

Васюкова М.М.

## ОСОБЛИВОСТІ ДИСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме.** З метою покращення схем реабілітації дітей з дисплазією сполучної тканини (ДСТ) проведений аналіз анамнестичних, клініко-лабораторних та інструментальних даних дозволив верифікувати провідну патологію вагітних жінок, при наявності якої певною мірою можна прогнозувати народження дітей з ДСТ; встановлена гранична кількість дисморфогенетичних ознак, дозволяє прогнозувати наявність малих аномалій внутрішніх органів. Виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем загального Са у сироватці венозної крові та рівнем лейкоцитів, лімфоцитів, фагоцитарною активністю нейтрофілів та інтенсивністю фагоцитозу потребують відповідної корекції у схемах диспансерного спостереження.

**Ключові слова:** діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ), прогнозування розвитку та перебігу, диспансерне спостереження.

### Вступ

За останні роки значну зацікавленість лікарів різного профілю привертає до себе захворювання, що розвинулись на тлі донозологічного фонового стану, яким є дисплазія сполучної тканини (ДСТ). Свідчення про розповсюдженість ДСТ дуже різноманітні; за даними різних авторів вона коливається у широких межах – від 25-30% до 60-80% [7, 8]. Розвиток цієї патології пов'язують як з генетичними змінами, що детермінують синтез компонентів сполучної тканини, так і виникають внаслідок багатofакторного впливу на плід під час вагітності [3, 9]. Внаслідок впливу несприятливих чинників оточуючого середовища в останні два десятиріччя спостерігається зростання кількості дітей з ознаками цієї патології. [4, 5, 6], однак в літературі практично відсутні дані щодо можливого прогнозування наявності ДСТ у майбутньої дитини, та що дозволить проводити оздоровчі заходи з перших років життя [2].

**Метою роботи** було вдосконалення схем реабілітації дітей різного віку з НДСТ шляхом визначення критеріїв ранньої діагностики, тяжкості перебігу, особливостей імунних реакцій та фосфорно-кальцієвого обміну.

### Матеріали та методи

Обстежені діти різних вікових груп м. Києва (350 дітей 3-14 років). Для діагностики ДСТ (на

етапі клінічного спостереження) застосовували клінічні критерії за Нью-Йоркською асоціацією кардіологів (1992) та розроблену і запатентовану спеціальну таблицю фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини (Т.В. Починок та співав., 2006). При наявності у дитини 6 та більше фенотипових ознак виставлявся діагноз НДСТ [1]. Матеріалом для лабораторного дослідження дітей була венозна кров, слина, які забирали вранці натщесерце. Дітей обстежували в спокійному періоді поза респіраторною патологією, не раніше 3-х тижнів після перенесеної останньої ГРВІ.

Для оцінки стану імунної системи дітей використані загальноприйняті методики оцінки лімфоцитарних субпопуляцій, стану фагоцитозу, фагоцитарного числа (J.A. Gelfand et al., 1986); функціональну активність нейтрофілів (НСТ-(NBT)-тест, В.М. Park., 1971), резервні можливості фагоцитарної системи крові (Е.И.Шмелев с соавт., 1979). Рівень імуноглобулінів (Ig) G, A, M у сироватці крові та Ig A в слині визначали за методом G. Mancini et al., 1965, вивчення загального кальцію (D.W. Barron et al., 1957) та неорганічного фосфору в сироватці та еритроцитах венозної крові (B.C. Duce et al., 1973), активності лужної фосфатази в сироватці венозної крові (K.S. Motsok et al., 1950, з використанням біотест-наборів фірми "Лахема", Брно, Чехія).

За допомогою комп'ютерної інформаційно-пошукової системи, спеціально розробленої на кафедрі загальної інформатики Національного університету імені Т.Г. Шевченка, була проведена математична обробка анамнестичних та клініко-інструментальних досліджень отриманих даних. Крім того отриманий цифровий матеріал, оброблено за допомогою методів варіаційної статистики (в роботі наведені лише достовірні корелятивні зв'язки –  $P < 0,05$ ) та з підрахуванням коефіцієнта кореляції ( $r$ ).

#### Результати та обговорення

Кількість дітей що мали ознаки ДСТ з віком збільшувалась, що співпадає з даними інших дослідників [6]; в дошкільному віці вони реєструвалися у 64,9% дітей, а в шкільному віці у 86% дітей. У обстежених дітей MASS – подібний фенотип спостерігався частіше (38%), ніж елерсоподібний та марфаноподібний фенотипи (відповідно 25% і 23%); 40% мали тяжкі зміни сполучної тканини, які в подальшому з віком погіршують стан здоров'я дітей та призводять до формування системної патології в дорослому віці [3]. Тяжкі форми частіше зустрічались у дітей з еллерсоподібним та марфаноподібним фенотипами (відповідно 56% та 55%), ніж у дітей з MASS-фенотипом (29%); в цій групі переважали діти з середньо важким перебігом дисплазії (40%). Легкі форми реєструвались рідше – 16% дітей в усіх групах.

Аналіз пренатального анамнезу обстежених дітей з ДСТ (300 дітей) та контрольної групи (50 дітей без ознак ДСТ) дозволив визначити провідну патологію вагітних жінок, у яких народжуються діти з ДСТ, і таким чином прогнозувати народження дітей з цією патологією: кожна 8 дитина з ДСТ народилась недоношеною, причому серед здорових дітей не виявлено жодного випадку недоношеності. У матерів, що народили дітей з ДСТ загроза викидня спостерігалась в 4 рази частіше, токсикоз першої половини – в 3 рази частіше; вегето-судинна дисфункція в першій половині – в 2 рази частіше ніж у контрольній групі; за допомогою кесаревого розтину народились переважно діти з ДСТ. Інші несприятливі чинники вагітності (токсикоз другої половини, анемія вагітних, гостра інфекційна патологія та загострення хронічної патології у матері) спостерігались в рівній кількості у дітей з ДСТ та в контрольній групі. Діти з ДСТ в середньому мали 1.65 чинників несприятливого перебігу вагітності на 1 дитину в порівнянні зі здоровими дітьми (0.92 на 1 дитину).

На підставі проведеної математичної обробки даних доведено, що у всіх дітей що мали 10 і більше дисморфогенетичних стигм, спостерігалось поєднання 2 і більше малих аномалій внутрішніх органів. У більшості дітей реєструвалась деформація жовчного міхура (98,3%) що супроводжувалась дискінезією жовчних шляхів, додаткові хорди шлуночків серця або/та пролапси клапанів серця (81,7%), іноді спостерігались дисплазія нирок (19,2%), додаткова доля селезінки (9,2%).

У дітей, що мають ознаки ДСТ, були виявлені певні зміни імунологічних показників у порівнянні з дітьми контрольної групи. У дітей з ДСТ спостерігалось зниження рівня лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+ клітин), Th-лімфоцитів (CD4+CD3+-клітин), NK (CD16+CD56+CD3-клітин), в той час як показники гуморального імунітету (за даними рівня Ig G, IgA, IgM у сироватці периферичної венозної крові), не відрізнялись від таких дітей контрольної групи. У дітей з ДСТ спостерігалось зниження активності фагоцитозу ( $20,3 \pm 1,1\%$  проти  $59,1 \pm 0,9\%$ ,  $p < 0,05$ ), показників стимульованого НСТ-тесту ( $22,1 \pm 1,1\%$  проти  $39,6 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) показників фагоцитарного резерву ( $10,0 \pm 1,1\%$  проти  $23,2 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,05$ ). Таким чином, виявлений дисбаланс у реакціях клітинної та гуморальної ланки імунітету свідчив про напругу та виснаження адаптаційних процесів організму та наявність відносної імунологічної недостатності.

У дітей з ДСТ було також виявлено зниження показників IgA ( $0,28 \pm 0,02$  г/л проти  $0,85 \pm 0,02$  г/л  $p < 0,05$ ) та sIg A ( $0,38 \pm 0,01$  г/л проти  $0,94 \pm 0,02$  г/л  $p < 0,05$ ) в слині, що свідчило про неповноцінність місцевого імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та пояснювало більш часте виявлення (у 88% проти 12% дітей без ДСТ) та у значно вищих титрах *St. aureus* при дослідженні мазків з носоглоткового змиву на патологічну флору.

Вивчення кальцій-фосфорного обміну у дітей з ДСТ показало, що вміст загального кальцію (Ca) ( $2,1 \pm 0,02$  ммоль/л) та неорганічного фосфору (Pn) ( $1,44 \pm 0,03$  ммоль/л) був істотно знижений у порівнянні з групою контролю (Ca –  $2,59 \pm 0,02$  ммоль/л; Pn –  $1,6 \pm 0,01$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ). У дітей з ДСТ відмічалось підвищення активності лужної фосфатази у порівнянні з цими показниками у здорових дітей ( $142,4 \pm 4,34$  проти  $135 \pm 0,03$  у дітей без ДСТ,  $P < 0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність вірогідного прямого зв'язку між рівнем загального Ca у сироватці венозної

крові дітей з ДСТ з одного боку та рівнем лейкоцитів ( $r=0,91$ ), лімфоцитів ( $r=0,93$ ), фагоцитарної активності нейтрофілів ( $r=0,95$ ) та інтенсивності фагоцитозу ( $r=0,92$ ) з іншого. Крім того, кореляційний аналіз дозволив також встановити наявність вірогідного зворотного зв'язку між показниками активності лужної фосфатази у сироватці венозної крові дітей з ДСТ з одного боку та рівнем CD3+ - клітин ( $r=-0,71$ ), CD4+CD3+ - клітин ( $r=-0,71$ ), CD8+CD3+ - клітин ( $r=-0,72$ ), CD16+CD56+CD3- клітин ( $r=-0,82$ ) з іншого. Отримані дані свідчать про причинний взаємозв'язок між фагоцитарною активністю та інтенсивністю фагоцитів – нейтрофілів, показниками клітинної ланки імунітету та рівнем загального кальцію і активності лужної фосфатази у дітей з ДСТ дозволяють припустити, що порушення кальцій - фосфорного обміну, в основі якого суттєву роль відіграє гіповітаміноз D3, сприяє формуванню у цих дітей вторинних імунодефіцитних станів і свідчать про доцільність з профілактичною метою застосовувати препарати, що його нормалізують і в першу чергу вітамін D3, кальцій та фосфор, які покращать стан кальцій-фосфорного обміну та імунітету, а відтак і метаболізм СТ.

#### Висновки

1. Аналіз пренатального анамнезу дозволяє прогнозувати народження дітей з ДСТ, а відтак починати з раннього віку профілактику можливих системних змін та ускладнень.
2. Виявлення у дитини більше 10 фенотипових ознак ДСТ є скринінговим тестом, що дозволяє спрогнозувати можливу наявність малих аномалій внутрішніх органів, та проводити подальше ретельне обстеження дитини з включенням додаткових інструментальних методів досліджень.
3. Проведене комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження дітей виявило значну частоту тяжких форм ДСТ серед дітей м. Києва що супроводжується поєднаними змінами у фосфорно-кальцієвому обміні, у стані клітинного та місцевого імунітету.
  - У дітей з проявами ДСТ відмічається: дисбаланс показників клітинної ланки імунітету при нормальних показниках гуморального імунітету і більш виражених змінах локального імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, активності фагоцитозу та кисень – залежного метаболізму нейтрофілів.
  - У дітей з ДСТ вміст загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці та в еритроцитах периферичної венозної крові істотно знижений у порівнянні з групою дітей без дисплазії сполучної тканини.
  - Кореляційний аналіз між показниками фагоцитарної активності та інтенсивністю фагоцитозу, показниками клітинної ланки імунітету та рівнем загального кальцію і активності лужної фосфатази у дітей з ДСТ дозволяють припустити, що порушення кальцій-фосфорного обміну сприяють формуванню у дітей вторинних імунодефіцитних станів і свідчать про доцільність з метою реабілітації цієї категорії дітей застосовувати препарати кальцію та вітаміну D3.
4. Диспансерне спостереження дітей з тяжкими проявами ДСТ повинно бути комплексним і з нашого погляду, необхідним є внесенням цього донозологічного стану в лист уточнених діагнозів поліклінічної картки розвитку дитини.

### ОСОБЕННОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Васюкова М.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Резюме.** С целью улучшения схем реабилитации детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), проведенный анализ анамнестических, клиничко-лабораторных и инструментальных данных детей позволили верифицировать ведущую патологию беременных, при наличии которой с высокой долей вероятности возможно рождение детей с ДСТ. Определены граничное количество стигм дисморфогенеза, позволяющее предположить наличие малых аномалий внутренних органов, а также прямая корреляционная связь между уровнем общего Са в венозной крови детей с ДСТ и уровнем лейкоцитов, лимфоцитов, фагоцитарной активностью нейтрофилов и интенсивностью фагоцитоза, что требует соответствующей коррекции схем диспансерного наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, дисплазия соединительной ткани (ДСТ), прогноз развития и течения, диспансерное наблюдение.

## DISTINCTIVE FEATURES OF CASE FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Vasiukova M.

Bogomolets National Medical University

**Abstract.** The analysis of anamnestic, clinical laboratory and instrumental data of children with undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD) carried out to improve the rehabilitation schemes allowed verifying the leading pathology of the pregnant which allows expecting with high degree of probability the birth of children with UCTD. The critical quantity of dysmorphogenetic stigmas, which allow supposing the presence of minor abnormalities of internal organs has been determined. The direct correlative relationships between the level of total Calcium in venous blood in children with UCDT and the level of leucocytes, lymphocytes, neutrophils phagocytic activity and phagocytosis intensity, which require case follow-up schemes relevant corrections, were also identified.

**Key words:** children, connective tissue dysplasia (CTD), prediction of development and course, case follow-up.

## Список використаної літератури

1. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей / Ю.Е. Вельтищев // Российский педиатрический журнал. – 1999, N3. – С. 7-8.
2. Гречаніна О.Я.. Спектр та частота дисплазії сполучної тканини вимагають впровадження скринуючих програм серед новонароджених / О.Я.. Гречаніна, О.В. Бугайова, Р.В. Богатирьова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – №2. – С.63.
3. Егорова Л.В., Эпидемиологический анализ фенотипических и висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани у городских жителей / Л.В. Егорова, А.В. Глотов, О.В. Плотникова, Ю.Р. Аюбова, И.В. Жирнова, С.В. Добрых // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. – Вып. 25. – С. 80 - 82.
4. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. / Э.В. Земцовский. – СПб.: «Ольга», 2007. – 80 с.
5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Качурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
6. Леженко Г.О. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей та підлітків (поширеність, особливості діагностики та лікування) / Леженко Г.О., Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Прохоров Є.В., Пашкова О.Є., Подліанова О.І.– З.: Видавництво Запорізького державного медичного університету, 2006. – 134 с.
7. Carter, E.M. Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders / E.M. Carter, C.L. Raggio // Curr. Opin. Pediatr. 2009. - Vol. 21, № 1. - P.46-54.f
8. 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.
9. Sturov V.G., Chuprova A.V. Dysfibrinogenemia at children: problem of diagnostics, verification and treatment. 7th International winter meeting on Coagulation; 2006; La Thuile, Italy. [Abstr. 1764-F1