 больных нарушения финального этапа гемостаза заключались преимущественно в нарушениях фибринолиза и консолидации фибринового сгустка, в частности ассоциированного с дефицитом активности плазменной трансглутаминазы (фактора XIIIa).

Установлено, что концентрация фибриногена практически не коррелирует с показателями скорости самосборки мономеров фибрина, однако в случае сочетанного торможения Ауто- и Гетерополимеризация фибрин-мономеров (ПФМ) отмечается склонность к умеренной гипофибриногенемии. Любопытным оказалась выявленная зависимость активности фибринстабилизирующего фактора (XIIIa) от эффективности процесса самосборки мономеров фибрина. Так, сочетание угнетения как Ауто-, так и Гетеро-ПФМ либо изолированное пролонгирование скорости Гетеро-ПФМ достоверно коррелировали с дефицитом активности фактора XIIIa. Очевидно, в рамках СМД у части больных с нарушениями конечного этапа свертывания активность фактора XIIIa снижена, что приводит к нарушению консолидации фибринового сгустка и делает процесс фибрино-фибриногенеза слабоэффективным [14, 17]. Наряду с врожденным дефицитом фактора XIIIa в плазме возможен также полиморфизм его субъединиц, приводящий как к геморрагическим

Показатели гемостаза в группах здоровых и больных

Показатели	У больных СМД (n=172)	У здоровых детей (n=20)
Ретракция кровяного сгустка, %	39,81±2,91	43,50± 1,20
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	64,28±4,27	59,3±4,21
АДФ-агрегация (100мМ/мл), %	<b>58,12±3,34</b>	90,05±4,66
Адреналин-агрегация (10 мкг/мл), %	<b>65,63±2,34</b>	97,00±2,40
Коллаген-агрегация (6,25 мкг/мл), %	<b>30,48±3,91</b>	90,50±3,89
Тромбин-агрегация (1,5 NIH/ml), %	71,90±3,05	98,54±4,47
Фибрин-агрегация (2,4 г/л), %	<b>27,6±1,79</b>	86,2±5,71
Ристомицин-агрегация, %	<b>61,33±3,23</b>	77,46±2,21
Фактор Виллебранда, %	81,76±5,61	96,89±3,56
АПТВ, с	37,26±1,42	39,42±2,45
ПВ, с	17,91±4,13	15,62±0,15
ТВ, с	15,77±0,30	15,02±0,07
Фибриноген, г/л	3,88±0,20	3,1±0,15
Аутополимеризация ФМ, с	<b>22,43±0,84</b>	14,45±1,32
Гетерополимеризация ФМ, с	<b>18,33± 1, 12</b>	14,12±0,87
Лебетоксовый тест, с	23,85±1,83	24,80±1,17
Эхитоксовый тест, с	27,50±3,44	25,60±2,12
Анцистродоновый тест, с	<b>27,95±0,84</b>	21,35±1,19
XIIa-зависимый фибринолиз (спонтанный), мин	6,24±1,37	7,24±2,41
Индукцированный лизис эуглобулинов (фракция коагулазы Agkistrodont cantotrix), мин	6,81±0,48	8,12±1,07
Уровень PAI-1 в плазме, %	86,5±4,13	91,4±3,27
Концентрация фибронектина, мкг/мл	<b>276,8±25,5</b>	348,91±23,4
Активность фактора XIIIa, %	<b>87,9±2,38</b>	91,4±5,76

Примечание. жирным шрифтом выделены достоверно отличные показатели в сравнении с контролем ( $P < 0,05$ ).

проявлениями за счет нарушения аффинности фактора к рецепторным сайтам полимеризованных цепей полимеров фибрина [12], так и к ряду тяжелых тромботических осложнений в рамках синдрома гематогенных тромбофилий [10].

При оценке показателей фибринолитического потенциала выявлены 13 пациентов основной группы (20,6%), имеющие нарушения процессов активации реакций «плазминоген-плазмин» в виде ускорения совокупного фибринолиза. При этом в 4 случаях имело место ускорение спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка, в 2 - стрептокиназ-индуцированного, а в остальных 7 наблюдениях оба этих феномена, что говорит о сочетанном нарушении у этих пациентов как Хагеман-зависимого, так и XIIIa-независимого фибринолиза. Среди пациентов, имевших нарушения процессов полимеризации мономеров фибрина, было выявлено 9 больных (14,3%) у которых нарушения конечного этапа свертывания сочетались с патологией фибринолитического каскада плазмы. У 3 из них наблюдалось ускорение эуглобулинового лизиса при нормальной активности плазминогена, у 5 - сочетание ускорения лизиса эуглобулинов с умеренной активацией плазминогена и у 1 пациента с диагностированным врожденным дефицитом  $\alpha_2$ -антиплазмина было выявлено снижение активности ингибитора фибринолиза (PAI-1). Следовательно, у части больных геморрагический синдром ассоциировался как с нарушением конечного этапа свертывания, так и с усилением фибринолитического потенциала плазмы, что приводит к более быстрому протеолитическому лизису фибринового сгустка, нарушению его стабилизации и гемостатической функции. Поскольку в ряде случаев у больных имеется дефицит активности фактора XIIIa,

то это может способствовать нарушению барьерной функции эндотелия. Этот сдвиг является одной из мало изученных причин сосудистых тромбозов и ишемий, дебют которых приходится на возраст 45-50 лет, и не связан с другими вариантами тромбофилических состояний [13].

Весьма существенным компонентом, обеспечивающим как межклеточное, так и клеточно-эндотелиальное взаимодействие, является фибронектин. Поэтому представлялось логичным оценить корреляцию степени выраженности коагулологических дефектов с концентрацией данного белка в плазме больных.

**Фибронектин (FN)** в настоящее время рассматривают как гетерогенную популяцию  $\alpha_2$ -гликопротеинов, которые незначительно отличаются по структуре и выполняют различные функции в зависимости от места синтеза и локализации [5]. FN - крупный, внеклеточный гликопротеин, участвующий в осуществлении защитных реакций организма. В плазме крови он усиливает фагоцитоз, а на поверхности клетки - образование белковых связей. Кроме того, фибронектин участвует в агрегации тромбоцитов. Скапливаясь в соединительной ткани и эндотелии капилляров, он способствует адгезии этих клеток крови к основному веществу соединительной ткани (коллагену).

В таблице 3 представлены концентрационные характеристики FN у пациентов с СМД. Выявлено, что у пациентов с дифференцированными вариантами наследственных коллагенопатий достоверно снижается уровень фибронектина в плазме - до 247,2±19,5 мкг/мл (при контроле 348,91±23,4 мкг/мл), а у пациентов с иными вариантами СМД - в среднем в 1,47 раза. Особенно выраженными указанными изменениями были у больных с нарушениями конечного этапа свертыва-



Концентрация фибронектина в плазме обследованных пациентов

Группы обследованных	Концентрация фибронектина, мкг/мл	P опыт-контроль
1. Дифференцированные варианты наследственных коллагенопатий (n=23): • синдром Элерса-Данлос • синдром Марфана • синдром Ашарда • синдром Вролика-Лобштейна • синдром Франческетти-Ролланза	<b>253,31±16,4</b> <b>234,8±14,2</b> 289,52±15,7 <b>247,2±19,5</b> <b>251,1±18,7</b>	< 0,001 <0,001 <0,05 < 0,001 <0,001
2. Недифференцированный синдром СМД (n=34) • Элерсоподобный фенотип • Марфаноподобный фенотип • MASS-фенотип	<b>284,8±11,7</b> 291,5±16,7 298,27±17,5	<0,005 > 0,05 > 0,05
3. Неидентифицированные варианты СМД (n= 18)	315,81±16,2	> 0,05
4. Болезнь / синдром Виллебранда (n=27)	317,83±12,6	> 0,01
5. Наследственные тромбоцитопатии (n=60)	328,5±19,8	> 0,05
6. Гемофилия А и В (n=10)	<b>306,8±11,4</b>	< 0,01
7. Здоровые (контроль) (n=20)	348,91±23,4	–

Примечание. жирным шрифтом выделены показатели, достоверно отличающиеся от контроля ( $p < 0,01$ ).

ния, сопровождающимися геморрагическим синдромом (рис.).

Так, более выраженное снижение уровня фибронектина было отмечено у пациентов с синдромами Марфана и несовершенного остеогенеза. При недифференцированных вариантах СМД дефицит данного гликопротеина практически не выявляется.

Поскольку в структуре молекулы FN содержатся домены, ответственные за связывание фибрина, фибриногена, гепарина и фактора XIIIa, фибронектин включается ковалентно в комплекс растворимых фибрин-мономеров, в фибриновый сгусток под действием плазменной трансглютаминазы (фактора XIIIa). Данная способность FN имеет существенное значение для укрепления фибриногеновых и фибриновых связей между тромбоцитами, эритроцитами и другими форменными элементами крови в период необратимой агрегации тромбоцитов. Включаясь в ходе процесса гемокоагуляции в фибриновый сгусток, FN увеличивает его прочность (консолидацию) и фиксацию на раневой поверхности. В кожных ранах фибрин, покрытый фибронектином, образует субстрат для врастания фибробластов и эндотелиальных клеток в процесс регенерации, т.е. участвует в поздних репаративных реакциях [6,9].

Также представлялось интересным определить особенности структурной организации молекулы фибриногена у пациентов с предполагаемым наличием дисфибриногенемии (ДФГ), по данным электрофоретического сканирования в полиакриламидном геле.

На базе указанного метода исследования в группе пациентов с дифференцированными формами НК выявили явно выраженные структурные изменения молекулы фибрина/фибриногена. У 2 пациентов с синдромом Марфана (1 подросток с синдромом Сотоса и больной с синдромом Ашарда) были выявлены весьма интересные и, на первый взгляд, неожиданные структурно-молекулярные феномены. Они заключались в появлении электрофоретически плотных дополнительных компонентов в регионе предполагаемого расположения крупных мультимолекулярных доменов в В $\beta$ , А $\alpha$  и частично  $\gamma$ -цепей фибриногена.

Указанные изменения были идентичными и определялись в зоне фрагментов с мол. массой в диапазоне 65-70 kD, а у больного с синдромом Сотоса структурные изменения распространялись также на регион 75 kD в области А $\alpha$ -цепей и функциональных

сайтов указанных цепей. Последние ответственны за связь фибриногена не только с молекулой тромбина, но и коллагеном, фактором XIIIa, плазмином и t-PA. У этих же больных отмечалось статистически значимое угнетение XIIIa-зависимого фибринолиза на фоне хотя и незначительного, но достоверного увеличения концентрации свободного плазмина и t-PA в плазме, что сочеталось с уменьшением плазменной активности ингибитора плазмина.

У больных с синдромом Элерса-Данлос и Вролика-Лобштейна были выявлены слабые изменения на ЭФ-сканогамме. Характеризовались они отсутствием ЭФ-позитивных включений в области предполагаемого локуса расположения А $\alpha$ -цепей молекулы фибриногена с M=70-95 kD, что свидетельствовало о неполноценности процессов полимеризации МФ в результате дефекта участка А $\alpha$  (knob) и, как следствие, нарушении аффинного прикрепления к нему участка В $\beta$  (hole). У больных с синдромом несовершенного остеогенеза данный феномен подтверждался нарушением процессов тромбин-индуцированной Ауто-ПФМ, гипоагрегацией тромбоцитов с нативным фибрином (в концентрации - 2,4 г/л) и тромбином в субпороговой дозе (активностью 1 NIH/ml), а также умеренным дефицитом активности трансглютаминазы (фактора XIIIa). Несмотря на эти сдвиги, показатели активности протромбина (оценивающиеся по тестам ПТ и Эхитоксовому времени) и скорость отщепления ФП-А от  $\alpha$ -цепей (оценивающаяся по данным Анцистродонового теста) оставались нормальными.

Следовательно, в случае отсутствия биохимически значимых изменений полимеризационной активности МФ у пациентов с аномальными фибриногенами (ДФГ) упор в диагностике коагулологических дисфункций следует делать на выявление дефектов в структуре А $\alpha$ -цепей, сопровождающихся нарушением функциональных сайтов, которые обеспечивают полноценное взаимодействие доменов цепей фибриногена с тромбином и/или аффинными участками В $\beta$ -цепей (hole) в D-домене фибрина. В заключение следует добавить, что данные сдвиги приводят к изменению скорости и эффективности протекания реакции полимеризации в тестах аутоиндуцирующими растворами тромбина. При этом не вовлеченными в патологический процесс остаются совокупные фибринопептиды А и В. Предполагается, что структура и стабильность последних при изучаемом процессе нарушается незначительно и не

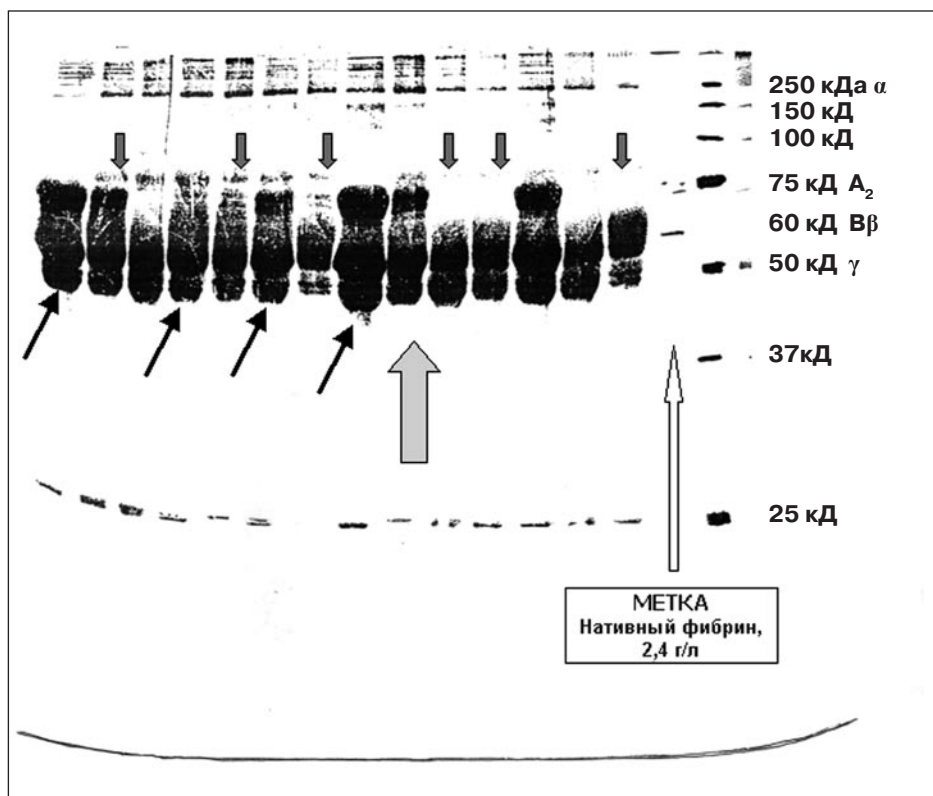


Рис. Сканограмма выделенного фибриногена пациентов опытной группы в геле полиакриламида.

Условные обозначения:

- Появление дополнительных ЭФ-плотных компонентов в цепях с фибриногена;
- Феномен «просветления» ЭФ-полосы – отсутствие и/или дефект доменов связывания с интегральными коагулирующими белками.
- Образец нормального нативного фибриногена здорового человека.

приводит к существенному изменению функциональной активности данных структурных компонентов фибринового сгустка [16,17].

Таким образом, традиционная биохимическая оценка эффективности конечного этапа свертывания с помощью тестов с ядовитыми гетерогенными коагулазами, оценка скорости ПФМ не являются убедительными и окончательными для постановки диагноза «дисфибриногенемия». Лишь анализ молекулярной структуры фибриногена, в частности с использованием методов электрофоретического сканирования в геле полиакриламида в ацетат-Д-сефарозе, позволяет окончательно подтвердить наличие структурных аномалий фибриногена.

Согласно полученным данным, у пациентов с недифференцированными вариантами СМД имели место умеренно выраженные изменения структурной организации молекулы фактора I. У «обладателей» Марфаноподобного фенотипа они заключались в «просветлении» электрофоретической полосы в области среднемoleкулярных участков, соответствующих локусам с MM-55-60 kD, что соответствует в большей мере участкам Вβ-цепей и β-hole в D-домене молекулы. У пациентов с Элерсоподобным фенотипом выявились слабо выраженные изменения ЭФ подвижности молекулярной структуры выделенного фибриногена. Затрагивали они преимущественно NH<sub>2</sub>-концевые участки γ-цепей и части крупномoleкулярных E-D-доменов. Как известно, последние ответственны

за присоединение других комплементарных последним D-E-доменов со сдвигом молекулы на 1/2 и образуют центры связывания в протофибриллярной структуре с помощью SH<sub>2</sub>-связей [6,15].

У лиц с MASS-фенотипом визуально значимых нарушений в ЭФ-структуре осажденного фибриногена не обнаружено. Хотя при проведении коагулологических исследований у них имелись дефекты межтромбоцитарного взаимодействия, опосредованные через фибриногеновые мостики (гипоагрегация на пороговые и субпороговые дозы индуктора), а также пролонгирование *Agkistrodon* time в 1,3-1,38 раза и, ассоциированное с последним, замедление скорости Ауто-ПФМ в связи с нарушением отщепления фибринопептидов А (FP-A) от Aα-цепей фибриногена и дефектами отщепления FP-B соответственно от Вβ-цепей гликопротеида.

У кровных родственников обследуемых пациентов выявлялись однотипные структурные изменения на ЭФ-полосе. Однако верифицированными в рамках патогенетического варианта ДФГ они оказались лишь у родственников первой линии больных с наследственными коллагенопатиями. Определив, что ведущее место

среди нарушений финального этапа гемокоагуляции у пациентов с МД принадлежит структурным аномалиям фибриногена – дисфибриногенемии, все достоверные критерии данного синдрома мы объединили по основным классификационным признакам следующим образом:

#### Клинические признаки

1. Микроциркуляторный или петехиально-пятнистый тип кровоточивости.
2. Хронические ишемически-тромботические эпизоды.
3. Частое сочетание их с системной мезенхимальной дисплазией.
4. Упорные геморрагии, несмотря на проводимую терапию.
5. Отягощенный семейный анамнез.
6. Ранняя манифестация геморрагических симптомов.
7. Нередко субклиническое или асимптомное течение патологии.

#### Лабораторные критерии

1. Нормальная концентрация фибриногена в плазме (2,0 - 3,9 г/л по Clauss); редко – гипо (а) фибриногенемия.
2. Часто – гипоагрегация тромбоцитов на фибриноген, коллаген, арахидонат.
3. Нормальные показатели АПТВ, ОФТ (концентрация РФМК), активности антикоагулянтов.
4. Удлинение конечного этапа свертывания: про-

лонгирование ТВ, ПТВ – **ведущий признак при скрининг-диагностике.**

5. Удлинение Эхитоксового (яд эфы, *Echis multisquamosus*) и/или Анцистродонового (яд щитомордника, *Agkistrodon halys halys*) времени свертывания крови.

6. Пролонгирование скорости Ауто- (реже или/и Гетеро-) полимеризации мономеров фибрина.

7. Активация (реже угнетение) XIIa-зависимого фибринолиза по лизису зуглобулинового сгустка.

8. Дефицит фибринопептидов А и/или фрагментов протромбина (FP1, FP2).

### **Молекулярно-генетические маркеры**

1. Структурные аномалии фибриногена при электрофоретическом сканировании и изофокусировании, эмиссионной фотометрии, электронной микроскопии [14].

2. Отсутствие и/или аномалия функциональных сайтов, дисбаланс аминокислот при секвенировании и амплификации материнской ДНК – **окончательная молекулярно-генетическая верификация.**

3. Рентгеновская кристаллография фибриногена и фибрина (“Knobe-hole interactions”), функциональная неполноценность доменов связывания.

**Заключение.** Таким образом, при синдроме СМД нарушения в системе гемостаза преимущественно затрагивают конечный этап свертывания крови. При этом наиболее часто выявляются нарушения процессов тромбин-опосредованной полимеризации фибрин-мономеров. Оценка эффективности конечного каскада свертывания возможна и правомочна на базе исследования ядовитых коагуляционных тестов, тестов полимеризации фибрин-мономеров, показателей фибринолиза, а также определения активности фактора XIIIa наряду с проведением «базисных» коагуляционных проб. Геморрагические ДФГ патогномичны для МД и связаны как со структурной аномалией коллагенового матрикса, стенки сосудов, так и со снижением концентрации плазменного фибронектина. Диагностика структурных аномалий фибриногена (дисфибриногенемий) должна базироваться не только на гемокоагуляционных тестах, но и на основе выполнения электрофоретической детекции выделенного фибриногена, а в ряде случаев и молекулярно-генетического анализа. В распознавании аномалий фибриногена предложенные критерии ДФГ облегчат дифференциацию и верификацию коагулологических поломок при синдромах СМД. Определение патогенетических вариантов нарушений конечного этапа свертывания у пациентов с СМД позволит в ближайшем будущем приблизиться к решению проблемы направленной терапии пациентов с диспластическими синдромами.

### **Литература**

1. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот // Метод. рекоменд. – М., «НьюДиамед», 2001. – 134 с.
2. Баркаган, З.С. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, Г.А. Суханова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 1. – С. 14-16.
3. Батрак, Т.А. Участие нарушений полимеризации мономеров фибрина в генезе различных видов кровоточивости: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Т.А. Батрак. – Барнаул, 1999. – 32 с.
4. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) / Т.И. Кадурина. – СПб.: «Невский Диалект», 2000. – 271 с.
5. Литвинов, Р.И. Фибронектин в свертывании крови и патологии гемостаза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Р.И. Литвинов. – Казань, 1993. – 32 с.
6. Луговской, Э.В. Фибрин-мономер и фибронектин в реакциях свертывания крови и фибринолизе / Э.В. Луговской. – Киев: Наукова Думка, 2004. – 249 с.
7. Перегудова, И.Г. Диагностика нарушений конечного этапа свертывания крови при ДВС-синдромах, микротромбоваскулитах и некоторых геморрагических диатезах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.Г. Перегудова. – Барнаул, 1992. – 21 с.
8. Суханова, Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: дисс. ... докт. мед. наук / Г.А. Суханова. – Барнаул, 2004. – 248 с.
9. Фибронектин. Особенности культивирования клеток. [http://www.ksu.ru/nilkto/cell/rasdel2/r2\\_p1.html](http://www.ksu.ru/nilkto/cell/rasdel2/r2_p1.html)
10. Balogh, I. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia / I. Balogh, G. Szoke, L. Karpati [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 96. – № 7. – P. 2479-2486.
11. Blomback, B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis / B. Blomback // Thromb. Res. – 1996. – Vol. 83. – № 1. – P. 1-75.
12. Capellato, M.G. A new family with congenital factor XIII deficiency showing a deficit of both subunit A and B. Type I factor XIII deficiency / M.G. Capellato, A.R. Lazzaro, F. Marafioti, G. Polato, A. Girolami // Haematologia (Budap). – 1987. – Vol. 20. – № 3. – P. 179-187.
13. Cox, A.D. Factor XIIIa binding to activated platelets is mediated through activation of glycoprotein IIb-IIIa / A.D. Cox, D.V. Devine // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 1006-1016.
14. Galanakis, D.K. Inherited dysfibrinogenemia: emerging abnormal structure associations with pathologic and non-pathologic dysfunctions / D.K. Galanakis // Semin. Thromb. Hemost. – 1993. – Vol. 19. – P. 386-395.
15. Matsuda, M. Structure and functions of fibrinogen: insights from dysfibrinogens / M. Matsuda, T. Sugo, N. Yoshida [et al.] // Thromb. & Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 283-290.
16. Mosesson, M.W. Fibrinogen and fibrin polymerization: Appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly / M.W. Mosesson // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 1997. – P. 257-267.
17. Muszbek, L. Interaction of thrombin with proteins other than fibrinogen (thrombin susceptible bonds). Activation of factor XIII / L. Muszbek, K. Laki // In: Machovich R, editor. The Thrombin. Boca Raton: CRC Press, 1984. – P. 83-102.

**НАРУШЕНИЯ КОНЕЧНОГО ЭТАПА СВЕРТЫВАНИЯ  
КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ  
СИСТЕМНОЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПАЗИИ**

**В.Г. СТУРОВ, А.В. ЧУПРОВА,  
С.Я. АНМУТ, В.А. ПЛЮШКИН**

Нарушения конечного этапа свертывания крови являются патогномичными видами нарушений гемостаза при синдроме системной мезенхимальной дисплазии. Представлены результаты комплексного обследования 172 пациентов с тяжелыми вариантами врожденных диспластических состояний. Определено, что у пациентов с наследственными коллагенопатиями чаще всего встречаются нарушения гемостаза в виде аномалии фибриногена (дисфибриногенемии) и нарушений полимеризации мономеров фибрина, приводящие к образованию неполноценного фибринового сгустка. У пациентов с СМД выявляется дефицит фибронектина как важного компонента, обеспечивающего полноценное межклеточное взаимодействие. Впервые в отечественной клинике охарактеризована структурная организация молекулы фибриногена с помощью электрофореза, определившая характер структурно-функциональных аномалий данного гликопротеида у больных с СМД. Предложенные критерии диагноза дисфибриногенемии будут иметь реальное клиническое применение и облегчат ориентацию врачей в столь сложной патологии.

**Ключевые слова:** конечный этап свертывания крови, мезенхимальная дисплазия, дисфибриногенемия, фибронектин

**INFRINGEMENTS OF THE FINAL STAGE OF BLOOD  
COAGULATION IN PATIENTS WITH THE SYSTEMIC  
MESENCHYMAL DYSPLASIA SYNDROME**

**STUROV V.G., TCHUPROVA A.V.,  
ANMUT S.YA., PLYUSHKIN V.A.**

Infringements of the final stage of blood coagulation are pathognomonic kinds of infringements of haemostasis at the systemic mesenchymal dysplasia syndrome. Results of complex study of 172 patients with severe variants of congenital dysplastic conditions are submitted. It is determined, that patients with hereditary collagenopathias have infringements of haemostasis as anomaly of fibrinogen (dysfibrinogenaemias) and infringements of fibrin monomers polymerization, resulting in the formation of a defective fibrinous clot more often. Deficiency of fibronectin as the important component providing high-grade intercellular interaction is revealed in patients with systemic mesenchymal dysplasia. For the first time in domestic clinic, the structural organization of a fibrinogen molecule with the electrophoresis determined the character of structurally functional anomalies of the given glycoprotein in patients with systemic mesenchymal dysplasia is characterized. The offered criteria of the diagnosis of dysfibrinogenaemia will have real clinical application and will facilitate orientation of doctors in such complex pathology.

**Key words:** the final stage of blood coagulation, mesenchymal dysplasia, dysfibrinogenaemia, fibronectin



© П.С. Филипенко, Т.Б. Кучмаева, 2008  
УДК 616 - 007.17:616 - 009.2

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЭКСПИРАТОРНОГО СТЕНОЗА ТРАХЕИ И ГЛАВНЫХ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

П.С. Филипенко, Т.Б. Кучмаева  
Ставропольская государственная медицинская академия

**Д**исплазия соединительной ткани (ДСТ) – врожденный дефект мезенхимального матрикса организма с прогредиентным течением [4]. Среди наследственных заболеваний соединительной ткани значительное место занимает группа болезней, в основе которых лежат вполне определенные и хорошо изученные генные дефекты. Эти заболевания определяются четкой клинической симптоматикой и называются дифференцированными мезенхимальными или соединительнотканными дисплазиями. Наиболее часто встречающимися заболеваниями генной природы являются синдромы Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и эластическая псевдоксантома [3].

Однако в подавляющем большинстве случаев набор фенотипических признаков у больных, обращающихся к врачу, не укладывается ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани. Подобные случаи следует с полным основанием относить к недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Слабость соединительнотканых структур легочной ткани предрасполагает к развитию разнообразной патологии органов дыхания [2,5,12]. На тесную патогенетическую связь с мезенхимальной дисплазией может претендовать экспираторный стеноз (ЭС) трахеи.

В 1949, а затем, в 1953 году J. Lemoine впервые подробно описал ЭС трахеи под названием «трахеобронхиальная гипотония». В литературе имеются различные названия этого состояния: «трахеобронхиальная дискинезия», «дистония трахеи и бронхов», «экспираторная инвагинация перепончатой части трахеи», «коллапс трахеи и бронхов», «пролапс трахеи», «экспираторный стеноз трахеи» - все это подразумевает патологическое расслабление мембранозной части трахеи и главных бронхов, экспираторное западение ее в просвет трахеи и главных бронхов. Наиболее приемлемым можно считать термин «экспираторный стеноз трахеи», который предложил H. Herzon в 1958 году.

Цель исследования – выявить особенности клинического течения экспираторного стеноза трахеи и

главных бронхов у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

**Материал и методы.** Обследовано 118 больных, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении городской клинической больницы № 4 г. Ставрополя за период с 2003 по 2005 г. с диагнозами бронхиальная астма (БА) и хронический обструктивный бронхит (ХОБ). Все больные имели 5 и более внешних фенотипических признаков НДСТ.

Всем больным была выполнена фибробронхоскопия под местным обезболиванием (премедикация: Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1,0 внутримышечно; анестезия: Sol. Lidocaini 5% - 3,0; 2% - 6,0). Использовали местную анестезию, так как в этом случае не происходит изменение вентиляции. Исследования проводились в условиях, наиболее приближенных к физиологическим, исключалось «распирание» стенок трахеи и бронхов широким тубусом жесткого эндоскопа. Во время проведения фибробронхоскопии выполнялась проба с форсированным выдохом и вдохом, осуществлялась кашлевой тест. Во время кашля увеличивается амплитуда движения мембранозной части трахеи и бронхов, что повышает точность диагностики ЭС трахеи и главных бронхов.

Степень стенозирования и форму ЭС трахеи устанавливали в соответствии с классификацией В.П. Скиба [8]. I степень – экспираторная инвагинация бесхрящевой стенки дыхательных путей в пределах от 1/3 до 1/2 просвета; II степень – в пределах 1/2 – 2/3 просвета; III степень – в пределах, превышающих 2/3 просвета. При локальной (трахеальной) форме ЭС экспираторная инвагинация регистрируется только на уровне трахеи, при диффузной (трахеобронхиальной) – на уровне трахеи и бронхов.

Исследование функции внешнего дыхания с регистрацией петли поток – объем (спирография) было выполнено на компьютерной системе «ЭТОН» (Россия). При проведении данного исследования руководствовались методикой проведения и унифицированной оценки результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентиляции на основе спирометрии [6].

Степень дыхательной недостаточности считали соответствующей степени тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и определяли по классификации ХОБЛ, принятой в 1999 г. Европейским Респираторным Обществом. За показатель бронхиальной проходимости принимали ОФВ-1, который наиболее стабильно и объективно отражает выраженность бронхиальной обструкции.

Критерием исключения из обследования больных с признаками НДСТ было наличие гемодинамически значимой недостаточности кровообращения, заболеваний бронхолегочной системы, таких как пневмония, новообразования, плевриты, болезнь Хаммена-Рича, туберкулез органов дыхания, саркоидоз, наличие эндокринной патологии.

**Результаты и обсуждение.** ЭС трахеи был выявлен у 100 больных, что составило 84,7% от общего количества. Среди больных с установленным ЭС трахеи мужчин в возрасте от 16 до 45 лет было 62, женщин в возрасте от 22 до 46 лет – 38. При этом I степень стеноза наблюдалась у 67 больных (67%), II степень – у 31 (31%), III степень – у 2 (2%). Локальная форма ЭС выявлена у 82 больных (82%), диффузная форма – у 18 (18%).

У 27 (27%) больных дыхательная недостаточность не была выявлена, у 49 (49%) больных соответствовала I степени, у 23 (23%) – II степени и у 1 (1%) больного – III степени.

Основными клиническими симптомами являлись кашель, одышка, затрудненное дыхание и другие признаки, связанные с экспираторным сужением дыхательных путей.

Известно, что кашель – наиболее характерный и постоянный симптом ЭС трахеи. Он был отмечен у всех обследованных. У большинства больных возникновение кашля было связано с физической нагрузкой (96%), отмечена также связь кашля с действием перепадов температуры (59%), речевой нагрузкой, смехом (41%), у 33% больных кашель провоцировался резкими запахами, у многих пациентов кашель возникал при перемене положения тела (22%). В подавляющем числе наблюдений была отмечена приступообразность кашля (71%), у части больных кашель возникал периодически (29%).

Обращал внимание необычный характер кашля у этих больных. В литературе его называют по-разному: «битональный», «надсадный», «дребезжащий», «лающий». Такая особенность кашля, очевидно, была обусловлена слабостью мембранозной части трахеи и главных бронхов. Механизм возникновения кашля объясняется тем, что во время кашля струя воздуха выталкивается с большой скоростью и, проходя по крупным бронхам и трахее, по закону Бернулли вызывает сужение просвета и вибрацию лишенной упругости мембранозной части. Чем больше расслабление мембранозной части трахеи и бронхов, тем больше вибрация и лающий кашель.

Сухой лающий кашель наблюдался у 57% больных, с выделением мокроты – у 43%. У 17 больных мокрота имела слизисто-гнойный и гнойный характер, что указывало на обострение трахеобронхита. В 5 случаях на высоте кашля отмечалось кровохарканье. В результате нарушения целостности поверхностно расположенных кровеносных сосудов слизистой оболочки вибрирующей мембранозной части трахеи и главных бронхов. Кровохарканье было незначительным и прекращалось вместе с кашлем.

Одышка экспираторного характера была у 74% больных, возникала при значительной физической нагрузке. Механизм ее возникновения, по-видимо-

му, обусловлен сужением просветов трахеи и главных бронхов и развивающейся в этих условиях дыхательной недостаточностью. Лишь у одного больного одышка появлялась при небольшой физической нагрузке. Приступы кашля и одышка у 60% больных сопровождались удушьем. У многих больных приступы удушья купировались самостоятельно в покое, обычно такие приступы оказывались резистентными к действию бронхолитиков.

У половины больных во время кашля возникала рвота, которая, вероятно, была связана с увеличением внутригрудного и внутрибрюшного давления во время сильных приступов кашля и удушья. Во время кашля отмечались также головокружение, головные боли и шум в ушах (64%), что могло быть следствием развивающейся в этих условиях острой гипоксии мозга.

Остальные симптомы в виде ощущения инородного тела, перекрытия, першения в дыхательных путях, болей в груди, горле, дисфагии, по всей вероятности, связаны с прохождением воздуха с большой скоростью через суженный просвет трахеи и бронхов и раздражением при этом нервных рецепторов слизистой оболочки.

Для оценки тяжести клинического состояния больных с различными степенями ЭС использовали суммарный балл тяжести клинического состояния, который определяли с учетом 5 клинических параметров по разработанной схеме.

#### 1. Одышка:

3 балла – тяжелая степень, одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров;

2 балла – средняя степень тяжести, появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности;

1 балл – легкая степень тяжести, одышка возникает при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение;

0 баллов – нет признака.

#### 2. Кашель:

3 балла – тяжелый, изнуряющий, приступообразный кашель, часто в течение дня;

2 балла – умеренный периодический или приступообразный кашель, часто в течение дня;

1 балл – умеренный периодический кашель, редкие эпизоды в течение дня;

0 баллов – отсутствие кашля.

#### 3. Мокрота:

3 балла – гнойная мокрота (нейтрофилов 25% и более в поле зрения);

2 балла – слизисто-гнойная мокрота (нейтрофилов менее 25% в поле зрения);

1 балл – слизистая мокрота;

0 баллов – нет признака.

#### 4. Приступы удушья:

1 балл – наличие приступов удушья;

0 баллов – отсутствие приступов удушья.

#### 5. Кровохарканье:

1 балл – наличие кровохарканья;

0 баллов – отсутствие кровохарканья.

Больные с первой степенью стеноза имели от 1 до 7 баллов, со второй степенью стеноза – от 3 до 10 баллов, с третьей степенью стеноза – 11 баллов.

**Заключение.** Экспираторный стеноз трахеи как проявление НДСТ имеет специфические патоморфологические, характерные клинические, эндоскопические, функциональные проявления. В основе патологии лежит чрезмерная инвагинация бесхрящевой стенки дыхательных путей при форсированном выдохе или кашле. Ведущими симптомами заболевания являются

длительный, пароксизмальный, сухой кашель с битональным оттенком, порой заканчивающийся приступами удушья или кровохарканьем, загрудинные боли различной интенсивности в проекции бифуркации трахеи.

При анализе клинических признаков заболевания и лабораторно-инструментальных данных у больных с БА и ХОБ обнаружена прямая зависимость между степенью имеющегося ЭС трахеи и выраженностью клинических симптомов: чем больше степень ЭС, тем в более тяжелой форме протекает заболевание.

### Литература

1. Богданова, А.В. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, С.В. Старевская // Пульмонология. – 2002. - № 1. - С. 28-32.
2. Гавалов, С.М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С.М. Гавалов, В.В. Зеленская // Педиатрия. – 1999. - № 1. – С. 49-52.
3. Земцовский, Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э.В. Земцовский. – СПб., 1998. – 86 с.
4. Клеменев, А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани

- / А.В. Клеменев // Клиническая медицина. – 2003. - № 10. – С. 4-7.
5. Корытников, К.И. Проплап митрального клапана и заболевания органов дыхания / К.И. Корытников // Клиническая медицина. - 1999. - № 4. – С. 15-18.
  6. Методика проведения и унифицированная оценка результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентиляции на основе спирометрии: пособие для врачей – СПб., 1996. – 36 с.
  7. Сильвестров, В.П. Клинические аспекты трахеобронхиальной дискинезии / В.П. Сильвестров, Ю.С. Крысин // Терапевт. архив. – 2002. - № 3. – С. 36-38.
  8. Скиба, В.П. Трахеобронхиальная дискинезия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.П. Скиба - Минск, 1995. – 35 с.
  9. Скиба, В.П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов) / В.П. Скиба // Пульмонология. – 1996. - № 2. – С. 54-57.
  10. Скотина, Е.И. Синдром трахеобронхиальной дискинезии у больных бронхиальной астмой / Е.И. Скотина // Инструментальные методы исследования во врачебной практике: Сб. научных работ. – Саратов, 1996. – С. 84-85.
  11. Хадарцев, А.А. Экспираторные стенозы трахеи и бронхов. Вопросы диагностики, лечения, профилактики / А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. - № 3-4. – С. 85-87.
  12. Zu Walack, R. Pulmonary function studies in patients with prolapse of the mitral valve / R Zu Walack, S. Sinatra, B. Lahiri // Chest. – 1979. – Vol 1. – P. 17-20.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЭКСПИРАТОРНОГО СТЕНОЗА ТРАХЕИ И ГЛАВНЫХ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

П.С. ФИЛИПЕНКО, Т.Б. КУЧМАЕВА

С целью изучения особенностей клинического течения экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани обследовано 118 больных, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении городской клинической больницы № 4 г. Ставрополя с диагнозом «бронхиальная астма» и «хронический обструктивный бронхит». Все больные имели 5 и более внешних фенотипических признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

При выполнении фибробронхоскопии экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов был выявлен у 100 больных (84,7%). Ведущими симптомами заболевания являются длительный, пароксизмальный, сухой кашель с битональным оттенком, порой заканчивающийся приступами удушья или кровохарканьем, загрудинные боли различной интенсивности в проекции бифуркации трахеи. Установлена прямая зависимость между степенью экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов трахеи и выраженностью клинических симптомов: чем больше степень ЭС, тем в более тяжелой форме протекает заболевание.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, экспираторный стеноз трахеи

### FEATURES OF CLINICAL COURSE OF EXPIRATORY STENOSIS OF THE TRACHEA AND THE MAIN BRONCHIAL TUBES IN PATIENTS WITH THE SYNDROME OF NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

FILIPENKO P.S., KUCHMAEVA T.B

With the purpose of studying features of clinical course of expiratory stenosis (ES) of the trachea and the main bronchial tubes in patients with the syndrome of nondifferentiated connective tissue dysplasia 118 patients with the diagnosis of bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis that were treated in pulmonary department of Stavropol city clinical hospital № 4 were surveyed. All patients had 5 and more external phenotypical signs of syndrome of nondifferentiated connective tissue dysplasia.

At performance of fibrobronchoscopy, expiratory stenosis of the trachea and the main bronchial tubes has been revealed in 100 patients (84,7 %). The main symptoms of disease are long, paroxysmal, dry cough with bitonal shade, at times coming to end attacks of asthma or blood spit, retrosternal pains of various intensities in a projection of trachea bifurcation. Direct dependence between a degree of expiratory stenosis of the trachea and the main bronchial tubes and expressiveness of clinical symptoms is established: the more degree of ES, the more severe form of the disease.

**Key words:** nondifferentiated connective tissue dysplasia, expiratory stenosis (ES) of the trachea

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616–007.17–018.2.126.42

## ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ БАУГИНИЕВОЙ ЗАСЛОНКИ КАК ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. Клеменов<sup>1</sup>, В.Л. Мартынов<sup>1</sup>, Н.С. Торгушина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинский институт, Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия

**Д**исплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически обусловленная аномалия мезенхимального матрикса организма, приводящая к дисфункции различных органов и систем. Сложность морфологии и повсеместное распространение соединительной ткани предопределяет разнообразие внешних и висцеральных проявлений ДСТ, включающих изменения со стороны кожных покровов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Степень поражения последних определяет тяжесть клинической картины и индивидуальный прогноз.

Среди висцеральных маркеров ДСТ к настоящему времени наиболее известны изменения сердечно-сосудистой системы, к числу которых относят пролапсы сердечных клапанов, аномально расположенные хорды, расширение корня аорты и другие. Однако генерализованный дефект соединительной ткани при ДСТ предполагает полиорганную симптоматику и стимулирует поиск иных висцеральных маркеров, клиническое значение которых может оказаться не менее существенным, чем поражение сердца и сосудов.

Нами показано, что одним из частных проявлений ДСТ является врожденная неполноценность илеоцекального клапанного аппарата – первичная недостаточность баугиниевой заслонки (Патент РФ на изобретение № 2150110 «Способ диагностики первичной

недостаточности баугиниевой заслонки»). Целью проведенного исследования явилось изучение маркеров ДСТ у больных с первичной недостаточностью баугиниевой заслонки (НБЗ).

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 133 больных - 37 мужчин и 96 женщин в возрасте от 16 до 65 лет (средний возраст 45,4±1,0 лет) с документированным в ходе ирригоскопии забросом бариевой взвеси в тонкий кишечник. Больные, перенесшие аппендэктомию, операции на органах малого таза (потенциальные причины вторичной недостаточности илеоцекального клапанного аппарата), в исследование не включались.

В структуре илеоцекальной недостаточности преобладала абсолютная форма НБЗ (свободное проникновение контраста в подвздошную кишку) - 65,4% случаев. Относительная форма НБЗ - рефлюкс контраста после опорожнения кишечника при натуживании - встречалась в 34,6% случаев. У трети обследованных было отмечено зияние баугиниевой заслонки при фиброколоноскопии.

Большинство, вошедших в исследование больных, составили лица с клинически выраженными проявлениями илеоцекальной недостаточности. Так, компенсированная (доклиническая) стадия НБЗ была установлена лишь у 8,3% больных. Субкомпенсированная стадия заболевания, характеризующаяся наличием

**Распространенность внешних фенотипических маркеров ДСТ в группах больных СРК и первичной НБЗ (в %)**

**Таблица 1**

Признаки	Больные СРК (n=80)	Больные первичной НБЗ (n=133)
Астеническое телосложение	16,3	31,6*
Радиально-лакунарный тип радужки	15,0	37,6***
Оттопыренные ушные раковины	5,0	9,8
Деформации грудной клетки	2,5	15,8**
Медиальная клинодактилия	18,8	36,8**
Латеральная клинодактилия	10,0	21,8*
Плоскостопие	12,5	27,8*
Варикозное расширение вен	8,8	20,3*

Примечание. \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ .



Распространенность висцеральных фенотипических маркеров ДСТ в группах больных СРК и первичной НБЗ (в %)

Маркеры	Больные СРК (n=80)	Больные первичной НБЗ (n=133)
ДСТ сердца, в т.ч.:	17,5	68,4***
- ПМК	15,0	58,6***
- пролапс трикуспидального клапана	2,5	9,0
- АРХ	3,8	13,5*
Деформация желчного пузыря	23,8	52,6***
Нефроптоз	7,5	16,5
Аномалии мочевыводящей системы	3,8	11,3

Примечание. \* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ .

лишь местных (кишечных) симптомов, имела место в 27,8% случаев. Декомпенсированная стадия НБЗ с сочетанием кишечных симптомов и проявлений со стороны других органов желудочно-кишечного тракта отмечалась у 63,9% больных.

В группу сравнения вошли 80 больных аналогичного возрастного и полового состава, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК) и имеющих сходную клиническую симптоматику без рентгенологических признаков илеоцекальной несостоятельности. Диагноз СРК устанавливался в соответствии с Римскими критериями III.

Комплексное обследование больных включало изучение распространенности внешних фенотипических маркеров ДСТ на основании общего осмотра и антропометрии, ультразвуковое исследование сердца, почек и органов брюшной полости для выявления висцеральных фенотипических маркеров ДСТ, гистологическое исследование кожного биоптата. УЗИ выполнялось по общепринятой методике на аппарате «SIM-5000 plus» (Росбиомедика, Россия-Италия). Гистологический материал брался с боковой поверхности живота, подвергался окраске гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и комбинированной окраске на гликозаминогликаны.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы «Biostat». Количественные признаки выражались в виде « $M \pm m$ », где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка среднего, а порядковые признаки – в виде « $Me (L, H)$ », где  $Me$  – медиана,  $L$  – нижняя квартиль,  $H$  – верхняя квартиль. Для сравнения двух независимых групп количественных признаков в случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента, качественных признаков – критерий  $\chi^2$ , порядковых признаков – критерий Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** При общем осмотре больных с первичной НБЗ обращало внимание обилие

фенотипических особенностей, характерных для ДСТ. Среднее число выявленных признаков у одного пациента оказалось равным 7 (4,5; 8), что достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения – 5 (3; 6),  $P < 0,001$ .

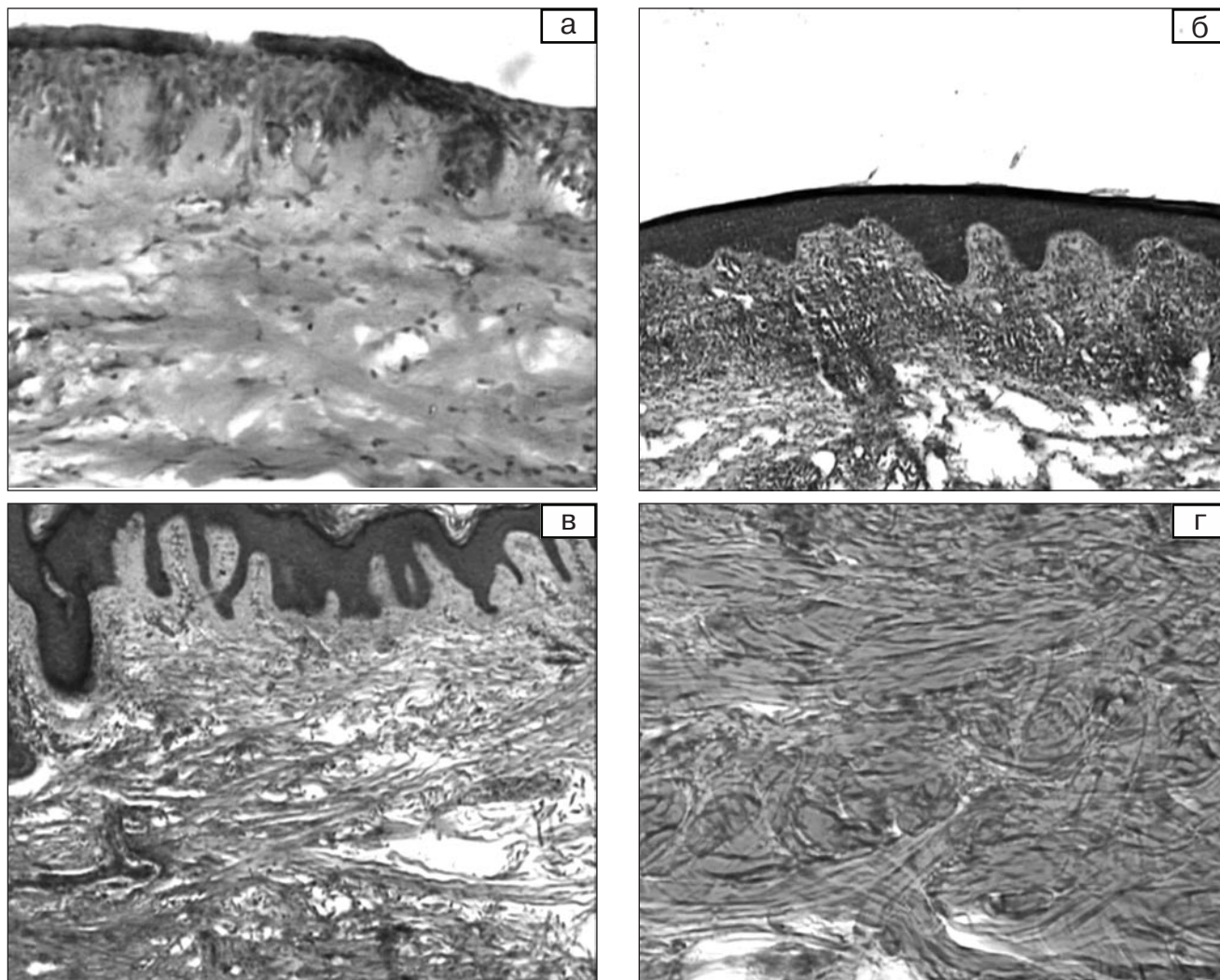
Распространенность наиболее значимых внешних фенотипических маркеров ДСТ у больных первичной НБЗ и СРК приведена в таблице 1. Больные с первичной НБЗ отличались субтильным телосложением (средняя масса тела  $68,1 \pm 1,7$  кг против  $74,5 \pm 2,6$  кг в группе сравнения,  $P < 0,05$ ), у них достоверно чаще встречались деформации грудной клетки, искривление V и II пальцев кисти, варикозное расширение вен нижних конечностей, плоскостопие. В числе внешних фенотипических маркеров ДСТ у больных НБЗ достоверно чаще фигурировал и радиально-лакунарный тип радужной оболочки глаза, описанный нами ранее в качестве признака «слабости» соединительной ткани (Патент РФ № 2157104 «Способ диагностики дисплазии соединительной ткани»).

Распространенность висцеральных фенотипических маркеров ДСТ оценивалась в ходе ультразвукового исследования. Как следует из таблицы 2, у больных с первичной НБЗ достоверно чаще отмечались такие изменения как пролапс митрального клапана (ПМК), аномально расположенная хорда (АРХ) левого желудочка и деформация желчного пузыря, выше оказалась распространенность нефроптоза и аномалий мочеполовой системы. Особое внимание обращала частая комбинация первичной НБЗ и ДСТ сердца. Микроаномалии сердца были выявлены у большинства пациентов. Наиболее распространенной эхокардиографической находкой являлся ПМК, который в 21,8% случаев сочетался с АРХ или пролапсом трикуспидального клапана. В 70 из 78 случаев (89,7%) ПМК у больных первичной НБЗ сопровождался митральной регургитацией: I степени – в 87,1% и II степени – в 2,6% случаев.

Таблица 3

## Морфологические изменения кожи у больных с первичной НБЗ

Группа признаков	Характер изменений
Дистрофические процессы	Роговая дистрофия эпителиального пласта, Пара- и гиперкератоз Мукоидное набухание волокнистых структур сочкового и ретикулярных слоев Гиалиноз в ретикулярном слое Атрофия потовых и сальных желез Слаженность дермо-эпидермального рисунка
Пролиферация клеток	Перестройка эндотелия капилляров в виде многорядных пластов Очаги акантоза в покровном эпителии
Диффузный или очаговый дерматит	Продуктивное воспаление с превалированием лимфоцитов Периваскулярная инфильтрация Избыточное отложение меланина в базальном и шиповатом слоях



**Рис. Морфологические изменения кожи (микрофотография, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100-120х) у больных первичной НБЗ: а - мукоидное набухание, б - продуктивное воспаление, в, г - дезорганизация волокнистых структур.**

Наряду с микроаномалиями сердца, в основной группе чаще отмечались и иные состояния, патогенетически связанные с ДСТ: грыжа пищевода, отверстия диафрагмы, колоноптоз, геморрой и др. Так, наличие внутренних и/или внешних геморроидальных узлов, по данным общего осмотра и ректороманоскопии, зафиксировано у 46,6% больных первичной НБЗ и 31,3% больных СРК ( $P < 0,05$ ). Опускание и врожденные аномалии половых органов (двурогая матка, загиб матки, удвоение влагалища) были диагностированы соответственно у 14,6 и 19,8% женщин основной группы и ни в одном случае в группе сравнения ( $P < 0,001$ ).

В среднем у больных с первичной НБЗ выявлялось по 3 (1; 3) висцеральных маркера ДСТ против 1,5 (1; 3) в группе сравнения ( $P < 0,001$ ).

Системный характер ДСТ позволяет использовать результаты морфологического исследования кожи для оценки состояния соединительной ткани. Известны морфологические особенности кожи у больных с ДСТ сердца [2, 3], аналогичные изменения установлены нами и у больных с первичной НБЗ. Исследование было выполнено 23 пациентам. Характер обнаруженных морфологических изменений кожи сводился к трем группам признаков (табл. 3, рис.), из которых дистрофические процессы в эпидермисе и пролиферативная реакция эндотелия сосудов являлись облигатными и

нередко сочетались с признаками умеренного продуктивного воспаления очагового или диффузного характера. Наиболее грубыми оказались сосудистые изменения, которые были представлены периваскулярной лимфо- и гистиоцитарной инфильтрацией и утолщением стенок кровеносных сосудов.

Таким образом, совокупность внешних и висцеральных фенотипических маркеров и результаты морфологического исследования кожи позволили отстаивать принадлежность первичной НБЗ к числу висцеральных проявлений ДСТ и, соответственно, рассматривать ее в нозологических рамках данной наследственной аномалии.

Представление о первичной НБЗ как о висцеральном проявлении ДСТ дало повод пересмотреть существующую патогенетическую классификацию НБЗ [1]. Нами предложено относить к первичной форме данного патологического состояния лишь врожденные дефекты конструктивных элементов илеоцекального клапана, а все приобретенные (т.е. не связанные со «слабостью» соединительной ткани) варианты клапанной недостаточности считать вторичными. Подобная классификация, на наш взгляд, в большей степени отражает патогенетические механизмы формирования НБЗ.

**Заключение.** Баугиниевая заслонка является важ-

нейшим конструктивным элементом илеоцекального клапанного аппарата – одного из узловых пунктов пищеварительного тракта. В норме она надежно разделяет два различающихся по анатомо-физиологическим и экологическим характеристикам биотопа подвздошной и слепой кишок, обеспечивая односторонний пассаж кишечного содержимого. Недостаточность баугиниевой заслонки – серьезный дефект, приводящий к колонизации тонкой кишки чужеродной микрофлорой с возникновением гнилостных и бродильных процессов и развитием хронической аутоинтоксикации организма. Однако проведенное исследование призвано привлечь внимание к илеоцекальной несостоятельности не как источнику гастроэнтерологических проблем, а как одному из проявлений врожденной соединительнотканной дисплазии, нацеливающих на поиск иных висцеральных маркеров ДСТ.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о необходимости патогенетического лечения ДСТ с целью коррекции нарушенного метаболизма коллагена и предотвращения неблагоприятных последствий и осложнений этого нарушения. Представление о принадлежности НБЗ к числу висцеральных маркеров ДСТ открывает новые пути лечения данного состояния.

### Литература

1. Витебский, Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии / Я.Д. Витебский - Челябинск: Южно-Урал. кн. изд-во, 1991.- 304 с.
2. Мартынов, А.И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, А.Б. Шехтер [и др.] // Тер. архив.- 2000.- Т.72, № 9.- С. 67-70.
3. Handler, C.E. Mitral valve prolapse, aortic compliance and skin collagen in joint hypermobility syndrome / C.E. Handler, A. Child, N.D. Light, D.E. Dorrance // Brit. Heart J.- 1985.- Vol. 54, № 5.- P. 501-508.

## ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ БАУГИНИЕВОЙ ЗАСЛОНКИ КАК ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. КЛЕМЕНОВ, В.Л. МАРТЫНОВ, Н.С. ТОРГУШИНА

В группе из 113 больных с первичной недостаточностью баугиниевой заслонки (НБЗ) изучена распространенность маркеров дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Показано, что больные с первичной НБЗ отличаются обилием типичных для ДСТ внешних фенотипических маркеров, достоверным преобладанием малых аномалий развития сердца, деформации желчного пузыря и нефроптоза, а также характерными морфологическими особенностями кожи. Результаты обследования дали основание отнести первичную НБЗ к числу висцеральных проявлений ДСТ и предложить новую патогенетическую классификацию илеоцекальной несостоятельности.

**Ключевые слова:** первичная недостаточность баугиниевой заслонки, дисплазия соединительной ткани

## PRIMARY BAUHIN VALVULE INSUFFICIENCY AS VISCERAL PHENOTYPICAL MARKER OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

KLEMENOV A.V., MARTYNOV V.L., TORGUSHINA N.S.

Prevalence of markers of connective tissue dysplasia (CTD) is investigated in the group of 113 patients with primary Bauhin valvule insufficiency (BVI). It is shown, that patients with primary BVI differ by abundance of typical for CTD external phenotypical markers, authentic prevalence of heart micro anomalies development, gallbladder deformation and nephroptosis, and also characteristic morphological features of the skin. Results of inspection gave the basis to place primary BVI among visceral signs of CTD and to offer the new pathogenetic classification of ileocecal inconsistency.

**Key words:** primary Bauhin valvule insufficiency (BVI), connective tissue dysplasia (CTD)

© Г.Н. Верещагина, Д.А. Махмудян, 2008  
УДК 616-007.17-018.2616.61

## ПОЧКИ ПРИ СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Г.Н. Верещагина, Д.А. Махмудян  
Новосибирский государственный медицинский университет

**С**истемная ДСТ – генетически обусловленная молекулярная патология, приводящая к изменению структуры и функции соединительной ткани. Фенотипические и органические проявления зависят от поражения рыхлой и плотной соединительной ткани, в том числе мочевыделительной системы [5]. В почках соединительная ткань выполняет опорную, механическую функции, участвует в минеральном обмене и формировании мембран с избирательной проницаемостью (базальная мембрана почечных клубочков и канальцев, эндотелий сосудов). В почке основное вещество соединительной ткани, или мезангий, состоящее из комплекса протеинов и мукополисахаридов, расположено между капиллярами клубочка. Мезангий называют «третьими клетками клубочка», они образуют сеть, тесно связанную с базальной мембраной капилляров.

К патологии почек при ДСТ относят нефроптоз, аплазию, гипоплазию почек, генерализованные мембранопатии, возникшие из-за дегенерации коллагена с преимущественным поражением гломерулярных базальных мембран, фибромускулярную дисплазию, гипоплазию почечной артерии.

Данных о частоте и характере изменений почек при ДСТ в зависимости от типа телосложения и уровня АД в доступной литературе нам не встретилось.

**Материал и методы.** В исследование включены 245 мужчин в возрасте 16-35 лет. Данные недифференцированной ДСТ установлены с учетом рекомендаций М.С. Glesby и R.E. Pyeritz [9].

Среди пациентов 55% имели астеническое телосложение и 45% - нормостеническое. Критерии астенического телосложения: дефицит массы тела (ИМТ < 19 кг/м<sup>2</sup>), долихоцеалия (ГП < 76%), «висячее сердце», рентгеноторакометрический индекс > 0,65, долихостеномелия. У нормостеников ИМТ 19–25 кг/м<sup>2</sup>, мезэн-

цефалия (ГП=76–81%), рентгеноторакометрический индекс=0,65–0,62, отсутствие долихостеномелии. Группу астеников составили 93 пациента с ДСТ и АД и 42 человека с ДСТ без АД. В группе нормостеников 80 человек имели АД на фоне ДСТ и 30 человек – ДСТ без АД. По среднему возрасту и возрастному диапазону группы сопоставимы. Артериальная гипертензия диагностирована при повторных измерениях АД > 140/90 мм рт. ст., артериальная гипотония диагностирована при АД < 105/65 мм рт.ст. для лиц старше 25 лет и стойком АД менее 100/60 мм рт. ст. для лиц моложе 25 лет.

При уточнении диагноза ДСТ особое внимание обращалось на состояние почек. Анализ жалоб, анамнеза, оценка относительной плотности мочи, осадка в динамике (по амбулаторной карте) позволяли заподозрить оксалурию, диагностировать хронический пиелонефрит у 43,8% лиц.

Лабораторное исследование включало, наряду с общепринятыми анализами, выполнение пробы Реберга, определение содержания мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы в сыворотке крови. В случайной выборке определялось содержание оксалатов в суточной моче. Норма суточной оксалурии для взрослых 20-40 мг/сут., при наличии оксалурии более 100-400 мг/сут., у обследованных нами пациентов.

Для выявления скрытой дисфункции почек определяли микроальбуминурию (МАУ) и концентрацию  $\beta_2$ -микроглобулина в крови. Для оценки МАУ использовали набор «IMMUNOTECH ALBUMINURIA» (Чехия), концентрацию  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ) определяли с помощью «РИО-БЕТА-2-МИКРО» (Беларусь) в радиоизотопной лаборатории ЦНИЛ НГМУ.

МАУ констатировали при содержании альбуминов в суточной моче 20-250 мг/сут., средняя концентрация  $\beta_2$ -МГ в моче здоровых людей составляет 81 мкг/л или 0,081 мг/л., верхняя граница нормы – 250 мкг/л или

Таблица 1

Частота нефроптоза (%) у лиц с ДСТ при различных типах телосложения

	Нормостеники		Астеники	
	без АД	с АД	без АД	с АД
Нефроптоз	40	43	19	46
Правосторонний	40	33	5	31
Левосторонний	0	0	13	5
Двусторонний	0	10	0	10



Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина и микроальбуминурии у лиц с ДСТ

Состояние	$\beta_2$ -МГ (мг/24 ч)	МАУ (мг/24 ч)
ДСТ с АГ	12,8 ± 1,7	51,7 ± 2,8
с нефроптозом	21,1 ± 1,9	64,2 ± 4,2
без нефроптоза	9,2 ± 1,2	44,0 ± 3,1
ДСТ без АГ	12,0 ± 2,4	65,7 ± 2,7
с нефроптозом	10,5 ± 1,4	65,0 ± 3,2
без нефроптоза	17,1 ± 0,8	88,0 ± 4,1

0,25 мг/л.

Наличие нефроптоза, врожденных пороков, аномалий почечных сосудов документировали с помощью УЗИ, экскреторной урографии, радиоренографии, компьютерной томографии, ЯМР-томографии, доплерографии сосудов почек, аортографии.

**Результаты и обсуждение.** Наиболее часто при ДСТ выявляется нефроптоз – нарушение фиксации почки в ее анатомическом ложе. Степень нефроптоза мы оценивали по рекомендациям А.А. Протасова, М.П. Дубова [6]. Частота нефроптоза, преимущественно 2-й степени среди лиц с недифференцированной ДСТ составила 41,2%. Ранним проявлением нефроптоза уже на втором десятилетии оказывается повышение артериального давления. Впервые АГ при нефроптозе описана в 1906 году, а в 1940 году W.S. Cann и M.S. Romansky описали ортостатическую АГ у этих больных, объяснив ее снижением кровотока в почке при вертикальном положении.

Причины АГ при нефроптозе:

1) перекрут почечной ножки с формированием фибромускулярной дисплазии почечной артерии;

2) сужение почечной артерии и раздражение симпатических нервов чрезмерно смещаемой почкой с последующим спазмом артериол, гипоксией и ишемией почек;

3) нарушение венозного оттока из почки, что приводит к перивазальным изменениям, стенозированию интрааренальных сосудов, формируется перивазальный, перегломерулярный склероз и склероз стромы;

4) уростаз;

5) инфекция мочевых путей.

В течение нескольких лет АГ может носить транзиторный характер, иногда кризовый, но в дальнейшем приобретает стабильное течение с постоянно повышенным диастолическим давлением. Информативно измерение АД лежа и стоя. Повышение АД и преимущественно ДАД, в ортостазе подозрительно на нефроптоз. Динамика АГ при нефроптозе: ортостатическая-транзиторная-стабильная.

У нормостеников частота нефроптоза и его правосторонняя локализация достоверно не различалась в зависимости от уровня АД, в то время как у астеников с АГ частота нефроптоза более, чем в два раза выше, чем у лиц без АГ. У астеников с АГ преобладала правосторонняя его локализация. Обращает внимание одинаковая частота двустороннего нефроптоза у лиц с АГ в обеих группах, а двусторонний нефроптоз – маркер висцероптоза. При нефроптозе изменяется мочеточник, перегибается, иногда скручивается, лоханка расширяется и развивается гидронефроз.

При недифференцированной ДСТ характерно развитие первичной с полигенным типом наследования дисплазии почек, которая может быть простой и кистозной. Морфологические критерии простой дисплазии – гиалиноз структур и примитивные протоки, примитивные канальцы, окруженные муфтами из фиб-

ромышечных и недифференцированных клеток, иногда с островками хрящевой ткани.

Варианты простой дисплазии почек представлены на рисунке.

При тотальной гипоплазии отмечается уменьшение почки на 20% и более. В гипоплазированной почке имеются зоны недостаточного кровоснабжения, измененные клубочки, дефекты развития юкстагломерулярного аппарата, клетки его гиперплазированы [2]. На стороне измененной почки выявляется и гипоплазия мочеточника. Гипоплазия почки в 77% случаев сочетается с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) и у 63% лиц – с ПМР в контрлатеральной почке, на фоне длительно персистирующего пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса прогрессирует рефлюкс-нефропатия с развитием грубых рубцов.

Сегментарная гипоплазия (почка Аск-Упмарка) описана 1973 году. Выделяют пять её вариантов:

1) односторонняя гипоплазия с компенсаторной гипертрофией второй почки;

2) двусторонняя сегментарная гипоплазия с асимметрией поражения;

3) двустороннее сегментарное поражение;

4) нерезко выраженная патология с латентным течением;

5) сегментарная гипоплазия в сочетании с обструктивной уропатией.

В клинической картине длительно единственным признаком уже в возрасте 4-12 лет является тяжелая АГ. К сожалению, гипоплазия почки, особенно сегментарная, выявляется редко. В то же время известно, что у 15-20% детей с ХПН обнаруживается дисплазия почек.

Учитывая системность поражения соединительной ткани были изучены такие показатели как МАУ и содержание  $\beta_2$ -МГ в моче. МАУ-универсальный маркер сосудистого неблагополучия, в том числе на уровне клубочков, уровень МАУ прямо пропорционален тяжести поражения почечного фильтра [8]. Повышение содержания  $\beta_2$ -МГ в моче свидетельствует о дисфункции канальцев, преимущественно проксимального отдела (табл. 2).

В процессе исследования МАУ обнаружена у 45% лиц с ДСТ, у 16% из них МАУ превысила 100 мг/сут. Содержание  $\beta_2$ -МГ в моче было повышено у 67% пациентов и составило в среднем 16,3 мг/сут. (при норме до 0,25 мг/л.). У 43% МАУ сочеталась с повышенной экскрецией  $\beta_2$ -МГ. Наиболее высокие показатели МАУ и  $\beta_2$ -МГ найдены у лиц астенического телосложения без артериальной гипертонии и без нефроптоза. Очевидно, при ДСТ имеют место не только изменения положения и размеров почек, но и первичные структурные нарушения на уровне мезангия, базальной мембраны клубочков с формированием скрытой дисфункции почек.

Кроме того, по динамическим анализам мочи в течение нескольких лет в группе с ДСТ выявлена окса-



Рис. Варианты дисплазии почек.

лурия у 32,6% обследованных. У 57% из них суточная оксалурия составила в среднем 315,6 мг/сут. при норме 20-40мг/сут. При многолетней (по анализу амбулаторной карты) оксалурии создается благоприятная почва для формирования метаболической тубулоинтерстициальной нефропатии у лиц с ДСТ. Очевидно, obstructивная уропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией может быть обусловлена семейной нестабильностью цитомембран в том числе в связи с несостоятельностью их соединительнотканной основы. Нельзя исключить и аномалию обмена глицина.

При ДСТ со стороны почек нередко имеет место сочетание у одного больного диспластических изменений (нефроптоз, соединительнотканная перемычка и др.) с пороками развития (удвоение лоханок, дистопия).

Изменения почек при ДСТ усугубляются сопутствующей патологией позвоночника, которая ведет к развитию нейрогенной дисфункции мочевых путей.

**Заключение.** Таким образом, патология почек при ДСТ, имея в основе своей первичные диспластические изменения клубочков, канальцев, топографии, в дальнейшем "обрастает" рядом патологических процессов – инфекций, метаболической (оксалатной) тубулоинтерстициальной нефропатией, нейрогенной дисфункцией мочевых путей. В общей практике состояние почек при ДСТ заслуживает большего внимания и более раннего выявления и коррекции с учетом основного процесса.

## Литература

1. Верещагина, Г.Н. Дисплазия соединительной ткани и почки / Г.Н. Верещагина, Д.А. Махмудян // Материалы IV международного конгресса по интегративной антропологии СПб., 2002. - С. 50-52.
2. Герасименко, П.П. Значение в развитии артериальной гипертензии гипоплазированных и пиелонефритически сморщенных почек / П.П. Герасименко. - Кардиология. -1968. - № 12. - С. 31-38.
3. Кравцова, Г.И. Врожденные дисплазии почек / Г.И. Кравцова, Н.Е. Савченко, С.О. Плисан. - Минск, 1982. - 221 с.
4. Махмудян, Д.А. Частота и характер изменений почек у лиц с дисплазией соединительной ткани при различном уровне артериального давления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Махмудян. - Новосибирск, 2003. - 20 с.
5. Прокоп, Д.Дж. Наследственные болезни / Д.Дж. Прокоп. - М., 1996. - С. 295-311.
6. Протасов, А.А. Артериальная гипертензия у больных нефроптозом / А.А. Протасов, Н.П. Дубова // Урология и нефрология. - 1993. - № 8. - С. 85-95.
7. Шток, В.Н. Головная боль / В.Н. Шток. - М., Медицина, 1988. - С. 304.
8. De Long, P. Obesity and target organ damage: The Kidney Int. J / P.De Long, J.C. Verhave, S.I. Pinto-Sietsama [et al.] // Obesity. - 2002. - Vol. 26. - P. 21-24.
9. Glesby, M.S. Association and systemic abnormalities of connective tissue. Aphenotypic continuum / M.S. Glesby, R.E. Pyeritz // J. A. M. A. - 1989. - Vol. 262. - № 4. - P. 523-528.

## ПОЧКИ ПРИ СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Г.Н. ВЕРЕЩАГИНА, Д.А. МАХМУДЯН

У 265 молодых мужчин с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани изучено состояние почек. У 41,2% диагностирован нефроптоз. Микроальбуминурия обнаружена у 45%, повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в моче – у 67%. У 43% пациентов имело место сочетание микроальбуминурии и повышенного содержания  $\beta_2$ -микроглобулина в моче. Наиболее высокие показатели найдены у лиц астенического телосложения без артериальной гипертензии, что свидетельствует о наличии у них скрытой дисфункции почек. У 32,6% суточная оксалурия многократно превысила норматив. Очевидно, для этой группы лиц характерна скрытая дисфункция почек, которая общепринятыми методами не выявляется.

**Ключевые слова:** нефроптоз, микроальбуминурия,  $\beta_2$ -микроглобулин, оксалурия, скрытая дисфункция почек

## KIDNEYS AT SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

VERESCHAGINA G.N., MAKHMUDYAN D.A.

Kidneys condition is investigated in 265 young men with systemic nondifferentiated connective tissue dysplasia. At 41,2 % of patients nephroptosis is diagnosed. Microalbuminuria is found out at 45 %, increase of  $\beta_2$ -microglobulin level in urine - at 67 %. The combination of microalbuminuria and the increased  $\beta_2$ -microglobulin contents in urine took place at 43 % of patients. The highest parameters are found in persons of an asthenic constitution without arterial hypertension that testifies the presence of the latent kidneys dysfunction in them. At 32,6 % - daily oxaluria has repeatedly exceeded the standart. Obviously, the latent kidneys dysfunction that is not revealed by the standard methods is characteristic for this group of persons.

**Key words:** nephroptosis, microalbuminuria,  $\beta_2$ -microglobulin, oxaluria, the latent kidneys dysfunction

© А.В. Клеменов, 2008  
УДК 616–053.7616.126.42

## СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ЮНОШЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.В. Клеменов

Военно-медицинский институт, Нижний Новгород

**П**ервичный пролапс митрального клапана (ПМК) - это систолическое провисание одной или обеих митральных створок в полость левого предсердия в связи с врожденной неполноценностью (дисплазией) соединительной ткани. Клиническая картина первичного ПМК многообразна и складывается из нарушений внутрисердечной и общей гемодинамики, проявлений вегетативно-сосудистой дистонии и соединительнотканной дисплазии. При этом вклад гемодинамической и вегето-дистонической симптоматики в общую клиническую картину неодинаков в разные периоды болезни и в разном возрасте. В патогенезе многочисленных проявлений первичного ПМК у молодых ведущая роль отводится нарушению вегетативного гомеостаза. Однако характер вегетативных нарушений при первичном ПМК остается предметом дискуссий.

Целью проведенного исследования явилась всесторонняя оценка состояния вегетативной нервной системы у юношей с первичным ПМК. Особую актуальность указанной теме придает тот факт, что первичный ПМК является наиболее распространенной клапанной аномалией у лиц молодого возраста, а потому нередко вызывает затруднения при диагностике и решении вопросов врачебной экспертизы при первоначальной

постановке на воинский учет и призыве на военную службу.

**Материал и методы.** Обследовано 48 юношей-призывников в возрасте от 17 до 19 лет с установленным диагнозом первичного ПМК. Наличие ПМК верифицировалось результатами эхокардиографии (ЭхоКГ). Вторичный характер митрального пролабирования исключался в ходе инструментального обследования и тщательного изучения анамнестических данных. Перенесенные заболевания сердечно-сосудистой системы - ревматизм, травмы грудной клетки, заболевания миокарда (потенциальные причины вторичного ПМК) являлись критериями исключения.

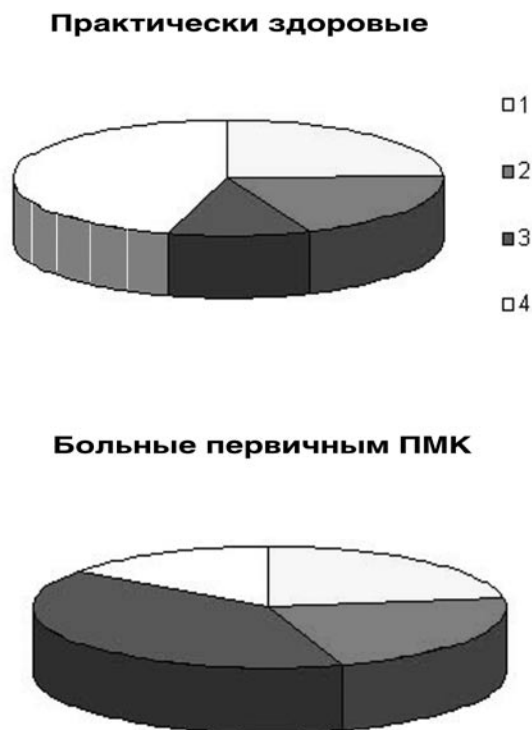
ЭхоКГ выполнялась на аппарате «SIM-5000 plus» (Росбиомедика, Россия-Италия) в В- и М-режимах с ультразвуковой доплерографией. За ПМК принимали провисание одной или обеих створок митрального клапана во время систолы левого желудочка в полость левого предсердия не менее, чем на 3 мм ниже уровня фиброзного кольца. Пролабирование передней створки митрального клапана было отмечено в 64,6% случаев, задней - в 10,4%, пролапс обеих створок наблюдался в 25,0% случаев. Миксоматозная дегенерация клапанных створок выявлялась в 8,3% случаев. Митральная регургитация имела место у 72,9% больных первичным ПМК, преобладала регургитация на уровне

Таблица 1

Распространенность вегетативных нарушений у практически здоровых и больных первичным ПМК (в %)

Проявления ВСД	Практически здоровые	Больные первичным ПМК
Склонность к покраснению лица при волнении	57,13	54,2
Онемение или похолодание конечностей	48,6	79,2**
Изменение окраски кожи конечностей	31,4	52,1
Повышенная потливость	31,4	60,4*
Ощущения сердцебиения, перебоев	14,3	58,3***
Ощущение затруднения при дыхании	20,0	56,3**
Нарушения стула, боли в животе	17,1	45,8*
Обмороки или чувство дурноты	22,9	27,1
Приступообразные головные боли	34,3	54,2
Снижение работоспособности, утомляемость	45,7	60,4
Нарушения сна	28,6	47,9

\* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ .



**Рис. 1. Распространенность проявлений вегетативно-сосудистой дистонии разной степени тяжести у практически здоровых и больных первичным ПМК: 1 - легкая ВСД (25,7 и 23,8%), 2 – ВСД средней степени (20,0 и 23,8%), 3 – выраженная ВСД (8,6 и 39,6%), 4 – отсутствие ВСД (45,7 и 14,6%).**

створок – 70,8% больных.

Группу сравнения составили 35 практически здоровых юношей, у которых в ходе ЭхоКГ был исключен ПМК, равно как и другие структурные изменения сердца.

Оценку вегетативных нарушений проводили с использованием «Вопросника для выявления признаков вегетативных изменений», выраженность имеющихся жалоб оценивалась в баллах. Наличие вегетативно-сосудистой дистонии констатировалось при сумме баллов, превышающей 15, о легкой степени нарушений судили при сумме баллов от 16 до 25, средней – от 26 до 35, о выраженной – 36 и более баллов [2].

Оценка variability ритма сердца проводилась с использованием методов временного и частотного анализа после предварительной обработки данных суточного ЭКГ-мониторирования на системе «Astrocard HS-2F». При регистрации суточной ЭКГ достигалась максимально возможная стандартизация исследования, заключающаяся в создании сходных внешних условий и анализе однотипных моментов жизнедеятельности. В соответствии с существующими подходами [3], временной анализ использовался для исследования суточной вегетативной регуляции сердечного ритма, а при помощи спектрального анализа оценивались короткие 5-минутные участки записи ЭКГ в момент вертикального положения пациента в период бодрствования и горизонтального положения во время сна. Оценивались следующие показатели:

1) временные характеристики variability ритма сердца:

SDNN - стандартное отклонение всех NN-интервалов, SDNNi - среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи, SDANN - стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи, NN50 - количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, в течение всей записи;

2) спектральные характеристики variability ритма сердца:

TotP - полный спектр частот, VLF - мощность спектра в диапазоне очень низких частот, LF - мощность в диапазоне низких частот, HF - мощность в диапазоне высоких частот, соотношение LF/HF. Спектральные компоненты LF и HF выражали не только в абсолютных единицах мощности (мс<sup>2</sup>), но и в нормализованных единицах (п. и.), что позволило уменьшить влияние изменений общей мощности на уровень LF и HF компонентов и подчеркнуть реципрокные отношения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [12].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы «Biostat». Количественные признаки в случае нормального распределения записывались в виде «M±m», где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка среднего, а порядковые признаки – в виде «Me (L, H)», где Me – медиана, L – нижняя квартиль, H – верхняя квартиль. При сравнении двух независимых групп количественных признаков в случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента, порядковых признаков - критерий Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Изменение вегетативного гомеостаза настолько типично для больных с первичным ПМК, что считается облигатным проявлением данной патологии. Большинство исследователей указывают на преобладание адренергических влияний [1, 4, 9], связывая данный тип расстройств как с повы-

**Таблица 2**

**Показатели временного анализа variability ритма сердца у практически здоровых и больных первичным ПМК (24-часовая запись)**

Показатели	Практически здоровые	Больные первичным ПМК
SDNN, мс	162,9±13,5	152,0±19,9
SDANN, мс	127,4±14,9	96,2±11,6
SDNNi, мс	60,5±5,5	83,4 ±7,8*
NN50	5436 (3484; 9327)	4810 (1226; 9345)*

\* – P<0,05.



Показатели спектрального анализа variability ритма сердца у практически здоровых и больных первичным ПМК (5-минутная запись)

Показатели	Практически здоровые	Больные первичным ПМК
Днем, стоя:		
TotP, мс <sup>2</sup>	12109±1454	10145±2421
LF, мс <sup>2</sup>	844±273	1515±167*
LF, n.u.	40,3±5,4	66,0±5,9*
HF, мс <sup>2</sup>	718±354	528±89
HF, n.u.	25,8±4,9	16,5±2,8
LF/HF	2,72 (1,5; 5,47)	4,18 (3,0; 6,94)*
Ночью, во сне:		
TotP, мс <sup>2</sup>	13170±1923	12053±3739
LF, мс <sup>2</sup>	659±253	1195±176
LF, n.u.	29,2±15,1	47,4±9,6
HF, мс <sup>2</sup>	1597±377	1441±427
HF, n.u.	42,5±18,6	30,2±5,3
LF/HF	3,46 (1,58; 7,49)	2,0 (1,1; 4,0)*

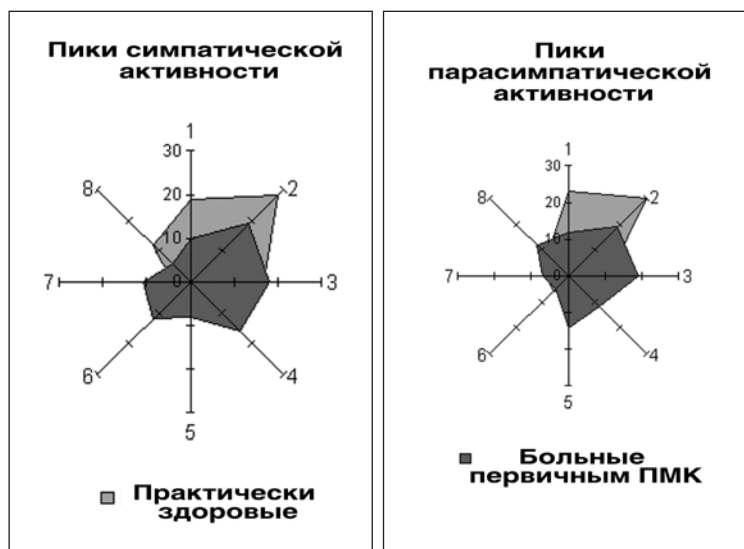
\* –  $P < 0,05$ .

Рис. 2. Суточные пики симпатической и парасимпатической активности у практически здоровых и больных первичным ПМК.

Периоды суток: 1 – 0:00–3:00, 2 – 3:00–6:00, 3 – 6:00–9:00, 4 – 9:00–12:00, 5 – 12:00–15:00, 6 – 15:00–18:00, 7 – 18:00–21:00, 8 – 21:00–24:00 часов.

шением чувствительности адренорецепторов к стимуляции, так и с увеличением их общего количества [6, 8, 10]. С другой стороны, имеются работы, демонстрирующие преобладание активности парасимпатической нервной системы у больных ПМК [1, 7, 10].

Состояние вегетативной нервной системы оценивалось нами с помощью «Вопросника для выявления признаков вегетативных изменений» и анализа variability сердечного ритма. Подобный подход позволил совместить оценку субъективной и объективной составляющей вегетативных расстройств.

Результаты изучения субъективных признаков вегетативных изменений с использованием «Вопросника ...» отражены в таблице 1. У больных первичным ПМК достоверно чаще встречались такие проявления вегетативной дисфункции, как онемение и похолодание

конечностей, их побледнение или покраснение, повышенная потливость, сердцебиение, перебои в работе сердца, чувство неудовлетворенности вдохом, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, мигрень.

В целом, вегетативно-сосудистая дистония по данным анкетирования была установлена у 54,3% здоровых лиц и 85,4% больных первичным ПМК ( $P < 0,01$ ). В структуре дистонии у последних преобладали выраженные формы (рис. 1). Показатели распределения степени вегетативных нарушений выглядели как 17 (11; 27) баллов у практически здоровых и 34 (20; 42,5) балла у больных первичным ПМК ( $P < 0,01$ ).

Одним из наиболее информативных методов оценки состояния тонуса вегетативной нервной системы является анализ variability ритма сердца. До сих пор относительно небольшое число работ посвящено изучению особенностей вегетативного гомеостаза у больных первичным ПМК посредством данного метода. При исследовании variability ритма сердца у больных ПМК отмечено увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [4, 5]. Сведения о тонусе парасимпатического отдела оказались не столь однозначными. Зафиксированы как повышенная, так и пониженная [4, 5, 11] вагусная активность. Наряду с нарушением исходного тонуса вегетатики, дисбаланс симпатического и парасимпатического ее отделов зарегистрирован и при проведении функциональных проб [4].

Исследование variability ритма сердца подтвердило выраженные изменения вегетативного гомеостаза у юношей с первичным ПМК. При интерпретации результатов мониторинга ЭКГ мы исходили из представлений о том, что показатели SDNN, SDANN и TotP характеризуют общую variability ритма сердца, SDNNi и LF – низкочастотные компоненты variability, обусловленные влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы, NN50 и HF – высокочастотные компоненты, отражающие вагусные влияния, а LF/HF и отчасти LF и HF, выраженные в n.u., отражают ваго-симпатический баланс [3, 14].

В сравнении с практически здоровыми у юношей

с первичным ПМК на фоне снижения показателей, характеризующих вариабельность ритма сердца в целом, отмечались достоверное увеличение суточной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (SDNNi) и более низкий тонус вагуса (NN50) (табл. 2).

Аналогичные данные были получены и при оценке вегетативного гомеостаза на коротких участках записи интервалов NN (табл. 3). В покое в положении стоя у больных первичным ПМК в сравнении с практически здоровыми отмечены достоверно более высокие показатели LF и LF/HF и снижение параметра HF, что свидетельствует о более значительном уровне активности симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне снижения тонуса парасимпатического звена вегетатики. Ночью во время сна зафиксировано снижение парасимпатических влияний на сердечный ритм и тенденция к симпатикотонии.

Интересно, что различия между практически здоровыми и юношами с первичным ПМК были отмечены и при изучении циркадных закономерностей симпатической и парасимпатической активности. На диаграммах, построенных на основании анализа абсолютных величин мощности LF и HF у данных категорий обследуемых в разное время суток, отчетливо заметно несовпадение пиков повышенной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (рис. 2). Если у практически здоровых юношей пики повышенной симпатической активности приходились на периоды 4:30-6:00 и 8:00-9:00 часов, то у больных первичным ПМК – на периоды 4:00-8:00, 10:00-12:00, 14:30-16:00 и 18:00-19:30 часов. Повышенная парасимпатическая активность у практически здоровых отмечалась в течение продолжительного периода времени с 0:30 до 7:00 часов, а у больных ПМК доминирование вагусной активности в ночное время наблюдалось всего лишь с 5:00 до 7:00 часов.

Таким образом, юноши с первичным ПМК отличаются от практически здоровых лиц не только характером и выраженностью вегетативных нарушений, но и разными циркадными биоритмами активности отделов вегетативной нервной системы. Приведенные данные подтверждают значительный вклад вегетативных расстройств в структуру основных клинических проявлений первичного ПМК. Синдром вегетативной дистонии в значительной мере определяет клиническую сущность ПМК и выводит ее далеко за рамки чисто клапанной аномалии.

#### Литература

1. Вейн, А.М. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана / А.М. Вейн, А.Д. Соловьева, А.В. Недоступ [и др.] // Кардиология. - 1995. - Т.35, № 2. - С. 55-58.
2. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / А.М.Вейн. - М., 2000. - 270 с.
3. Голухова, Е.З. Неинвазивная аритмология / Е.З. Голухова. - М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2002. - 148 с.
4. Мартынов, А.И. Результаты суточного мониторирования артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Тер. архив. - 2000. - Т. 72, № 4. - С. 34-40.
5. Bobkowski, W. Influence of autonomic nervous system on electrolyte abnormalities in children with mitral valve prolapse / W. Bobkowski, J. Zachwieja, A. Siwinska [et al.] // Pol. Merkuriusz. Lek. - 2003. - Vol. 14, № 81. - P. 220-223.
6. Boudoulas, H. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state / H. Boudoulas, C.F. Wooley // Postgrad. Med. - 1988. - Vol. 29 (Spec.). - P. 152-162.
7. Coghlan, H.C. Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary mitral valve prolapse: relationship to symptoms, mitral leaflet thickness, joint hypermobility and autonomic regulation / H.C. Coghlan, G. Natello // Magnes. Trace Elem. - 1991. - Vol. 10, N. 2-4. - P. 205-214.
8. Davies, A.O. Mitral valve prolapse with symptoms of beta-adrenergic hypersensitivity. Beta2-adrenergic receptor supercoupling with desensitization of isoproterenol exposure / A.O. Davies, A. Mares, J.L. Pool [et al.] // Amer. J. Med. - 1987. - Vol. 82, № 2. - P. 193-201.
9. Dursunoglu, D. Mitral valve prolapse syndrome: orthostatic hypotension and physiopathology of its clinical symptomathologies / D. Dursunoglu, H. Evrengul, E. Semiz // Anadolu Kardiyol. Derg. - 2003. - Vol. 3, № 1. - P. 60-64.
10. Gallo-Junior, L. Evaluation of the autonomic nervous system of the heart in male patients with mitral valve prolapse syndrome using respiratory sinus arrhythmia and dynamic exercise / L. Gallo-Junior, J. Morelo-Filho, B.C. Maciel [et al.] // Cardiologia. - 1989. - Vol. 76, № 6. - P. 433-441.
11. Han, L. Heart rate variability of children with mitral valve prolapse / L. Han, T.F. Ho, W.C. Yip [et al.] // J. Electrocardiol. - 2000. - Vol. 33, № 3. - P. 219-224.
12. Malliani, A. Power spectral analysis of heart rate variability: A tool to explore neural regulatory mechanisms / A. Malliani, F. Lombardi, M. Pagani // Br. Heart J. - 1994. - Vol. 71, № 1. - P. 1-2.
13. Schatz, I.J. Orthostatic hypotension, catecholamines, and alpha-adrenergic receptors in mitral valve prolapse / I.J. Schatz, S. Ramanathan, R. Villagomez [et al.] // West J. Med. - 1990. - Vol. 2, № 1. - P. 37-40.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, Physiologic interpretation, and clinical use // Circulation. - 1996. - Vol. 93, № 5. - P. 1043.

### СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ЮНОШЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.В. КЛЕМЕНОВ

У 48 юношей с документированным ПМК изучены характер и выраженность синдрома вегетативной дистонии. С этой целью использованы анкетирование по Вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений и анализ вариабельности сердечного ритма. Показан значительный вклад вегетативных расстройств в структуру основных клинических проявлений первичного ПМК в молодом возрасте. Установлено, что юноши с ПМК отличаются от практически здоровых сверстников преобладанием симпатической активности на фоне снижения парасимпатических влияний, а также разными циркадными биоритмами активности отделов вегетативной нервной системы.

**Ключевые слова:** синдром вегетативной дистонии, пролапс митрального клапана, юноши

### THE VEGETATIVE DYSTONIA SYNDROME IN YOUNG MEN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

KLEMENOV A.V.

Character and expressiveness of the vegetative dystonia syndrome are investigated in 48 young men with documentary mitral valve prolapse (MVP). With this purpose questioning on "Questionnaire for revealing of the vegetative changes signs" and the analysis of heart rhythm variability are used. The significant contribution of vegetative dysfunctions to structure of the basic clinical signs of primary MVP at young age is shown. It is established, that young men with MVP differ from practically healthy persons of the same age by prevalence of sympathetic activity on a background of decrease of parasympathic influences, and also by different circadian biorhythms of activity of vegetative nervous system parts.

**Key words:** the vegetative dystonia syndrome, mitral valve prolapse (MVP), the young men

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 612/.2+611.018.2+616-003.96-053.7

## ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ МОЛОДЫХ ЛИЦ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. Глотов, О.В. Плотникова, Е.А. Иванова, В.Г. Демченко  
Омская государственная медицинская академия

**Д**исплазия соединительной ткани (ДСТ) – состояние, при котором имеются различные по степени выраженности врожденные проявления с определенными клиническими висцеролокомоторными поражениями в эмбриональном или постнатальном периодах, прогрессивным течением и определенными функциональными нарушениями [6]. Согласно клинической классификации ДСТ, предложенной в 1994 году В.М. Яковлевым и Г.И. Нечаевой [8], выделяют диспластикозависимые изменения органов и систем и ассоциированные варианты патологии внутренних органов. Диспластикозависимые проявления выражаются в разнообразных локомоторных, висцеральных и кожных изменениях и связанных с ними функциональных расстройствах. Состояния, ассоциированные с ДСТ, составляют врожденные аномалии развития систем и органов, а также приобретенные заболевания.

Многие исследователи также выделяют дифференцированные и недифференцированные формы ДСТ. К дифференцированным вариантам относят наследственные коллагенопатии, характеризующиеся определенным типом наследования, отчетливо очерченной клинической картиной, а в ряде случаев – установленными и достаточно хорошо изученными генными или биохимическими дефектами. Недифференцированные формы ДСТ (НДСТ) – это генетически гетерогенная группа, которая чаще имеет аутосомно-доминантный тип наследования без четких клинико-генеалогических критериев, с различным набором количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов, обусловленных степенью выраженности структурно-функциональных нарушений твердой и рыхлой соединительной ткани и осложнениями, формирующимися в процессе онтогенеза [2, 3, 4, 8]. Фенотипические проявления НДСТ включают астеническое телосложение, гипермобильность суставов, нарушение осанки, деформации грудной клетки, грыжи, повышенную растяжимость кожи, аномалии зубного ряда и некоторые другие. Висцеральными проявлениями НДСТ

являются пролапсы клапанов, геморрагический синдром, спланхноптоз, вегетативные проявления, миопия. Клиническое течение ДСТ определяется как прогрессирующее, в возрасте 12-16 лет отмечается максимальная клиническая манифестация фенотипических и клинических признаков ДСТ [2, 4, 5, 6].

Значительная распространенность НДСТ в популяции, особенно среди лиц активного, трудоспособного возраста, ограниченность профессионального выбора, непригодность юношей к службе в армии, осложнения в течение беременности и в процессе родов, более длительные сроки временной нетрудоспособности по поводу интеркуррентных заболеваний, развитие тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации, внезапная смерть в молодом возрасте – все эти моменты наносят значительный материальный ущерб обществу, не говоря уже о тяжелом физическом и моральном ущербе конкретному пациенту и конкретной семье. Эти обстоятельства свидетельствуют о необходимости совершенствования системы клинического управления ДСТ [1, 2, 3, 5].

Одним из основных направлений клинического управления ДСТ является оптимизация воздействий, направленных на обеспечение эффективности и безопасности предоставляемой медицинской помощи. Однако до сих пор вопросы медицинской экспертизы профессиональной пригодности лиц с недифференцированной ДСТ разработаны крайне недостаточно [3, 5]. В связи с этим представляется актуальным изучение адаптационных возможностей кардиореспираторной системы и физической работоспособности (подготовленности) у молодых людей с фенотипическими признаками НДСТ, что определяет в перспективе решение медицинских проблем профессиональной пригодности, годности к военной службе.

**Материал и методы.** Проведено простое одномоментное обследование «случай-контроль» студентов высших учебных заведений г. Омска в возрасте 21-23 лет (средний возраст  $22,2 \pm 0,78$  лет), из них 78 мужчин и 102 женщины. Для решения поставленных задач сформированы две группы. Первая группа –

Результаты пробы Мартинеса у лиц с ДСТ и в контрольной группе (%)

Показатели		Мужчины с ДСТ	Мужчины без ДСТ	Женщины с ДСТ	Женщины без ДСТ
Пульс, реакция	хорошая	51,4	80,7**	37,6*1	60,1
	удовл.	48,6	19,3	62,4	31,43
	неудовл	-	-	-	9,47
САД, реакция	хорошая	21,43	30,4	50,0	42,85
	удовл.	78,57	69,6	45,83	51,42
	неудовл	-	-	4,17	5,73
ДАД, реакция	хорошая	42,85	30,0	20,8*1	37,4
	удовл.	-	-	37,5	62,6
	неудовл	57,15	70,0	41,7**	-

Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; 1 – статистически значимые различия с мужчинами той же группы.

лица молодого возраста ( $n=62$ ) с фенотипическими проявлениями недифференцированной ДСТ. Вторая группа (контрольная) – лица без признаков ДСТ ( $n=118$ ). Наиболее распространенными внешними признаками ДСТ у обследованных первой группы являлись нарушения осанки и сколиоз (у 56,25% женщин и 82,8% мужчин), гипермобильность суставов (у 73,9% женщин и 85,7% мужчин), диастаз прямых мышц живота (у 65,22% женщин и 50% мужчин), воронкообразная деформация грудной клетки 1 степени (у 34,78% женщин и 50% мужчин), астеническая форма грудной клетки (35,7%), гипотрофия мышц (у 21,74% женщин и 28,57% мужчин), расширение пупочного кольца (у 35% мужчин и 26,1% женщин), гипотония мышц – у 30,5% женщин и 21% мужчин. У 25,3% лиц с проявлениями ДСТ при эходоплеркардиографическом исследовании выявлялся пролапс митрального клапана. Указанные состояния расценены как проявления недифференцированной ДСТ.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование; динамометрия, исследование антропометрических показателей, измерение частоты пульса, артериального давления (АД), проведение функциональных проб; инструментальные (электрокардиография, доплерэхокардиография, ультразвуковые методы) исследования.

Оценка вегетативных показателей включала расчёт вегетативного индекса Кердо (ВИК) по общепринятой методике. Для оценки уровня функционирования системы кровообращения и определения адаптационного потенциала использовался индекс функциональных изменений (ИФИ), который определялся в условных единицах-баллах.

Для оценки вегетативного обеспечения использовали дозированные приседания (20 приседаний за 30 секунд) – проба Мартинеса с подсчетом частоты сердечных сокращений и замером АД до приседаний и после пробы через каждую минуту по 10 секунд до полного восстановления. Оценивались амплитуда изменений пульса и АД.

Показатель качества реакции (ПКР) определялся по формуле:

$ПКР = (ПД2 - ПД1) / (ЧСС2 - ЧСС1)$ , где ПД1 и ЧСС1 – пульсовое давление и пульс в покое, ПД2 и ЧСС2 – пульсовое давление и пульс после нагрузки. В норме  $ПКР < 1$ . Увеличение значения свидетельствует о неблагоприятной реакции на физическую нагрузку.

Также проводилась проба Штанге (оценивалось время задержки дыхания на вдохе, а также отношение частоты пульса после пробы к его исходной величине).

Физическая составляющая работоспособности

изучалась по статической и силовой выносливости мышц живота, кистевой динамометрии и исследованию статической выносливости сгибателей пальцев рук.

**Результаты исследования.** Из общего числа обследованных лиц основной группы 65% имели астеническую конституцию, в то время как в контрольной группе – только 24,38% ( $p < 0,01$ ). Средний рост мужчин с признаками ДСТ составлял  $180,06 \pm 8,4$  см, без ДСТ –  $177,55 \pm 3,7$  см. Масса тела мужчин с ДСТ –  $73,87 \pm 7,54$  кг, без ДСТ –  $82,55 \pm 10,24$  кг, данные различия статистически не значимы. Средний рост женщин с признаками ДСТ –  $168,0 \pm 7,3$  см, без ДСТ –  $165,59 \pm 7,5$  см. Масса тела женщин с ДСТ –  $58,43 \pm 8,67$  кг, без ДСТ –  $60,19 \pm 10,52$  кг, данные различия также статистически не значимы. Существенной разницы между уровнями систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), частотой пульса как у мужчин, так и женщин с ДСТ и контрольной группой не выявлено. Внутригрупповых различий по основным показателям, за исключением уровня САД, как в группе лиц с ДСТ, так и в контрольной группе не выявлено (САД у мужчин с ДСТ выше, чем у женщин с ДСТ –  $129,5 \pm 16,1$  мм рт. ст. и  $115,7 \pm 13,8$  мм рт. ст. соответственно,  $t = -2,947$ ,  $p = 0,005$ ; САД у мужчин контрольной группы также выше, чем у женщин –  $125,5 \pm 12,34$  и  $113,97 \pm 10,5$  мм рт. ст. соответственно,  $t = 2,805$ ,  $p < 0,005$ ).

При анализе показателей ВИК выявлено, что у мужчин обеих групп преобладал парасимпатический тонус (у 57,14% мужчин с ДСТ, 61,5% мужчин контрольной группы), проявления эйтонии не регистрировались. При анализе структуры ВИК у женщин выявлено, что у лиц с ДСТ и в контрольной группе преобладал симпатический тонус (75,5% и 54,28% соответственно), проявления эйтонии регистрировались у 2,85% обследованных женщин контрольной группы. У женщин с ДСТ по сравнению с контрольной группой симпатикотония регистрировалась чаще, ( $\chi^2 = 8,735$ ,  $p = 0,003$ ), эйтония не выявлялась. Отмечались статистически значимые различия в структуре показателей ВИК между женщинами и мужчинами опытной группы – у женщин чаще встречалась симпатикотония ( $\chi^2 = 21,089$ ;  $p < 0,001$ ).

Результаты анализа ИФИ свидетельствуют о наличии удовлетворительной адаптации сердечно-сосудистой системы практически у всех женщин как в испытуемой, так и в контрольной группе. Среднее значение ИФИ в первой группе составляет 2,09; в контрольной – 2,08. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

У мужчин, несмотря на удовлетворительные по-



Результаты исследования статической и силовой выносливости мышц живота у лиц с ДСТ и в контрольной группе

Показатели	Мужчины с ДСТ	Мужчины без ДСТ	Женщины с ДСТ	Женщины без ДСТ
Статическая выносливость мышц живота, секунды	25,0±7,87	40,72±6,7**	21,78±2,83	30,04±4,93** <sup>1</sup>
Количество жимов пресса за 1 мин (силовая выносливость мышц живота)	28,78±7,8	35,67±5,52*	25,78±6,95	26,36±6,7 <sup>1</sup>

Примечание. \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,005$ ; 1 – статистически значимые различия с мужчинами той же группы.

казатели адаптации сердечно-сосудистой системы в целом, по группам прослеживается напряжение механизмов адаптации - в группе мужчин с ДСТ у 21,3% лиц, в контрольной группе - у 30% обследованных. Среднее значение ИФИ в опытной группе - 2,36, в контрольной - 2,38.

При исследовании кардиореспираторного резерва (проба Штанге) установлено, что средняя длительность задержки дыхания на вдохе у мужчин с ДСТ меньше, чем в контрольной группе и составляет 49,62±3,02 с (70,6±1,58 с. в контрольной группе,  $t = -3,262$ ,  $p = 0,004$ ). Данные значения соответствуют возрастным нормативам у лиц контрольной группы и ниже нормы у мужчин с ДСТ. У 14,28 % мужчин с ДСТ и 10,9% мужчин контрольной группы выявлялась неблагоприятная реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксию в виде увеличения отношения частоты пульса после окончания пробы к исходной частоте пульса, которая в норме не должна превышать 1,2. Таким образом, у мужчин с ДСТ выявляются сниженные показатели кардиореспираторного резерва.

Средняя продолжительность задержки дыхания у женщин составляет 36,78±5,8 с. у лиц с ДСТ и 40,69±5,31 с. у лиц контрольной группы ( $t = -3,197$ ,  $p = 0,002$ ). Данные значения не соответствуют возрастным нормативам как у женщин с ДСТ, так и в контроле. Отмечаются статистически значимые половые различия внутри опытной и контрольной групп ( $t = -3,276$ ,  $p < 0,05$ , для контрольной группы и  $t = 8,914$ ,  $p < 0,005$  для группы лиц с ДСТ). У 11,76% женщин контрольной группы выявлялась неблагоприятная реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Интересно, что при большем снижении кардиореспираторного резерва у женщин с ДСТ в этой группе не выявлено неблагоприятной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию.

При анализе показателя качества реакции (ПКР), служащего для оценки степени тренированности сердечно-сосудистой системы к выполнению физической нагрузки, у 57,14% мужчин с ДСТ и 20,1% мужчин контрольной группы выявлена неблагоприятная реакция на нагрузку, данные различия являются статистически значимыми ( $\chi^2 = 27,368$ ,  $p < 0,001$ ). Существенных различий между женскими группами выявлено не было - у 37,5% женщин с ДСТ и 40% женщин контрольной группы отмечалась детренированность сердечно-сосудистой системы. Низкая степень тренированности отмечалась чаще у мужчин с ДСТ, чем среди женщин этой же группы ( $\chi^2 = 7,246$ ,  $p < 0,01$ ). Интересно, что в контрольной группе неблагоприятная реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку встречалась у мужчин реже, чем у женщин ( $\chi^2 = 8,595$ ,  $p < 0,005$ ).

При анализе результатов пробы Мартинеса (табл. 1) существенной разницы в показателях реакции САД и ДАД между группами не выявлено. Хорошая и удовлетворительная реакция АД на нагрузку отме-

чалась у большинства обследованных мужчин как с ДСТ, так и в контрольной группе. Должные показатели динамики частоты пульса (учащение на 25-30%) отмечались реже, чем у мужчин из контрольной группы ( $\chi^2 = 18,484$ ,  $p < 0,001$ ). Аналогичные изменения отмечаются и при сравнении показателей гемодинамики в группах женщин (табл. 1). Адекватная реакция ДАД (снижение показателей ДАД на 5-10 мм рт.ст.) выявлялась реже, чем в контрольной группе ( $\chi^2 = 5,464$ ,  $p < 0,05$ ), а неудовлетворительная реакция (прирост показателя или отсутствие динамики), наоборот, чаще ( $\chi^2 = 45,841$ ,  $p < 0,001$ ).

В то же время у мужчин с дисплазией соединительной ткани адекватные изменения частоты пульса и ДАД отмечались чаще, чем у женщин-диспластиков ( $\chi^2 = 9,269$ ,  $p < 0,005$ ,  $\chi^2 = 17,120$ ,  $p < 0,005$  соответственно). В контрольной группе статистически значимых различий не выявлено.

Абсолютные значения кистевой динамометрии в исследуемых группах мужчин в среднем соответствуют норме, но при этом мужчины, имеющие проявления костно-мышечной дисплазии, показывали более низкие значения по сравнению с контрольной группой - 43,0±6,8 кгс и 57,8±5,3 кгс соответственно ( $t = -3,936$ ,  $p < 0,005$ ).

Значения относительных показателей силы мышц кистей в обеих группах мужчин были ниже нормативных показателей (в среднем 59,0±10,2% в группе мужчин-диспластиков и 60,0±12,1% у мужчин контрольной группы при норме 70-75%).

Абсолютные показатели кистевой динамометрии у женщин в обеих группах ниже нормативных, однако статистически значимых различий между группами не выявлено (26,5±6,8 кгс у женщин с дисплазией соединительной ткани; 29,41±3,38 кгс в контрольной группе). Не выявлено существенных различий и при анализе относительных показателей силы мышц кистей. Они также снижены по сравнению с нормой (42,48±6,8% у женщин с ДСТ, 46,33±7,5% в контрольной группе).

Во всех исследуемых группах за исключением мужчин контрольной группы отмечаются низкие показатели выносливости мышц живота, более выраженные среди лиц с дисплазией соединительной ткани ( $t = -5,121$ ,  $p < 0,005$ ,  $t = 7,402$ ,  $p < 0,005$ , для мужчин и женщин соответственно) (табл. 2).

Показатели силовой выносливости в исследуемых группах соответствуют среднему уровню за исключением мужчин контрольной группы, показавших силовую выносливость мышц брюшного пресса на уровне выше среднего. Как и в предыдущем случае, отмечались статистически значимые отличия между исследуемыми группами ( $t = -2,394$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, выявление у лиц молодого возраста с локомоторно-висцеральными проявлениями НДСТ морфо-функциональных особенностей организма, которые выражаются в неблагоприятной

реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию, неудовлетворительных показателях гемодинамики, низких показателях силовой и статической выносливости, позволит медицинским работникам при решении вопросов профессиональной ориентации и определения профессиональной пригодности своевременно выделять группы лиц повышенного риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. Такой подход будет способствовать своевременному выявлению факторов, способствующих формированию ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности при НДСТ. Большинство из них являются управляемыми, своевременное проведение мероприятий по улучшению условий труда на рабочих местах, а также оздоровительных и реабилитационных мероприятий пациентам с НДСТ может значительно снизить показатели первичной инвалидности, связанные с диспластикозависимой и ассоциированной с ДСТ патологией внутренних органов и систем.

#### Выводы

1. У большинства обследованных лиц молодого возраста с НДСТ выявляется удовлетворительная адаптация сердечно-сосудистой системы по результатам исследования ИФИ, в то же время отмечается неблагоприятная реакция сердечно-сосудистой системы на гипоксию как среди лиц с НДСТ, так и в контрольной группе.

2. В группе лиц с НДСТ чаще, чем в контроле, отмечались неудовлетворительные показатели гемодинамики в ответ на пробу с дозированной физической нагрузкой и низкие показатели качества реакции, свидетельствующие о недостаточной адаптации сердечно-сосудистой системы.

3. Показатели кистевой динамометрии, статической и силовой выносливости мышц живота ниже в группах лиц с ДСТ, что обусловлено наличием таких признаков костно-мышечной дисплазии, как гипотрофия и гипотония скелетной мускулатуры, диастаз прямых мышц живота, что необходимо учитывать при проведении экспертизы профессиональной пригодности.

#### ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ МОЛОДЫХ ЛИЦ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. ГЛОТОВ, О.В. ПЛОТНИКОВА,  
Е.А. ИВАНОВА, В.Г. ДЕМЧЕНКО

Значительная распространенность НДСТ в популяции, особенно среди лиц активного, трудоспособного возраста обуславливает актуальность изучения адаптационных возможностей кардиореспираторной системы и физической работоспособности (подготовленности) у молодых людей с фенотипическими признаками НДСТ. Изучались показатели адаптации сердечно-сосудистой системы, вегетативное обеспечение, физическая работоспособность. У лиц молодого возраста с локомоторно-висцеральными проявлениями НДСТ выявлены морфо-функциональные особенности организма, которые выражаются в неблагоприятной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию, неудовлетворительных показателях гемодинамики, низких показателях силовой и статической выносливости, что определяет решение медицинских проблем профессиональной пригодности, годности к военной службе.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, физическая работоспособность, адаптационные возможности

#### Литература

1. Глотов, А.В. Оптимизация клинического управления дисплазией соединительной ткани у детей на этапе восстановительного лечения в условиях местного санатория / А.В. Глотов, С.В. Добрых, С.В. Алексеева, Р.А. Фирстова, В.П. Вилков // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. Материалы Международного конгресса «Здравница -2006». – Сочи – Москва, 2006. – С. 83.
2. Егорова, Л.В. Клинико-генеалогические особенности пролапса митрального клапана при дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Егорова. – Омск, 1999. – 20 с.
3. Земцовский, Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 96 с.
4. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация / Т.И. Кадурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 270 с.
5. Клеменов, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения / А.В. Клеменов // Москва, 2005. – 136 с.
6. Яковлев, В.М. Терминология, определение с позиции клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, А.В. Глотов // Тез. регионального симпозиума «Врожденная дисплазия соединительной ткани». – Омск, 1990. – С. 1-3.
7. Яковлев, В.М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Ю.Б. Белан. – Омск: Изд-во «Агентство курьер», 2001. – 160 с.
8. Яковлев, В.М. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Омск.: ОГМА, 1994. – 217 с.

#### PHYSICAL WORK ABILITY AND ADAPTABLE OPPORTUNITIES OF CARDIO RESPIRATORY SYSTEM OF YOUNG PERSONS WITH THE NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

GLOTOV A.V., PLOTNIKOVA O.V.,  
IVANOVA E.A., DEMCHENKO V.G.

Significant prevalence of nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD) in a population, especially among persons of active, able-bodied age causes an urgency of studying of adaptable opportunities of cardio respiratory system and physical work ability (readiness) in young people with phenotypical signs of NCTD. Parameters of adaptation of cardiovascular system, vegetative supplying, and physical work ability were studied. In young persons with locomotors-visceral signs of NCTD morpho-functional features of an organism which are expressed in adverse reaction of cardiovascular system to hypoxia, in unsatisfactory haemodynamics parameters, low parameters of power and static endurance that determines the decision of medical problems of professional suitability, the validity to military service are revealed.

**Key words:** nondifferentiated connective tissue dysplasia, physical work ability, adaptable opportunities

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616–007.17.71

## КОСТНЫЕ ДИСПЛАЗИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОНТОГЕНЕЗА

Е.Г. Бакулина, В.В. Ежова, А.А. Воинцева, Н.Ю. Котельникова  
Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр

**К** настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе опубликованы единичные работы, посвященные пренатальной и постнатальной диагностике костной соединительнотканной дисплазии [3]. В связи с этим возникает ряд вопросов, которые необходимо рассмотреть в диагностическом ракурсе.

Соединительнотканые скелетные дисплазии представляют собой гетерогенную группу наследственных нарушений развития костей скелета человека, в основе которых лежат генетические отклонения эмбриогенеза - производных мезодермального листка, приводящих к различным изменениям формообразования и плотности костной ткани, диспластическим нарушениям функций, клинически

проявляющимся полиморфизмом фенотипов, синдромов и малыми аномалиями развития (МАР).

Фундаментальной проблемой классификации костных дисплазий является то обстоятельство, что генетическая детерминированность и патогенез этих заболеваний в значительной степени остаются неизвестными.

Вопросы унификации ранней пренатальной диагностики скелетных дисплазий находятся на уровне предложений и разработок ультразвуковых подходов верификации соединительнотканых аномалий развития опорно-двигательной системы плода. Наиболее приемлемым вариантом для практической деятельности является алгоритм этапного изучения скелета плода, который позволяет, используя принцип Бонэ «сверху вниз», решать диагностические задачи постнатального периода верификации костных соединительнотканых дисплазий, соблюдая принцип преемственности и последовательности. Предлагаются различные алгоритмы проведения пренатальной эхографии с целью улучшения диагностики скелетных дисплазий [1].

Ретроспективный анализ зарубежных и отечественных алгоритмов пренатальной диагностики скелетных дисплазий и собственный опыт позволили разработать модель диагностического процесса и системной оценки аномалий развития костной ткани у плода.

Первый этап исследований – клинко-биохимический: оценка психосоматического статуса родителей, семейной родословной; биохимические и инструментальные исследования на выявление соединительнотканых дисплазий.

Второй этап исследований – генетический (по показаниям).

Третий этап исследований – ультразвуковое исследование плода в двух- или трехмерном режиме сканирования.

Цель исследования. Оценка в открытом контролируемом комплексном исследовании возможностей клинко-генеалогической и ультразвуковой оценки в двухмерном и трехмерном режимах сканирования аномалий развития плодов, родители которых имели подтвержденную клиническими, генетическими и лабораторными методами недифференцированную соединительнотканую костную дисплазию.

**Материал и методы.** В данное обследование были включены 105 беременных женщин с призна-

**Таблица 1**

**Основные аномалии развития плода (по данным ультразвукового исследования), обнаруженные у беременных женщин с висцеральными соединительноткаными дисплазиями (26).**

УЗ изменения	Количество
Фотометрические показатели менее 5-го процентиля для исследуемого срока беременности	2
Кардиомегалия	1
Деформация грудной клетки	1
Гипотелоризм	1
Укорочение бедренных и/или плечевых костей	3
Дефект мягких тканей верхней губы и твердого неба	1
Укорочение костной части спинки носа	3
Особенности профиля	1
Кисты сосудистых сплетений	3
Гиперэхогенное включение в левом и/или правом желудочках сердца плода	6
Деформации кистей, стоп	2
Множественные врожденные пороки развития плода	1
Маловодие	1

Таблица 2

**Основные аномалии развития плода (по данным трехмерной эхографии), выявленные у беременных женщин с соединительнотканной костной дисплазией (23)**

УЗ изменения	Количество
Фетометрические показатели менее 5-го перцентиля для исследуемого срока беременности	1
Укорочение костной части спинки носа	2
Особенности профиля	1
Вентрикуломегалия	1
Утолщение шейно-воротникового пространства	1
Гиперэхогенное включение в левом и/или правом желудочках сердца плода	4
Дефект мягких тканей верхней губы и твердого неба	1
Макросомия	2
Врожденный порок сердца	2
Укорочение конечностей	1
Деформации кистей, стоп	2
Омфалоцеле	1
Многоводие	4

ками недифференцированной дисплазии соединительной ткани в возрасте от 18 до 42 лет. С костно-висцеральной дисплазией соединительной ткани было обследовано 38 беременных женщин, с костной дисплазией соединительной ткани – 48, с висцеральной – 19.

Последовательность изучения скелета плода при ультразвуковом сканировании была следующей:

- 1) изучение мозгового и лицевого черепа;
- 2) оценка состояния позвоночника;
- 3) оценка состояния грудной клетки;
- 4) визуализация конечностей (измерение трубчатых костей, определение вида изменения костей конечностей);
- 5) исследование кистей, пальцев рук, их количества и формы;
- 6) исследование костей стоп, пальцев ног, их количества и формы;
- 7) изучение двигательной активности и подвижности суставов конечностей;
- 8) исследование внутренних органов плода;
- 9) оценка околоплодных вод и плаценты.

**Результаты и обсуждение.** При эхографическом исследовании плода изменения в развитии были выявлены в 51 наблюдении.

Пренатальная верификация наследственных аномалий развития плода использует системный принцип диагностики, который характеризует динамический

процесс, обусловленный дефектными генетическими детерминантами, формирующими морфологические и функциональные изменения в клетках, органах и тканях организма плода. Логика врачебного мышления в постановке первичного диагноза и последующей дифференциальной диагностики основывается на учете ассоциативных отношений симптомов. Ассоциации могут быть следующие:

- 1) структурного типа – по смежности в пространстве (симметричные и асимметричные);
- 2) каузального или причинно-следственного характера – по смежности во времени;
- 3) по сходству, что соответствует понятию «толерантности»;
- 4) по контрасту – альтернативные или признаки – отрицания».

В основе формирования последовательности диагностического процесса лежит его логико-структурная организация, способствующая в максимальном приближении верификации изменений пренатального развития плода в целом и дифференцированной оценке его составляющих – органов, тканей и систем. В настоящее время единственным классом аномалий развития и патологии, для верификации которых используются базовый системный эволюционно обусловленный принцип диагностики, являются генетические заболевания. Мы руководствовались данными положениями и использовали основные принципы и

Таблица 3

**Основные аномалии развития плода (по данным ультразвукового исследования), обнаруженные у беременных женщин с костно-висцеральными соединительнотканными дисплазиями (20)**

УЗ изменения	Количество
Фетометрические показатели менее 5-го перцентиля для исследуемого срока беременности	2
Деформации кистей, стоп	2
Изменение формы черепа	2
Деформация грудной клетки	1
Пиелоктазия	2
Укорочение костной части спинки носа	1
Гиперэхогенное включение в левом и/или правом желудочках сердца плода	8
Множественные врожденные пороки развития плода	1
Маловодие	1



последовательность комплексного диагностического процесса в системной оценке соединительнотканной костной дисплазии. Данные аномалии развития плода у беременных женщин представлены в таблицах.

Визуализация костных аномалий скелета плода проводилась по логико-структурной схеме. В качестве примера приводим первый этап обследования – эхография черепа плода.

Оценивается форма, размеры черепа, рассчитывается цефалический индекс по формуле: бипариетальный размер головки / лобно-затылочный размер х 100%.

В норме цефалический индекс колеблется от 71 до 87%.

Значения цефалического индекса более 87% расцениваются как брахицефалия, индекс менее 71% – долихоцефалия. Брахицефалическая форма головки плода может наблюдаться при скелетных дисплазиях, крупном плоде, гидроцефалии. Долихоцефалическая форма головки, по нашим наблюдениям, часто встречается при тазовом предлежании плода, а также при хромосомных абберациях. При синдроме Эдвардса (трисомия по 18 паре хромосом) у плода можно наблюдать череп в форме клубники. Spina bifida, энцефалоцеле часто сочетаются с лимонообразной формой головки плода, которая в 0,66-1,3% случаев может встречаться в норме.

При танатоформной дисплазии визуализируется увеличенная голова (макроцефалия) в сочетании с формой трилистника или башенным черепом. Микроцефалия – уменьшение размеров головки по отношению к сроку беременности или длине бедренной кости на 3 недели и более, может встречаться при многих хромосомных и не хромосомных синдромах. Акрания (анэнцефалия, экзэнцефалия) – отсутствие костей свода черепа и ткани головного мозга является одним из частых пороков центральной нервной системы.

При ультразвуковом исследовании оценивается экзогенность костей свода черепа. Признаками деминерализации может служить необычно отчетливая визуализация серпа мозговой оболочки. Снижение минерализации костей свода черепа наблюдается при гипофосфатазии, несовершенном остеогенезе тип II, ахондрогенезе тип I A, тип I B.

Оценка состояния лицевых структур включает изучение профиля глазниц и носогубного треугольника. Профиль плода оценивается в срединной сагиттальной плоскости. Осматривается нос, лоб, челюсти.

Особое внимание уделяется исключению «сглаженного» профиля, седловидного носа, выступающего лба, гипоплазии нижней челюсти, укорочению костей носа, которые могут наблюдаться при скелет-

ных дисплазиях и хромосомных аномалиях. «Сглаженный» профиль устанавливается при отсутствии обычного изображения выступающих лицевых структур. Микрогения представляет собой аномалию лица, которая характеризуется гипоплазией нижней челюсти. В случаях микрогении при ультразвуковом исследовании профиля плода обнаруживается маленький скошенный подбородок нередко в сочетании с выступающей верхней губой.

Оценка костей носа осуществляется при сагиттальном сканировании головы плода без учета угла инсонации. Для диагностики гипоплазии костей носа мы пользуемся нормограммами Н.В. Потаповой и М.В. Медведева [2]. Гипоплазией костей носа считаем при численных значениях менее 5 перцентилей для конкретного срока беременности.

Следующим объектом изучения является носогубный треугольник. Для этого используем фронтальную плоскость сканирования, которая проходит под углом через крылья носа, верхнюю губу и переднюю часть неба. Эта плоскость позволяет исключить расщелины лица.

При оценке органов зрения плода исключаются аномалии количества, размеров, определяется расстояние между глазницами. Анофтальмия, микрофтальмия, циклопия достаточно легко диагностируются во II триместре беременности. Для оценки глазниц плода используются аксиальные и фронтальные плоскости сканирования. Уменьшение интраорбитального размера менее 5 перцентилей для исследуемого срока беременности оценивается как гипотелоризм, увеличение более 95 перцентилей – гипертелоризм.

**Заключение.** В настоящее время имеются реальные возможности решения вопроса пренатальной диагностики костных дисплазий скелета плода. Комплексное клинико-генеалогическое, двухмерное и, особенно, трехмерное эхографическое исследование дает возможность в условиях Центра планирования семьи и репродукции своевременно диагностировать костные дисплазии скелета плода.

#### Литература

1. Веропотвелян, Н.П. Пренатальная кластерная дифференциально-диагностическая оценка эхографических признаков синдромов диспропорциональных системных скелетных дисплазий у плода / Н.П. Веропотвелян // Сб. научн. тр. Эхография в перинатологии и гинекологии. - Кривой Рог, 1993. - С. 273-280.
2. Медведев, М.В. Пренатальная эхография / М.В. Медведев. – М.: Реальное время, 2005. – С. 216-254.
3. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия костной ткани / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.Г. Бакулина. – Томск. – STT, 2004. – 104 с.

**КОСТНЫЕ ДИСПЛАЗИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОНТОГЕНЕЗА**

**Е.Г. БАКУЛИНА, В.В. ЕЖОВА,  
А.А. ВОИНЦЕВА, Н.Ю. КОТЕЛЬНИКОВА**

Ретроспективный анализ зарубежных и отечественных алгоритмов пренатальной диагностики скелетных дисплазий и собственный опыт позволили разработать модель диагностического процесса и системной оценки аномалий развития костной ткани у плода. В обследование были включены 105 беременных женщин с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани в возрасте от 18 до 42 лет. Все беременные были разделены на группы с висцеральными, костно-висцеральными и костными соединительнотканными дисплазиями. При эхографическом исследовании плода изменения в развитии были выявлены в 51 наблюдении. Комплексное клинико-генеалогическое, двухмерное и, особенно, трехмерное эхографическое исследование беременности дает возможность своевременно диагностировать костные дисплазии скелета плода.

**Ключевые слова:** пренатальная диагностика, трехмерная эхография плода, костная соединительнотканная дисплазия

**OSTEODYSPLASIAS: DIAGNOSTIC ASPECTS OF PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS**

**BAKULINA E.G., YEZHOVA V.V.,  
VOINTSEVA A.A., KOTELNIKOVA N.YU.**

The retrospective analysis of foreign and domestic algorithms of prenatal diagnostics of skeletal dysplasias and our own experience have allowed to develop the model of diagnostic process and a system estimation of anomalies of foetus bone tissues development. 105 pregnant women have been included in examination with signs of nondifferentiated dysplasia of connective tissue at the age of 18 - 42. All pregnant women have been divided into groups with visceral, osteovisceral and bone connective tissue dysplasias. At echography research of a foetus, the development changes have been revealed in 51 supervisions. Complex clinical-genealogic, two-dimensional and, especially, three-dimensional echography research of pregnancy enables to diagnose osteodysplasias of skeleton of a foetus in due time.

**Key words:** prenatal diagnostics, three-dimensional echography of a foetus, bone connective tissue dysplasia

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616.718:362.147:616-053.2/.5

## СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

И.В. Доронин, С.В. Минаев, В.Ф. Доронин  
Ставропольская государственная медицинская академия

**В**арикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК) – распространенное заболевание, которым в настоящее время страдает пятая часть взрослого населения России.

Согласно статистикам прошлых лет, у 55% обследованных, включая детей, заболевание начинает проявлять себя между 20 – 30 годами жизни [4], а у 11% регистрируется в возрасте до 20 лет [6]. Немногочисленные современные статистические данные указывают на возможность выявления первых признаков ВРВНК у детей 10-12 лет [14]. Ведущая роль в развитии ВРВНК отводится генетической предрасположенности, проявляемой диспластическими процессами в соединительнотканых структурах венозной стенки, включая клапанный аппарат. Если ВРВНК имеют оба родителя, то оно возникает у 90% их потомков; если один, то у 25% потомков мужского и 60% женского пола [11]. О диспластической природе болезни может свидетельствовать довольно частое сочетание варикозного расширения вен с другими клинически значимыми проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ), такими как малые аномалии сердца, воронкообразная деформация грудной клетки, гипермобильность суставов, плоскостопие и пр. [5, 9]. Дисплазия стромальных элементов венозной стенки и её клапанных структур с возрастом может завершиться прогрессирующей дилатацией сосуда и стойкими нарушениями кровотока. Определенное значение в развитии ВРВНК помимо наследственной предрасположенности принадлежит гормональным и физическим воздействиям на венозную стенку в различные периоды жизни: беременность, прием эстрогенов, длительные статические нагрузки, особенности профессиональной деятельности и др. [1, 7]. Согласно одной из наиболее распространенных на сегодняшний день теорий патогенеза ВРВНК, основная роль отводится нарушению эластических свойств сосудистой стенки и клапанной недостаточности различных отделов вен нижних конечностей [1]. Нарушения эластических свойств венозной стенки происходит за счет дисбаланса между различными типами коллагена (преобладания коллагена I типа вместо III типа у здоровых), в результате чего снижается резистентность к повышению давления в сосудах нижних конечностей в ортостазе [12, 13]. Факторами, способствующими развитию прогрессирующего расширения вен в юношеском

возрасте, могут быть нестабильность артериального давления (гипер- или гипотензия) и снижение сократительной способности миокарда с депонированием крови в венах нижних конечностей, нередко наблюдаемые у лиц с малыми аномалиями сердца [2, 10]. Имеются указания на то, что клапанная недостаточность, снижение эластичности венозной стенки, трофические изменения тканей усугубляются за счет воспаления и активации лейкоцитов [15]. Согласно нашим наблюдениям, у детей до 12 лет с явными признаками ДСТ, варикозное расширение вен наблюдается редко, что, по-видимому, связано с компенсацией периферического кровообращения при отсутствии продолжительных статических нагрузок и других провоцирующих факторов. Исключение составляют мальформации глубоких и поверхностных вен (врожденные аневризмы, гемангиомы, синдром Клиппель-Тренонне, синдром Паркса-Вебера), диагностика которых, как правило, не представляет особых трудностей ввиду четкой клинической характеристики [3]. У большинства детей с такими пороками первые симптомы заболевания обнаруживаются при рождении или в первые годы жизни [3].

Согласно результатам проспективного исследования (табл.), посвященного изучению доклинических и ранних стадий формирования ВРВНК, проведенного у 740 детей в возрасте 10–12 лет, рефлюкс в большой подкожной вене (БПВ) зарегистрирован у 12,4%, расширение ретикулярных вен у 10,7% обследованных. К 14–16 годам у 0,8–1,6% обследованных появлялись признаки варикозного расширения вен, которые с возрастом прогрессировали, причем преобладало поражение притоков и перфорантных вен [14].

Учитывая, что в этиологии и патогенезе ВРВНК ведущая роль отводится ДСТ, ряд признаков которой при целенаправленном исследовании можно определить уже в детском возрасте, диагностику и лечение начальных форм заболевания можно считать актуальной проблемой педиатрии и детской хирургии.

Цель исследования – разработка программы скринингового обследования детей школьного возраста (10-18 лет) для выявления наиболее ранних признаков ВРВНК.

Предпосылкой для создания скрининговой программы послужили результаты обследования 120 детей в возрасте 10–14 лет с клинически значимыми

**Результаты проспективного эпидемиологического исследования:  
развитие варикозного расширения вен в течение двух десятилетий  
(I – IV Богемские исследования)**

	I Богемское исследование (1982-1983), 10-12 лет n=740	II Богемское исследование (1986-1987), 14-16 лет n=518	III Богемское исследование (1990-1991), 18-20 лет n=459	IV Богемское исследование (2001-2002), 29-31 год n=136
Рефлюкс в БПВ*	12,4%	10,4%	13,5%	20,6%
Рефлюкс в малой подкожной вене	0,1%	1,9%	6,3%	5,9%
Варикозное расширение БПВ	0	1,6%	2,0%	11,0%
Варикозное расширение малой подкожной вены	0	0,2%	1,3%	1,5%
Варикозное расширение притоков	0	0,8%	5,0%	17,7%
Несостоятельность перфорантных вен	0	0,8	5,2%	25,7%
Расширение ретикулярных вен	10,7%	30,3%	35,5%	74,3%
Телеангиэктазии	0	3,7%	12,9%	50,4%

\* *большая подкожная вена бедра.*

проявлениями ДСТ (воронкообразная деформация грудной клетки, гипермобильность суставов, плоскостопие, гемангиомы различных локализаций, врожденные грыжи передней брюшной стенки, варикоцеле), находящихся на лечении в хирургических отделениях Детской краевой клинической больницы г. Ставрополя. У 70% из этих детей родители имели различную степень ВРВНК. У 9% обследованных обнаружены ранние признаки локального расширения внутрикожных (ретикулярных) и подкожных вен бедра и голени. В последней группе нами отмечено сочетание локальных ангиоэктазий с варикоцеле, гипермобильностью суставов, плоскостопием и гемангиомами.

Программа обследования включает два последовательных этапа. На первом этапе, при проведении профилактических осмотров в поликлиниках и детских образовательных учреждениях, у ребенка и его родителей регистрируются имеющиеся внешние признаки ДСТ и стигмы дизэмбриогенеза, а также видимые сосудистые мальформации (ангиомы, телеангиэктазии, расширенные ретикулярные вены, лимфедема). Полученные данные анкетирования и осмотра заносим в скрининговую карту обследования. В основу регистрационной карты положена видоизмененная таблица стигм дизэмбриогенеза и признаков ДСТ, наиболее часто выявляемых при внешнем осмотре пациентов с «малыми аномалиями сердца» [8]. На втором этапе при наличии одной видимой сосудистой аномалии или 6 и более стигм дизэмбриогенеза по скрининговой карте, ребенку в амбулаторных условиях проводятся ультразвуковое доплерографическое исследование и ультразвуковое дуплексное ангиосканирование нижних конечностей. С помощью этих методов в физиологических условиях достоверно определяются невидимые на глаз анатомические изменения венозного русла, рассчитываются индексы эластичности и гипоплазии, оценивается состояние клапанного аппарата глубоких, поверхностных и перфорантных вен. Указанные методы исследования помогают выявить локализацию и выраженность вертикального и горизонтального венозного рефлюкса – наиболее раннего проявления венозной недостаточности и формирующегося ВРВНК.

Использование предлагаемой скрининговой программы позволяет улучшить диагностические и прогностические показатели благодаря обнаружению признаков варикозного расширения вен нижних конечностей в детском возрасте.

## Литература

1. Баранов, Г.А. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики хронической венозной недостаточности / Г.А. Баранов, П.Г. Дунаев. - Ярославль: «Формат-принт», 2003. - 143 с.
2. Воскресенская, С.Е. Клиническая оценка диагностических критериев и эффективности восстановительного лечения артериальной гипертензии при дисплазии соединительной ткани / С.Е. Воскресенская // Консилиум. - 2000. - № 1(11). - С. 24-25.
3. Исаков, Ю.Ф. Врожденные пороки периферических сосудов у детей / Ю.Ф. Исаков, Ю.А. Тихонов. - М.: «Медицина», 1974. - 232 с.
4. Костромов, И.А. Некоторые статистические данные о варикозном расширении вен нижних конечностей / И.А. Костромов // Вестник хирургии. - 1948. - № 6. - С. 26.
5. Фомина, И.Г. Клинико-генетические аспекты синдрома преждевременного возбуждения желудочков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.Г. Фомина - М., 1991. - 45 с.
6. Червяков, И.В. Варикозное расширение вен по материалу обследования работников сельского хозяйства / И.В. Червяков // Вестник хирургии. - 1958. - № 8. - С. 69.
7. Яблоков, Е.Г. Хроническая венозная недостаточность / Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев. - М.: Берег, 1999. - 127 с.
8. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. - Ставрополь. Изд.: СтГМА, 2005. - 248 с.
9. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. - Омск, 1994. - 217 с.
10. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Готов, А.В. Ягода. - Ставрополь, 2005. - 234 с.
11. Labropoulos, N. Гемодинамические изменения и классификация CEAP / N. Labropoulos // Флебологическая. - 2004. - № 23. - С. 2-6.
12. Pistorius, M. Chronic Venous Insufficiency. The Genetic Influence / M. Pistorius // Angiology. - 2003. - Vol. 54. - № 1. - P. 5-12.
13. Sansilvestri-Morel, P. Chronic Venous Insufficiency. Dysregulation of Collagen Synthesis / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, C. Badier-Commander [et al.] // Angiology. - 2003. - Vol. 54. - № 1. - P. 13-18.
14. Schultz-Ehrenburg, U. Проспективное эпидемиологическое исследование варикозного расширения вен: развитие патологии в течение двух десятилетий (I-V Богемские исследования) / U. Schultz-Ehrenburg // Флебологическая. - 2004. - № 22. - С. 20.
15. Takase, S. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat / S. Takase, L. Lerond, J.J. Bergan, G.W. Schmid-Schonbein // Microcirculation. - 2000. - Vol. 7. - P. 41-52.



### СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

И.В. ДОРОНИН, С.В. МИНАЕВ, В.Ф. ДОРОНИН

Разработана программа скринингового обследования детей школьного возраста (10-18 лет) для выявления ранних признаков варикозного расширения вен нижних конечностей, включающая два этапа. На первом этапе у ребенка и его родителей регистрируются внешние признаки дисплазии соединительной ткани, стигмы дисэмбриогенеза, а также видимые сосудистые мальформации. На втором этапе (при наличии одной видимой сосудистой аномалии или 6 и более стигм дисэмбриогенеза) проводится ультразвуковое доплеровское ангиосканирование нижних конечностей. Указанные методы помогают выявить локализацию и выраженность венозного рефлюкса – раннего проявления венозной недостаточности.

**Ключевые слова:** стигмы дисэмбриогенеза, сосудистые мальформации, варикозное расширение вен, детский возраст, скрининг

### SCREENING-DIAGNOSTICS OF LOWER EXTREMITIES VEINS DISEASES AT CARRYING OUT OF PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION OF CHILDREN

DORONIN I.V, MINAYEV S.V., DORONIN V.F.

The program of screening inspection of children of school age (10-18) for revealing of early signs of phlebectasia of lower extremities, including two stages is developed. At the first stage, external signs of connective tissue dysplasia, stigmas of dysembriogenesis, and seen vascular malformations are registered in the child and his parents. At the second stage (at presence of one seen vascular anomaly or 6 and more stigmas of dysembriogenesis) ultrasonic Doppler-angioscanning of lower extremities is carried out. The specified methods help to reveal localization and expressiveness of a venous reflux - early sign of venous insufficiency.

**Key words:** stigmas of dysembriogenesis, vascular malformations, phlebectasia, children's age, screening

© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616 – 018. 2 – 077. 17 – 074

## ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬ СУСТАВОВ: ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

И.А. Викторова<sup>1</sup>, Д.С. Киселёва<sup>1</sup>, И.Г. Калицкая<sup>2</sup>,  
Л.М. Кораблёва<sup>2</sup>, С.Г. Суворова<sup>2</sup>, М.Г. Носова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>МУЗ ОГКБ №1 им. А.Н. Кабанова, Омск

**В** последние два десятилетия возрос интерес к синдрому гипермобильности суставов (СГМС) [4]. СГМС (M 35.7 по МКБ 10) представляет собой сложное многофакторное состояние, клиническими проявлениями которого являются неспецифические жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата у лиц с избыточным объемом движений в суставах [1]. Для СГМС характерны фибромиалгии, боли в коленных, голеностопных, мелких суставах кистей, периартикулярные поражения (тендиниты, эпикондилит, другие энтезопатии, бурсит, туннельные синдромы), симптоматическое продольное, поперечное или комбинированное плоскостопие и его осложнения (медиальный теносиновит в области голеностопного сустава, вальгусная деформация и вторичный артроз голеностопного сустава). Исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что олиго- и полиартралгии наиболее характерны для молодых лиц (до 30 лет), а фибромиалгии достоверно чаще встречаются у пациентов старшей возрастной группы [2,5].

Гипермобильность суставов (ГС) может быть явлением физиологическим до определенного возраста (12 лет) или является характерным признаком ряда наследственных заболеваний соединительной тка-

ни, включающих синдром Марфана, несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данло. Приобретенная избыточная подвижность суставов наблюдается у балетных танцоров, спортсменов и музыкантов. Практический врач чаще имеет дело с пациентами с изолированной ГС, не связанной с тренировками и в ряде случаев сочетающейся с другими признаками слабости соединительнотканых структур [2].

К настоящему времени накоплены сведения, которые показывают влияние ГС на возникновение и течение ряда артрологических заболеваний. Остеоартроз развивается чаще и раньше у лиц с гипермобильностью, чем в общей популяции [4]. Отмечается склонность к частым травмам (растяжения, подвывихи голеностопных суставов) при неадекватной физической нагрузке на опорно-двигательный аппарат. Многие пациенты с ГС занимаются тяжелой атлетикой без учета этой особенности [4].

Цель исследования: оценить влияние избыточной механической нагрузки на опорно-двигательный аппарат пациентов (19–28 лет) с ГС при занятиях спортом.

**Материал и методы.** Было обследовано 35 пациентов в возрасте от 19 до 28 лет с ГС, установленной на основании определения избыточной подвижности суставов по шкале Бейтона, 10 (28,6%) человек из которых лица мужского пола, 25 (71,4%)

Клинические признаки СГМС у пациентов с ГС (n=35)

Таблица 1

Признаки	Абс. колич.	%
Артралгии	13	37,1
Дорсалгии	15	42,9
Растяжение связок	8	22,9
Периартрит	3	8,6
Синовит	2	5,7
Вентральные грыжи	5	14,28
Эпикондилит	1	2,9
Миопия	15	42,8
Варикозные вены	9	25,7

Клинические проявления СГМС в группах с различными физическими нагрузками на опорно-двигательный аппарат

Признаки	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=20)		Статистическая значимость различий
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Растяжения связок	5	33,3	3	15	$\chi^2=7,92$ , $p=0,005$
Периартрит	3	20	0	0	$\chi^2=20,05$ , $p<0,05$
Синовиит	2	13	0	0	$\chi^2=11,04$ , $p<0,05$
Артралгии	8	53,3	5	25	$\chi^2=15,32$ , $p<0,05$
Дорсалгии	3	20	12	60	$\chi^2=31,68$ , $p<0,05$
Вентральные грыжи	4	26,7	1	6,6	$\chi^2=13,43$ , $p<0,05$
Эпикондилит	1	6,7	0	0	$\chi^2=4,29$ , $p=0,038$
Миопия	7	46,7	8	40	$\chi^2=0,51$ , $p=0,475$
Варикозные вены	6	40	3	15	$\chi^2=14,44$ , $p<0,05$

– женского пола. Умеренная гипермобильность (от 4 до 6 баллов) была выявлена у 21 (60%) пациента, выраженная гипермобильность (от 7 до 9 баллов) – у 14 (40%) пациентов. Легкие проявления (от 1 до 3 баллов) не были отнесены к ГС. Для верификации дисплазии соединительной ткани (ДСТ) использована процедура последовательного распознавания Вальда [3], на основании которой были определены внесуставные проявления ДСТ у 20 (57,1%) пациентов с ГС. СГМС был установлен с использованием Брайтоновских критериев (1998 г.) [7] в модификации А.Г. Беленького [2]. Всем пациентам с ГС задавался вопрос о физических тренировках с отягощением, выявлено 15 (42,9%) человек, занимающихся такого вида упражнениями. Со слов пациентов, было установлено, что в тренировку входили приседания, выпады с гантелями, разведение гантелей лежа, подъем гантелей сидя, разведение рук с гантелями в наклоне, наклоны со штангой, жим штанги лежа.

В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы, первую составили лица, выполняющие упражнения с отягощением 15 (42,9%), вторую – 20 (57,1%) больных, не занимающихся физической культурой. Клинические проявления СГМС были представлены олигоартралгиями (боли в 4 суставах и менее), дорсалгией, периартритом плечевого сустава, растяжением связок голеностопного, лучезапястного суставов, синовиитом коленного сустава, эпикондилитом, вентральными грыжами, миопией (табл. 1).

В первой группе на основании анамнеза и данных амбулаторных карт анализировалась частота клинических проявлений СГМС до тренировок: растяжение связок – 2 (13,3%), артралгии – 3 (20%), дорсалгии – 3 (20%), вентральные грыжи – 1 (6,6%), миопия – 7 (46,7%), эпикондилиты отсутствовали и проводилось сравнение со второй группой.

Статистическая обработка проводилась в программе «Biostat». Для сравнения качественных величин применялся критерий хи-квадрат Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** Анализ распределения клинических признаков СГМС в сформированных группах показал достоверное преобладание количества травм (33,3% против 15%), жалоб на боли в суставах (53,3% против 25%) в первой группе пациентов. Кроме того, среди лиц, выполняющих упражнения с избыточным отягощением, по данным амбулаторных карт отмечались синовииты (13%), периартриты (20%), в отличие от второй группы, в которой подобные осложнения со стороны суставов не встречались. Внесуставные осложнения в виде вент-

ральной грыжи (26,7%), варикозных вен (40%), включенные Брайтоном в малые критерии СГМС (1998) [7], возникли у пациентов первой группы на фоне избыточной физической нагрузки (табл. 2).

Различий в частоте встречаемости симптомов СГМС в первой группе до тренировок и во второй группе не выявлено ( $p>0,05$ ).

Преобладание в первой группе пациентов случаев артралгии, травм, суставных и внесуставных осложнений обусловлено нефизиологичными движениями, перегрузкой опорно-двигательного аппарата, о чем свидетельствует чувство тяжести в суставах, перенапряжение в мышцах и длительная усталость после тренировки.

**Заключение.** Самостоятельный подбор веса отягощения, нарушение техники выполнения упражнений лицами с ГС во время тренировок в тренажерном зале может привести к перегрузке опорно-двигательного аппарата, следствием чего становится появление болей в суставах, травмы и их осложнения (периартрит, синовиит).

Необходимо активно выявлять лиц с ГС при профилактических осмотрах, проводить беседу о правилах выполнения физических упражнений на тренировках и формирования правильного стереотипа движений. Кроме того, ГС может сочетаться с внесуставными проявлениями ДСТ, которые манифестируют при избыточных нагрузках и могут прогрессировать.

**Литература**

1. Беленький, А.Г. Лечение гипермобильного синдрома / А.Г. Беленький // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 12. – № 24. – С. 1602-1606.
2. Беленький, А.Г. Клинические варианты проявления синдрома гипермобильности суставов в возрастном аспекте / А.Г. Беленький, Е.С. Маслова // Клиническая медицина. – 2002. - № 4. – С. 42-45.
3. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г.И. Нечаева, И.А.Викторова. – Омск, 2007. – 188 с.
4. Чебышева, С.Н. Особенности течения ювенильных артритов на фоне синдрома гипермобильности суставов / С.Н. Чебышева, И.Е. Шахбазян, А.В. Мелешкина, О.С. Развадовская // Российский педиатрический журнал. – 2006. - № 5. – С. 12–14.
5. Acasuso-Dias, M. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome / M. Acasuso-Dias, E. Collantes-Estevez // Arthr. Care Res.- 1998. - № 11. – P. 39-42.
6. Collantes-Estevez, E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. Arthr/ E. Collantes-Estevez // Care Res. – 1998. - № 11. – P. 39-42.
7. Graham, R. 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 B/JH / R. Graham, H. Bird, A. Child // J. Rheumatol. – 2000. - № 27. – P. 1777-1779.

**ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬ СУСТАВОВ: ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА**

**И.А. ВИКТОРОВА, Д.С. КИСЕЛЁВА,  
И.Г. КАЛИЦКАЯ, Л.М. КОРАБЛЁВА,  
С.Г. СУВОРОВА, М.Г. НОСОВА**

Обследовано 35 пациентов (19–28 лет) с гипермобильностью суставов, сочетавшейся в 80% случаев с полиартралгиями, дорсалгиями. 15 (42,9%) больных выполняли физические упражнения с отягощением, а 20 (57,1%) не занимались физической культурой. Отмечается преобладание случаев артралгии, появление суставных и внесуставных осложнений при избыточной механической нагрузке. Полученные данные указывают на связь синдрома гипермобильности суставов с повышенной механической нагрузкой на опорно-двигательный аппарат при занятиях спортом у лиц с повышенной подвижностью суставов.

**Ключевые слова:** гипермобильность суставов, избыточная механическая нагрузка

**THE JOINTS HYPERMOBILITY: INFLUENCE OF EXCESSIVE PHYSICAL WORK ON THE PAINFUL SYNDROME FORMATION**

**VICTOROVA I.A., KISELYOVA D.S.,  
KALITSKAYA I.G., KORABLYOVA L.M.,  
SUVOROVA S.G., NOSOVA M.G.**

35 patients (at the age of 19-28) with the joints hypermobility combined in 80 % of cases with polyarthralgias, dorsalgias are surveyed. 15 (42,9 %) patients did physical exercises with burdening, and 20 (57,1 %) - did not go in physical training. Prevalence of arthralgia cases, occurrence of articular and extrarticular complications is marked at superfluous mechanical work. The received data specify connection of the joints hypermobility syndrome with the increased mechanical work on the locomotorium during sports exercises in persons with the joints hypermobility.

**Key words:** the joints hypermobility, superfluous mechanical work



© Коллектив авторов, 2008  
УДК 616.72:616–009.2

## ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

И.А. Викторова<sup>1</sup>, Е.Ю. Солдатова<sup>1</sup>, И.Г. Калицкая<sup>2</sup>,  
Л.М. Кораблева<sup>2</sup>, С.Г. Суворова<sup>2</sup>, Е.О. Грицай<sup>2</sup>, Ж.К. Сулеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>МУЗ ОГКБ №1 им. А.Н. Кабанова, Омск

**С**индром гипермобильности суставов (СГМС) (в англоязычной литературе – *benign joint hypermobility syndrome*) – это наличие жалоб, связанных с опорно-двигательным аппаратом, у лиц с избыточным/аномально увеличенным объемом движений в суставах при отсутствии признаков другого ревматического заболевания.

Считается, что СГМС является генетически детерминированным состоянием с доминантным характером наследования, преимущественно по женской линии [2, 9]. Морфологическим субстратом, лежащим в основе патологических признаков, является изменение структуры и соотношения различных типов коллагена и, как следствие, большая, чем в норме, его растяжимость [11]. Дебют суставного синдрома у индивидуума с конституциональной гипермобильностью может быть в любой период жизни, хотя в 3/4 случаев начало клинических проявлений приходится на старший школьный возраст. Как правило, это связано с нарушением сложившегося в предыдущий период равновесия между нагрузкой и возможностями организма (беременность, увеличение массы тела, изменение двигательного стереотипа) [4, 11]. Генерализованная гипермобильность суставов (ГМС) встречается у 10-15% населения, нередко у членов одной семьи [1, 9]. Распространенность СГМС трудно поддается оценке и колеблется от 2 до 5,7% [10]. Среди предложенных способов измерения степени гипермобильности суставов общее признание получил метод Бейтона [8].

В связи с полиморфностью клинических проявлений и частым сочетанием ГМС с внесуставной симптоматикой в отечественной литературе используются такие термины как «дисплазия соединительной ткани» [3, 7], «соединительнотканная дисплазия» [5], «наследственная коллагенопатия» [6], синдром болей роста (учитывая пик обращаемости в возрасте 13–16 лет) и просто артралгии неясного генеза, которые отражают системность вовлечения соединительной ткани.

Международно признан термин «гипермобильный синдром» (ГС) (шифр М 37.5 по МКБ–10), имеющий собственные диагностические критерии – Брайтонские критерии диагноза [1, 10]. С одной стороны,

название указывает на генерализованную гипермобильность суставов как важный клинический признак, а, с другой – отсутствие в определении слова «сустав» отражает комплексность проблемы, не ограничивающейся опорно-двигательным аппаратом.

Актуальность данной проблемы объясняется не столько тяжестью патологии, сколько социальной значимостью распространенных среди работоспособного населения невоспалительных мышечно-скелетных жалоб (причиной которых во многих случаях является СГМС), а также существенным их влиянием на качество жизни пациентов. Принимая во внимание неспецифичность клинической картины СГМС, факты половых и возрастных различий в степени гибкости суставов [8, 12], предполагается и существование различий в клинических проявлениях СГМС у пациентов различного возраста, а также наличие дифференцированного подхода к улучшению состояния пациентов с СГМС медикаментозными и немедикаментозными методами.

Цель исследования: оценить эффективность медикаментозной и немедикаментозной тактики ведения пациентов с гипермобильным синдромом при различных клинических вариантах его проявления. Для реализации поставленной цели решались следующие задачи.

1. Изучение клинических вариантов проявления СГМС и их частоты у пациентов различных возрастных групп.

2. Оценка эффективности медикаментозного и немедикаментозного купирования болевого синдрома у пациентов с СГМС.

3. Изучение качества жизни пациентов с СГМС при медикаментозной и немедикаментозной тактике ведения.

**Материал и методы.** Выборка составила 64 пациента (53 женщины и 11 мужчин в возрасте от 16 до 55 лет), активно обратившихся за медицинской помощью за период с 25.03.2006 по 26.03.2007 год. Исследование проводилось на базе отделения общей врачебной практики ОГКБ № 1 имени А.Н. Кабанова и детской городской поликлиники № 8.

Использовали последовательный принцип включения пациентов в исследование, т.е. включали всех

Таблица 1

## Исходные характеристики двух групп пациентов с СГМС и болевым синдромом

Показатель		1 группа (n=32)	2 группа (n=32)	p
Средний возраст, лет		34,6±19,1	35,1±18,9	0,15
Клинические симптомы	Полиартралгии, %	16,0	16,3	0,003
	Олигоартралгии (в т. ч. артралгии в коленных суставах), %	59,8 26,6	60,1 27,2	0,023 0,030
	Дорсалгии, %	82,0	82,0	0
	«Хруст», щелчки в суставах, %	23,1	22,9	0,0004
	Подвывихи суставов, %	2,82	3,04	0,022
	Выпот в суставах, %	1,32	1,34	0
	Фибромиалгии, %	4,1	4,3	0,0007

пациентов по мере обращения и установления диагноза СГМС. Методы обследования и формы интерпретации полученных данных были предварительно унифицированы. Диагноз СГМС устанавливался на основании выявления избыточной подвижности суставов по шкале Beighton [8], отсутствия признаков воспалительной реакции при рутинном обследовании (нормальные показатели СОЭ, С-реактивного белка, серомукоида), а также отсутствия клинических и рентгенологических критериев других ревматических заболеваний.

Дизайн исследования: простое проспективное с применением метода стратифицированной рандомизации.

Среди клинических проявлений СГМС регистрировали следующие симптомы: олигоартралгии (боли в 4 суставах и менее), в том числе отдельно артралгии в коленных суставах; полиартралгии (боли в 5 суставах и более); дорсалгии (включая торакалгию и люмбагию); мышечно-суставные боли, идентичные синдрому первичной фибромиалгии; хруст, «щелканье» в суставах, в т. ч. изолированные щелчки в височно-нижнечелюстных суставах; переходящий выпот и рецидивирующие подвывихи в суставах. Выбор для анализа клинических симптомов СГМС на первом этапе исследования был обусловлен спектром жалоб, предъявляемых пациентами при обращении за медицинской помощью. В тех случаях, когда у пациента одновременно имели место 2 клинических симптома и более, регистрировали все имеющиеся симптомы.

На первом этапе все пациенты были стратифицированы на две возрастные категории: 16-30 лет – 34 пациента (25 женщин, 9 мужчин), 31-55 лет – 30 пациентов (25 женщин, 5 мужчин). На втором этапе пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы лечения болевого синдрома. Группы были сопоставимы по возрасту, клиническим проявлениям

СГМС и исходным показателям качества жизни, что иллюстрирует таблица 1.

Первая группа (n=32) получала терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), во 2-й группе (n=32) проводились занятия лечебной физкультурой – изометрическая гимнастика и обучение пациентов правильной модели движения в течение 12 недель 3 раза в неделю. Комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) (изометрических упражнений) составлялся индивидуально для создания и поддержания силы и выносливости мышц, окружающих «проблемные» отделы скелета.

Статистический анализ проводили методом сравнения частоты встречаемости признаков по критерию хи-квадрат Пирсона, а при частоте симптома менее пяти на группу – по точному критерию Фишера в программе Statistica 6.

**Результаты.** На основании проведенного анализа встречаемости клинических симптомов у пациентов с СГМС различного возраста были выявлены две группы симптомов (табл.2). Первая – это наличие олигоартралгий (артралгии преимущественно в коленных суставах), дорсалгии, фибромиалгии, «хруст» и щелчки в суставах. Вторая группа – полиартралгии, подвывихи, выпот в суставах. Клинические проявления в первой группе пациентов имели прямую корреляцию с возрастом; во второй – обратную корреляцию.

В обеих возрастных группах присутствуют пациенты с 2 клиническими симптомами и более. Это связано с тем, что в картине поражения опорно-двигательного аппарата при СГМС в ряде случаев невозможно выделить ведущий клинический симптом. Такая ситуация является типичной для пациентов в возрасте 30 лет и старше, когда происходит накопление терпимых до этого момента ощущений, и пациент предъявляет комплекс жалоб. Кроме того, с возрастом накапливаются и становятся клинически значимыми

Таблица 2

## Частота клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с СГМС в зависимости от возраста

Клинический симптом	Возрастная категория, годы		
	16-30 лет (n = 34)	31-55 лет (n = 30)	p
Преходящий выпот в суставах, %	2,7	0	0,032
Рецидивирующие подвывихи в суставах, %	4,5	1,6	0,022
Олигоартралгии, в том числе артралгии в коленных суставах, %	51,5	68,5	0,030
	19,7	35,2	0,0020
Полиартралгии, %	20,8	11,5	0,0003
Фибромиалгии, %	2,5	6,3	0,0007
Дорсалгии, %	32,8	51,8	0,022
«Хруст», щелчки в суставах, %	38,9	7,2	0,0004
2 клинических симптома и более, %	22,3	87,7	0,0023

Динамика клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с СГМС, получавших медикаментозную терапию (1 группа) и немедикаментозную коррекцию (2 группа)

Показатель		1 группа (n=32)	2 группа (n=32)	p
1 неделя	Боли в крупных суставах, %	2,6	21,4	0,0005
	Дорсалгии, %	1,6	14,2	0,023
	«Хруст», щелчки в суставах, %	23,1	13,3	0,15
	Подвывихи суставов, %	2,82	0	0
	Выпот в суставах, %	1,32	0	0,0004
12 недель	Боли в крупных суставах, %	54	5	0,021
	Дорсалгии, %	52	0	0
	«Хруст», щелчки в суставах, %	23,1	0	0,023
	Подвывихи суставов, %	2,82	0	0,0007
	Выпот в суставах, %	1,32	0	0,003

инволютивные изменения, происходит естественное снижение эластичности связочного аппарата, что, по-видимому, объясняет уменьшение частоты подвывихов и посттравматического выпота в старшей возрастной группе. Хотя, несомненно, последнее связано и с возрастным изменением поведенческого стереотипа, сводящим к минимуму возможность травмы. Поэтому для пациентов в возрасте 16-30 лет характерно малосимптомное, неосложненное течение СГМС, а в возрастной категории 31-55 лет полисимптомные, осложненные варианты СГМС.

Болевые ощущения в крупных суставах (олиго-, полиартралгии) до начала лечения беспокоили 81,9% и 82,3% пациентов 1 и 2 группы соответственно (табл. 1). Дорсалгии отмечали 82% пациентов 1 и 2 групп. Анализ динамики купирования клинических симптомов поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с СГМС представлен на таблице 3. В течение первой недели на фоне терапии НПВС купирование болей в суставах отметили 97,4% больных 1 группы. Занятия ЛФК привели к уменьшению/исчезновению болей у 78,6% занимающихся, в 58% случаях отмечено уменьшение и исчезновение хруста в суставах. Во время занятий не было вывихов и подвывихов суставов, рецидивов тендовагинита. После 12 недель занятий ЛФК полное купирование болевого синдрома отмечено у 95% занимающихся и у 100% в группе

приема НПВС к концу первой недели. После 12 недель занятий ЛФК ни у одного занимающегося болевой синдром не рецидивировал. Через 3 недели после приема НПВС болевой синдром рецидивировал у 46% пациентов, принимавших НПВС, и ни у одного продолжающего заниматься ЛФК.

Анализ эффективности купирования болевого синдрома у пациентов с СГМС в зависимости от возраста и клинического варианта его проявления (рис.) показал, что занятия ЛФК более эффективно купируют болевой синдром у пациентов в возрасте 16-30 лет (с малосимптомным, неосложненным вариантом СГМС), что, вероятно, связано не только с укреплением мышечного каркаса, окружающего проблемные суставы и компенсирующего связочную слабость, но и с формированием в процессе занятий у этой категории пациентов правильного стереотипа движения.

У пациентов в возрасте 30-55 лет ЛФК купирует болевые ощущения менее эффективно, что объясняется полисимптомным клиническим вариантом СГМС с наличием осложнений и структурного источника боли – воспалительных и дистрофических изменений сухожильно-связочного аппарата, которые с возрастом становятся очевидным – клинически и инструментально локализуемым.

Таким образом, проведенное комплексное изучение клинико-функциональных особенностей лиц с СГМС до и после проведения ЛФК наглядно показало у них существенные положительные сдвиги в состоянии здоровья, по данным субъективного и объективного статуса. Выявленные положительно направленные изменения у обследованных пациентов убедительно демонстрировали эффективность правильно подобранной лечебной физкультуры в предупреждении осложненного течения СГМС. Динамику симптомов у пациентов с СГМС при медикаментозной тактике ведения нельзя считать удовлетворительной, так как через 3 недели после отмены НПВС болевой синдром рецидивировал у всех пациентов.

**Обсуждение.** Малосимптомный неосложненный вариант СГМС характерен для молодых пациентов (до 30 лет) и представлен каким-либо одним из ведущих симптомов – дорсалгией, олиго- или полиартралгией механического или смешанного ритма. Причем при полиартралгиях фактор механической нагрузки имеет небольшое значение. Провоцирующим

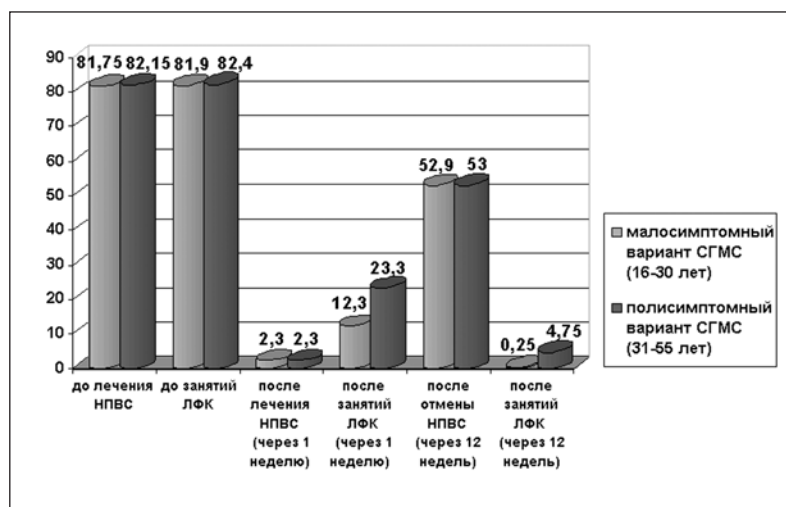


Рис. Выраженность болевого синдрома у пациентов с СГМС до и после медикаментозного и немедикаментозного лечения в двух группах больных.

полиартралгии фактором могут быть психоэмоциональный стресс, метеоусловия, перенесенное острое респираторное заболевание. Существенное значение в генезе полиартралгии у пациентов с СГМС в молодом возрасте имеет состояние проприоцептивной чувствительности, нарушение которой было показано при СГМС [4]. Ортопедические аномалии (дисплазия тазобедренных суставов, продольное и поперечное плоскостопие) достоверно чаще встречаются у лиц с олигоартралгическим вариантом ГМС [9]. Дорсалгии встречаются у пациентов с СГМС в любой возрастной группе с тенденцией увеличения частоты с возрастом. Это отражает известную распространенность болей в спине в популяции в целом. Однако для СГМС типично раннее начало симптоматики (у 1/3 пациентов в группе 16-30 лет дорсалгии уже имели место), не характерное для остального большинства, когда первые эпизоды относятся к возрасту 30-40 лет.

Осложненный полисимптомный вариант – когда у одного и того же больного имеются олигоартралгии, дорсалгии, осложненное плоскостопие, признаки возрастных дегенеративных изменений в околосуставных тканях. В ряде случаев такой симптомокомплекс клинически и рентгенологически неотличим от остеоартроза. Вопрос о взаимоотношении между ГМС и ранним остеоартрозом является дискуссионным. С одной стороны, показана связь между ГМС и ранним остеоартрозом [14], с другой, общепринятым является мнение о сниженном объеме движений в суставах при остеоартрозе. Посвященные этой проблеме исследования выполнялись как одномоментные скрининговые, в связи с чем невозможно сделать заключение о многолетней динамике как степени подвижности суставов у отдельного индивидуума, так и нарастании дистрофических изменений в суставах. В связи с закономерным снижением подвижности суставов с возрастом неизвестно, какова была подвижность суставов у конкретного пациента с остеоартрозом 20-30 лет назад. В этом отношении были бы интересными длительные проспективные наблюдения лиц с ГМС в регионах с малой миграцией населения.

Таким образом, различные варианты клинических проявлений СГМС в зависимости от возраста предполагают дифференцированный подход к выбору тактики ведения этих больных. В настоящее время отсутствуют данные, свидетельствующие о влиянии медикаментозных препаратов, в частности, так называемых хондропротекторов, на структуру соединительной ткани и клинические проявления при ГС, хотя теоретически такая возможность существует.

Использование НПВС для купирования болевого синдрома (артралгий) часто приводит к развитию НПВП-гастропатий, рецидиву болевого синдрома после отмены препарата и, как следствие, к низкому комплайнсу и отказу пациентов от лечения. Поэтому основу терапии ГС составляют немедикаментозные методы. Советы по улучшению состояния пациента, купированию и профилактике болевого синдрома заключаются в приведении к равновесию возможностей опорно-двигательного аппарата конкретного лица и его физической нагрузки.

Важным условием улучшения состояния пациента с ГС является создание и поддержание силы и выносливости мышц, окружающих «проблемные» регионы скелета (крупные суставы, позвоночник). Развитые мышцы в определенной степени способны компенсировать связочную слабость, контролируя объем движений. В отличие от связочного аппарата мышцы отвечают на регулярную физическую нагрузку уве-

личением силы и объема. Выполнение упражнений, при которых происходит значительное напряжение мышц при отсутствии или минимальных движениях в суставах (изометрическая гимнастика), является эффективным методом укрепления мышц при ограниченной возможности пациента переносить физические нагрузки. Из других видов физической нагрузки полезно плавание или аэробика в воде, где вода играет роль изометрической составляющей, создавая сопротивление выполняемым движениям. Допустимыми являются занятия в группах шейпинга и гимнастических залах при условии знакомства тренера с особенностями состояния пациента (выполнение основных упражнений в положении «лежа» и «сидя»). Пациенту следует стремиться ограничивать амплитуду движений в симптоматических суставах (как правило, разгибания) рамками нормы. Данный контроль требует вначале сознательных усилий, которые в дальнейшем закрепляются в приобретенном стереотипе движений. Учитывая тот факт, что пациенты с гипермобильным синдромом – особая категория больных, у которых ГМС сочетается с признаками системного участия соединительной ткани, актуальным является комплексная программа реабилитации, включающая немедикаментозные принципы коррекции, особенно у пациентов молодого возраста с малосимптомными неосложненными формами СГМС.

#### Выводы

1. Для молодых пациентов (16-30 лет) характерен малосимптомный, неосложненный вариант СГМС. Для пациентов старше 30 лет типичен полисимптомный и осложненный вариант течения, отражающий присоединение дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата при постоянной микротравматизации тканей сустава в условиях гипермобильности и генетической «слабости» соединительнотканых структур.

2. ЛФК купирует болевой синдром при малосимптомном неосложненном течении СГМС в 82,2% случаев, а в группе пациентов 16-30 лет – в 77,2% случаев без побочных эффектов, более надежно, чем применение НПВС.

3. ЛФК более быстро купирует болевой синдром у пациентов в возрасте 16-30 лет по сравнению с группой 30-55 лет. В возрастной группе 30-55 лет при полисимптомном осложненном течении для купирования болевого синдрома ЛФК необходимо применять дольше.

4. При СГМС занятия ЛФК и формирование правильной модели движения необходимо начинать как можно раньше. Немедикаментозная тактика ведения пациентов с СГМС достоверно улучшает их самочувствие, а также предупреждает осложненное течение.

#### Литература

- Беленький, А.Г. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительно-тканые синдромы (обзор) / А.Г. Беленький // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 4. – С. 40-48.
- Беленький, А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинико-инструментальная характеристика : автореферат дисс. ... д-ра мед. наук / А.Г. Беленький. – Москва, 2004. – 51с.
- Викторова, И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук / И.А. Викторова. – Омск, 1993.
- Грехем, Р. Гипермобильность суставов – 100 лет после Черногутова / Р. Грехем // Тер. арх. – 1992. – Т. 64, № 5. – С. 103-105.
- Земцовский, Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 96 с.



6. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация / Т.И. Кадурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 270 с.
7. Яковлев, В.М. Классификационная концепция наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Омский научный вестник. – 2001. – № 16. – С. 68–70.
8. Beighton, P.H., Grahame R., Bird H.A. Hypermobility of joints / P.H. Beighton. – edn.3. – London.: Springer-Verlag, 1999. – 380 p.
9. Grahame, R. 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 / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 1777–1779.
10. Grahame, R. Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2000. – Vol. 14. – P. 345–361.
11. Grahame, R. How often, when and how does joint hypermobility lead to osteoarthritis? / R. Grahame // Br. J. Rheumatol. – 1989. – Vol. 28. – P. 320.
12. Grahame, R. Pain, distress and joint hyperlaxity // Joint, Bone, Spine 2000. – Vol. 67. – P. 157–164.

### ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

**И.А. ВИКТОРОВА, Е.Ю. СОЛДАТОВА,  
И.Г. КАЛИЦКАЯ, Л.М. КОРАБЛЕВА,  
С.Г. СУВОРОВА, Е.О. ГРИЦАЙ, Ж.К. СУЛЕЕВА**

Эффективность медикаментозной и немедикаментозной тактики лечения гипермобильного синдрома оценивали у 64 пациентов (53 мужчин, 11 женщин) в возрасте 16–55 лет.

Установлено, что при малосимптомном, неосложненном течении синдрома гипермобильности суставов (СГМС), более характерном для молодых пациентов (16–30 лет), ЛФК купирует болевой синдром более быстро, чем в возрастной группе 30–55 лет с типичным для неё полисимптомным и осложненным вариантом течения. В старшей возрастной группе СГМС лечебную физкультуру для купирования болевого синдрома необходимо применять длительнее. Рекомендовано как можно более раннее применение ЛФК и формирования правильной модели движения у пациентов с СГМС.

**Ключевые слова:** синдром гипермобильности суставов, варианты течения, возраст, немедикаментозное лечение

### FEATURES OF CONDUCTING PATIENTS WITH THE JOINTS HYPERMOBILITY SYNDROME

**VIKTOROVA I.A., SOLDATOVA E. YU.,  
KALITSKAYA I.G., KORABLEVA L.M.,  
SUVOROVA S.G., GRITSAY E.O.,  
SULEYEVA ZH.K.**

Efficiency of medicamentous and nonmedicamentous tactics of treatment of hypermobile syndrome was estimated in 64 patients (53 men, 11 women) at the age of 16–55.

It is established, that at microsymptomatic, noncomplicated course of joints hypermobility syndrome (JHMS), more characteristic for young patients at the age of 16–30. Physiotherapy exercises stop a painful syndrome more quickly, than in the age group of 30–55 with typical for it polysymptomatic and complicated course variant. In senior age group with JHMS the physiotherapy exercises for controlling a painful syndrome is necessary to apply longer. It is recommended earlier application of physiotherapy exercises and formation of correct movement model in patients with JHMS.

**Key words:** joints hypermobility syndrome, variants of course, age, nonmedicamentous treatment

Журнал «Медицинский вестник Северного Кавказа» принимает к публикации статьи по всем медицинским специальностям.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования (в разделах «Клинические исследования», «Социальная медицина и организация здравоохранения», «Лабораторные и экспериментальные исследования», «Фармация и фармакология»), обзоры, лекции (в разделе «В помощь практичному врачу»), клинические наблюдения (заметки из практики), информационные материалы, рецензии, письма в редакцию. Представляется место для публикаций молодых ученых (страничка молодого ученого), дискуссий, публикаций по истории медицины, кратких сообщений, юбилеев. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, **без переносов** и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные - 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

**Рукопись оригинальной статьи должна включать:** 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение; 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) список литературы; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

**Текст.** Во введении обязательно формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательно расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятичные доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

**Таблицы, рисунки (иллюстрации).** Каждая таблица печатается на **отдельной странице в формате RTF**, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Количество таблиц и рисунков в статье обычно в сумме не должно быть более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - \*.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение \*.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi (точек на дюйм). Рисунки в виде внедренных в World'95/97 файлов не принимаются!

**Список литературы** печатается на **отдельном листе (листах)** через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей и 50 - для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-7 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 - 2003. (Статьи журналов: Иванов, А.О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А.О. Иванов, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - № 5. - С. 61-67. Статьи из сборников: Иванов, Л.О. К вопросу о возрастном

развитии сосудов / Л.О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. - Красноярск, 2005. - С. 45-46. Гордеев, В.А. Кровеносное русло сердца / В.А. Гордеев. - Ярославль, 1997. - 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском языке (для последующего перевода на английский) объемом не более 200 слов печатается на отдельной странице и включает название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8).

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 6 - 8 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) - 3 - 4 страницы, обзоров и лекций - 10-12 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений (публикация приоритетной научной информации) - 1 - 2 страницы.

В разделе «Страничка молодого ученого» помещаются материалы авторов в возрасте до 30 лет (без соавторов), не имеющих ученой степени (в случае высокого научного уровня представляемых работ).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи и ее вариант (подписанный) на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на дискете 3,5" (1,44 М) или CD-диске (CD-RW, DVD) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «СОР1» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (за исключением сотрудников СтГМА). На первой странице одного из распечатанных экземпляров должна быть виза «в печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На этом же экземпляре статьи (в конце текста, перед списком литературы) должны быть подписи всех авторов, адрес, номер телефона, факса и адрес электронной почты одного из них, ответственного за контакты с редакцией. Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Авторы статей, оформленных не в соответствии с указанными правилами, а также не принятых к публикации извещаются. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылаются экземпляры журнала.

Статьи принимаются к публикации только при наличии одной внутренней рецензии для иногородних авторов и одной внешней рецензии для публикаций из г. Ставрополя.

Публикации в журнале платные, составляют 100 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Публикации материалов в страничке молодого ученого осуществляются бесплатно. На страничках журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях, сведения о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Медицинская академия, редакция журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа». Контактные телефоны: (8652) 35-25-14 (научная часть). Факс: (8652) 35-25-14. E-mail: medvestnik@stgma.ru. Ответственный секретарь редакции профессор Коробкеев Александр Анатольевич.

Тел.: (8652) 35-32-29.

По вопросам размещения рекламы и приобретения журнала обращайтесь к ответственному редактору Засухиной Татьяне Андреевне.

Тел.: (8652) 35-32-29.

**Вложите в конверт со статьей почтовую открытку для извещения о принятии материала к публикации, на которой укажите Ваш адрес, фамилию, имя отчество. На обороте открытки укажите название статьи и фамилии авторов. Оплата производится после извещения о публикации. Ксерокопию квитанции об оплате отправьте в редакцию журнала. Наши реквизиты. Наименование получателя платежа: Отделение по г. Ставрополю УФК по Ставропольскому краю, ГОУ ВПО СтГМА Росздрава л/с 06061162310; ИНН 2633003556; КПП 263501001; р/с 405 0381 000 000 1000 132; БИК 040702001. Банк получателя: ГРКЦ ГУ Банка России по Ставропольскому краю, г. Ставрополь. Наименование платежа: (06130201010010000130) Оплата за издание научно-методической продукции п. 4 Разрешения № 84 от 15.04.2005г.**

Отпечатано в типографии ООО «Бик – Мастер», 355019 г. Ставрополь, пр. Надеждинский, 9

Сдано в печать 01.08.2008 г. Формат 60 x 84 1/8. Гарнитура Pragmatica.

Печать офсетная. Бумага мелованная. Тираж 500 экз. Заказ № \_\_\_\_\_