

ДЕМЕНКОВА І. Г.

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН»,
Україна, 61153, м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А, e-mail: deminn@ukr.net

ФЕНОТИПОВІ ОЗНАКИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Мета. Метою дослідження є виявлення описових малих аномалій розвитку (МАР) у дітей із серцево-судинною патологією. **Методи.** За допомогою схеми, розробленої на кафедрі клінічної генетики та ультразвукової діагностики ХМАПО, та класифікації, розробленої Merks Н. М. із співавторами, було визначено особливості фенотипу у 99 хворих із патологією серцево-судинної системи. **Результати.** Переважна кількість обстежених нами хворих має понад 6 МАР (81,5%), у 52,5% хворих із серцево-судинною патологією встановлено середній рівень стигматизації (7-10 МАР). Більшість МАР сконцентровано в черепно-лицьовій зоні (56,5%). За поділу дітей залежно від клінічного діагнозу та результатів проби Руф'є достовірних відмінностей у кількості та розташуванні МАР встановлено не було. Весь спектр виявлених МАР належить до ознак дисплазії сполучної тканини. **Висновки.** Виявлений у наших хворих високий рівень МАР, притаманний для дисплазії сполучної тканини, може свідчити про вроджені або набуті дефекти біосинтезу колагену і, як наслідок, порушення функції сполучної тканини.

Ключові слова: малі аномалії розвитку, діти, серцево-судинна патологія.

Проблема дисплазії сполучної тканини (ДСТ) в останні роки викликає зацікавленість як науковців, так і лікарів у зв'язку із високим виявленням цієї патології у хворих. За даними різних авторів, частота виявлення ДСТ в різних групах обстеження коливається від 26% до 80% [1-3].

Частота одиничних зовнішніх фенотипічних ознак надзвичайно висока – у 94% осіб молодого віку. Відмінність показників пов'язана з відсутністю уніфікованого підходу до діагностики ДСТ [4].

Відомо близько 200 видів спадкової патології, що зумовлені порушеннями метаболізму сполучної тканини [1]. Широкий спектр патологічних станів, зумовлених структурними пору-

шеннями сполучної тканини, визначається складністю будови і різноманіттям її функцій [5].

Накопичення даних про патогенез серцево-судинних захворювань сприяє розумінню ролі генетичних чинників у формуванні та розвитку таких захворювань. Більшість захворювань серцево-судинної системи є мультифакторними. У формуванні клінічного фенотипу цих захворювань приблизно однаковий внесок мають як спадковість, так і чинники середовища [6].

У розвитку захворювань серцево-судинної системи суттєву роль відіграє комплекс генів-кандидатів серцево-судинного ризику. Перш за все це стосується генів, що кодують структурно-функціональну організацію факторів ренін-ангіотензин-альдостеронового каскаду (системи РААС), комплексу генів, що кодують синтез ендотеліальних факторів, адренергічних рецепторів. Також результати досліджень свідчать про участь у патогенезі серцево-судинної патології генів-регуляторів фібрinolізу та атерогенезу [6-8].

Значне місце серед незалежних чинників серцево-судинного ризику належить поліморфізму генів фолатного циклу, що призводить до підвищення рівня гомоцистеїну в крові. Вплив підвищеного рівня цієї амінокислоти (більше 10-12 мкмоль/л) зумовлює гіперкоагуляційний зсув і пошкодження комплексу інтима-медіа, що, в свою чергу, призводить до дисфункції ендотелію, тромбозів і розвитку атеросклерозу судин серця та головного мозку навіть у молодому віці [9, 10].

Провідна роль у розвитку ДСТ належить мутаціям у генах, що кодують синтез і просторову орієнтацію колагену та структурних вуглеводно-білкових комплексів, ферментів, що забезпечують утворення колагенових міофібрил [9].

Особливість морфогенезу сполучної тканини полягає у тому, що вона бере участь у формуванні каркасу серця практично на всіх ета-

пах онтогенезу. В класифікації захворювань серцево-судинної системи Нью-Йоркської асоціації кардіологів (1987 р.) був уперше виділений синдром ДСТ серця, що супроводжує як диференційовані, так і недиференційовані ДСТ [11].

Оцінка комплексу виявлених зовнішніх фенотипічних ознак дає можливість запідозрити вісцелярні прояви дисплазії сполучної тканини вже на стадії об'єктивного клінічного обстеження дитини. Уваги вимагають навіть одиничні зовнішні маркери, оскільки за недиференційованого синдрому дисплазії сполучної тканини вони поєднуються з різними вісцелярними проявами дисплазії сполучної тканини. Діти навіть з одиничними якісно значущими зовнішніми фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини вимагають ретельного інструментального обстеження для виявлення аномалій внутрішніх органів [12].

Матеріали і методи

Нами визначено особливості фенотипу у 99 хворих із патологією серцево-судинної системи

Характеризуючи фенотип, дотримувалися схеми, розробленої на кафедрі клінічної генетики та ультразвукової діагностики ХМАПО (1998 рік) [13], в якій фіксували наявність описових малих аномалій розвитку (МАР), використовуючи прийняті в тератології терміни і поняття [14]. Також використовувалася класифікація, розроблена Merks Н. М. із співавторами [15]. Згідно з дослідженнями [16], у здорової дитини кількість МАР може коливатися від 0 до 6.

Контрольну групу (КГ) склали 60 здорових дітей, обстежених фахівцями ДУ «ІОЗДП НАМН».

Результати та обговорення

Переважає кількість обстежених нами хворих має понад 6 МАР (81,48±7,48 %), що

вірогідно частіше, ніж у контрольній групі (18,33±4,99 %, $p < 0,001$). У 52,53±5,02 % хворих із серцево-судинною патологією встановлено середній рівень стигматизації (7-10 МАР).

Серед обстежених нами хворих у 27 дітей було встановлено діагноз артеріальна гіпертензія (АГ) (І група). У переважній кількості хворих із АГ зареєстровано більше 6°МАР (81,48±7,48 %). Середній рівень стигматизації (від 7 до 10 МАР) виявлено у 55,56±9,56 % хворих із АГ. В одного хворого із АГ виявлено високий рівень стигматизації (17 МАР), але виявлені МАР мали неспецифічний характер.

Другу групу склали хворі з іншою серцево-судинною патологією (72 хворих), з яких у 83,33±4,39 % випадків виявлено понад 6 МАР, середній рівень стигматизації (від 7 до 10 МАР) виявлено у 51,39±5,89 %.

Під час порівняння кількості МАР у хворих із АГ та хворих з іншою серцево-судинною патологією (ІІ група) достовірних відмінностей встановлено не було.

В обох групах хворих більшість МАР було сконцентровано в черепно-лицьовій зоні (56,49±3,51 % – в І групі; 56,0±1,91 % – в ІІ групі). Достовірних відмінностей у розташуванні МАР у групах хворих встановлено не було.

Найчастіше в обох групах хворих траплялися такі МАР: як дисморфічні вушні раковини, периорбітальні тіні та диспластичний ріст зубів. Серед МАР тулуба і кінцівок найчастіше реєструвалися деформація грудної клітини, сандалевидна щілина та кіфоз (табл. 1).

Встановлено достовірні відмінності трапляння окремих МАР в обстежуваних групах. Так, плоскостопість вірогідно частіше виявлялась у дітей І групи (48,15±9,62 % проти 21,13±4,84 %, $p < 0,01$), вагусна деформація нижніх кінцівок (25,93±8,43 % проти 47,89±5,93 %, $p < 0,05$) та сколіоз (11,11±6,05 % проти 28,17±5,34 % $p < 0,05$) – у дітей ІІ групи.

Таблиця 1. Кількість окремих МАР у хворих

| МАР | І група | ІІ група |
|----------------------------|--------------|--------------|
| Дисморфічні вушні раковини | 92,59 ± 5,04 | 95,77 ± 2,39 |
| Периорбітальні тіні | 59,26 ± 9,46 | 70,42 ± 5,42 |
| Диспластичний ріст зубів | 40,74 ± 9,45 | 56,33 ± 5,89 |
| Деформація грудної клітини | 40,74 ± 9,46 | 26,76 ± 5,25 |
| Сандалова подібна щілина | 55,56 ± 9,50 | 45,07 ± 5,91 |
| Кіфоз | 25,93 ± 8,43 | 32,39 ± 5,55 |

Примітка. *МАР – малі аномалії розвитку.

В обстежуваній групі дітей не було виявлено МАР, які можна було б віднести до специфічних ознак, притаманних моногенній або хромосомній патології.

Аналізуючи описові МАР, ми спробували визначити основні фенотипи, характерні для дисплазії сполучної тканини. Марфаноподібний фенотип було визначено тільки у хворих II групи (11,11±3,70 %). Елерссподібний фенотип виявлявся у 22,22±8,00 % хворих I групи та у 29,17± 5,36 % – II групи. Некласифікований фенотип вірогідно частіше спостерігався в I групі обстежуваних хворих (77,78± 8,00 % проти 56,94±5,84 %, $p < 0,05$).

Для оцінки працездатності серця за фізичного навантаження обстежуваним хворим було проведено пробу Руф'є. Залежно від отриманих результатів було виділено 3 групи хворих: I – добрий результат; II – задовільний; III – незадовільний результат. У всіх обстежуваних групах переважна кількість дітей мала понад 6 МАР (I група – 72,22 ± 10,56 %; II група – 76,92 ± 8,43 %; III – 87,55 ± 8,27 %). Основна кількість МАР також була сконцентрована у черепно-лицьовій зоні (табл. 2).

Достовірних розбіжностей за кількістю МАР у досліджуваних групах встановлено не було.

Серед МАР черепно-лицьової зони у хворих окреслених груп найчастіше траплялися дисморфічні вушні раковини, периорбітальні тіні та диспластичний ріст зубів. Серед МАР

тулуба і кінцівок найчастіше реєструвалися деформація грудної клітини, сандалевидна щілина та кіфоз (табл. 3).

Порівнюючи отримані дані за групами, констатуємо, що вірогідні розбіжності встановлені для хворих III групи. У хворих III групи рідше, ніж у I та II групах, реєструвався кіфоз ($p < 0,05$); частіше, ніж у II групі, – периорбітальні тіні ($p < 0,05$); частіше ніж у I та II групах, траплялися крилоподібні лопатки ($p < 0,05$), сандалевидна щілина ($p < 0,01$), плоскостопість ($p < 0,05$).

Певні поєднання зовнішніх ознак дозволили припустити той або інший фенотип у обстежених хворих. У хворих усіх груп було визначено марфановидний, елерсовидний або неklasифікований фенотип. Достовірних відмінностей у частоті трапляння фенотипів у групах хворих встановлено не було (табл. 4).

Серед дітей, що активно займалися спортом (45 підлітків), найчастіше реєструвався неklasифікований фенотип (68,89±6,90 %), найрідше – марфановидний (4,44±3,07 %). Елерсовидний фенотип реєструвався у 26,67 ± 6,59 % випадків.

Діти, що не займалися спортом (32 підлітки) також найчастіше мали неklasифікований фенотип (59,38±8,68 %), найрідше – марфановидний (12,5±5,85 %). У 28,12±7,95 % випадків визначався елерсовидний фенотип.

Таблиця 2. Кількість МАР у групах хворих залежно від показників проби Руф'є
%±m

| Кількість МАР | I група | II група | III група |
|---------------------------|---------------|--------------|--------------|
| До 6 МАР | 27,78 ± 10,56 | 23,08 ± 8,43 | 12,50 ± 8,27 |
| Більше 6 МАР | 72,22 ± 10,56 | 76,92 ± 8,43 | 87,55 ± 8,27 |
| МАР черепно-лицьової зони | 57,05 ± 3,96 | 52,81 ± 3,29 | 56,60 ± 3,94 |
| МАР тулуба і кінцівок | 41,03 ± 3,93 | 39,39 ± 3,22 | 43,40 ± 3,94 |

Примітка. *МАР – малі аномалії розвитку.

Таблиця 3. Кількість окремих МАР у групах хворих залежно від показників проби Руф'є
%±m

| МАР | I група | II група | III група |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Дисморфічні вушні раковини | 88,89±7,41 | 100,00±0,00 | 81,25±10,78 |
| Периорбітальні тіні | 66,67±11,11 | 61,54±9,73 | 87,50±8,54 |
| Диспластичний ріст зубів | 50,00±11,79 | 50,00±10,00 | 43,75±12,81 |
| Кіфоз | 50,00±11,79 | 34,61±9,51 | 6,25±6,25 |
| Сандаля подібна щілина | 33,33±11,11 | 34,62±9,52 | 62,50±12,50 |

Примітка. *МАР – малі аномалії розвитку.

Таблиця 4. Розподіл фенотипів у групах хворих залежно від показників проби Руф'є
%±m

| Фенотип | I група | II група | III група |
|------------------|-------------|------------|-------------|
| марфаноподібний | 11,11±7,41 | 11,11±6,05 | 11,11±7,41 |
| елерсоподібний | 33,33±11,11 | 25,93±8,44 | 38,89±11,49 |
| некласифікований | 55,56±11,71 | 62,96±9,29 | 50,0±11,79 |

Висновки

Таким чином, на основі аналізу отриманих даних встановлено, що значна кількість дітей має понад 6 МАР.

Під час порівняння кількості МАР та фенотипів у хворих із АГ та хворих з іншою серцево-судинною патологією (II група) достовірних відмінностей встановлено не було.

Достовірних розбіжностей за кількістю

МАР та фенотипів у групах хворих (залежно від показників проби Руф'є) встановлено не було.

Виявлений у наших хворих високий рівень МАР, притаманних для дисплазії сполучної тканини, може свідчити про вроджені або набуті дефекти біосинтезу колагену і, як наслідок, порушення функції сполучної тканини.

References

- Zemtsovckii E.V. Soyedinitelnotkannyye displazii serdtsa. SPb.: TOO «Politekst-Nord-Vest». 2000. 115 s. [in Russian] / Земцовский Э.В. Соединительнотканнные дисплазии сердца. СПб.: TOO «Политекст-Норд-Вест», 2000. 115 с.
- Kadurina T.I. Nasledstvennyye kollagenopatii (klinika. diagnostika. lecheniye i dispanserizatsiya). SPb.: «Nevskiy dialekt», 2000. 271 s. [in Russian] / Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: «Невский диалект», 2000. 271 р.
- Nechayeva G.I., Temnikova E.A., Viktorova I.A., Strazhev S.V., Semchenko V.M. Primeneniye venotonicheskogo preparata «Detraleks-500» v programme reabilitatsii patsiyentov s displaziyei soyedinitelnoy tkani. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2001. №1. S. 25–28. [in Russian] / Нецаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А., Стражев С.В., Семченко В.М. Применение венотонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2001. №1. С. 25–28.
- Displaziya soyedinitelnoy tkani / Pod red. T.I. Kadurinoy., V.N. Gorbunovoy. Sankt-Peterburg: Elbi. 2009. 714 s. [in Russian] / Дисплазия соединительной ткани / Под ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. Санкт-Петербург: Элби, 2009. 714 с.
- Zemtsovskiy E.V. Nado li pytatsya differentsirovat t.n. nedifferentsirovannyye displazii soyedinitelnoy tkani? *Novyye Sankt-Peterburgskiyе vrachebnyye vedomosti*. 2008. № 1. S. 67–74. [in Russian] / Земцовский Э.В. Надо ли пытаться дифференцировать т.н. недифференцированные дисплазии соединительной ткани? *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2008. № 1. С. 67–74.
- Ginter E.K. Meditsinskaya genetika. M.: Meditsina, 2003. 448 s. [in Russian] / Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина, 2003. 448 с.
- Gorbunova V.N., Strekalov D.L., Khavinson V.Kh. Analiz korrelyatsiy mezhdru geneticheskimi markerami. assotsiirovannymi s ishemicheskoy boleznью serdtsa. i pokazatelyami lipidnogo obmena i arterialnogo davleniya. *Med. akad. zhurnal*. 2003. T. 3, № 1. S. 66–76. [in Russian] / Горбунова В.Н., Стрекалов Д.Л., Хавинсон В.Х. Анализ корреляций между генетическими маркерами, ассоциированными с ишемической болезнью сердца, и показателями липидного обмена и артериального давления. *Мед. akad. журнал*. 2003. Т. 3, № 1. С. 66–76.
- Opredeleeniye geneticheskoy predispozitsionnosti k nekotorym multifaktorialnym zabolevaniyam. *Geneticheskii pasport: metod. rek. / pod red. Baranova V.S., Khavinsona V.Kh.* SPb.: IKF «Foliant», 2001. 48 s. [in Russian] / Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт: метод. рек. / под ред. Баранова В.С., Хавинсона В.Х. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. 48 с.
- Washio T., Nomoto K., Watanabe I. et al. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure. *Int Heart J*. 2011. Vol. 52. P. 224–228.
- Kimelfeld E.I., Koltsova E.A., Petrova E.A., Tupitsyna T.V., Slominskiy P.A., Limborskaya S.A. Gipergomotsisteinemiya i S677T polimorfizm gena MTHFR u patsiyentov s ishemicheskim insultom v vozraste do 50 let. *Consilium Medicum*. 2016. № 2. S. 13–17. [in Russian] / Кимельфельд Е.И., Кольцова Е.А., Петрова Е.А., Тупицына Т.В., Сломинский П.А., Лимборская С.А. Гипергомоцистеинемия и С677Т полиморфизм гена MTHFR у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте до 50 лет. *Consilium Medicum*. 2016. № 2. С. 13–17.
- Dedova V.O., Dotsenko N.Ya., Boyev S.S., Shekhunova I.A., Gerasimenko L.V. Rasprostranennost displazii soyedinitelnoy tkani (obzor literatury) [in Russian] / Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=478> (дата звернення: 6.03.2019).
- Churilina A.V., Moskalyuk O.N., Chalaya L.F., Yakubenko E.D., Erlichman K.M. K voprosu o roli magniya v formirovaniі displazii soyedinitelnoy tkani. *Zdorovye rebenka*. 2010. № 5 (26). S. 95–100. [in Russian] / Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф., Якубенко Е.Д., Эрлихман К.М. К вопросу о роли магния в формировании дисплазии соединительной ткани. *Здоровье ребенка*. 2010. № 5 (26). С. 95–100.

13. Molodan L.V., Bugayeva E.V., Demina O.O., Volchik I.V. Opisanіye fenotіpa: metod. rek. KhIU.V. Kharkov, 1998. 49 s. [in Russian] / Молодан Л.В., Бугаева Е.В., Демина О.О., Волчик И.В. Описание фенотіпа: метод. рек. ХИУВ. Харьков, 1998. 49 с.
14. Lazyuk G.I. Teratologiya cheloveka. M.: Meditsina, 1991. [in Russian] / Лазюк Г.И. Тератология человека. М.: Медицина, 1991.
15. Merks H.M., van Karneebek C.D.M., Caron H.C., Hennekam R.C. Phenotypic abnormalities: Terminology and classification. *American Journal of Medical Genetics*. 2003. N123A. P. 211–230.
16. Grechanina E.Ya., Pesochina E.A., Zelenyy V.M. Sindromologicheskiy analiz v klinicheskoy praktike: metod. rek. Kharkov, 1992. 15 s. [in Russian] / Гречанина Е.Я., Песочина Э.А., Зеленый В.М. Синдромологический анализ в клинической практике: метод. рек. Харьков, 1992. 15 с.

DEMENKOVA I.

State institution "Institute for the Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences", Ukraine, 61153, Kharkiv, Juvileynyi Prospekt, 52, e-mail: deminn@ukr.net

PHENOTYPIC SYMPTOMS OF THE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN WITH THE CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY

Aim. The aim of the study is to reveal the descriptive small developmental abnormalities (SDA) in children with cardiovascular pathology. **Methods.** By means of the scheme, designed at the Department of Clinical Genetics and Ultrasound Diagnostics of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, and the classification, developed by Merks H.M. with co-authors, the phenotype characteristic features were established in 99 patients with the cardiovascular system pathology. **Results.** The overwhelming number of the examined patients has more than 6 SDA (81.5%). The average level of stigmatization (7-10 SDA) has been determined in 52.5% of patients with cardiovascular pathology. Most of the SDA are concentrated in the craniofacial area (56.5%). No reliable differences have been observed in the number and location of the SDA after dividing the children in dependence with the clinical diagnosis and the results of the Ruffie test. The entire spectrum of the revealed SDA refers to the signs of the connective tissue dysplasia. **Conclusions.** The high level of SDA, which are typical for the connective tissue dysplasia, may testify to the congenital or acquired defects in the collagen biosynthesis, and, as the consequence, to the disorders in the function of the connective tissue in our patients.

Keywords: small developmental abnormalities, children, cardiovascular pathology.