



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15959 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/00  
A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ФОРМУВАННЯ ДИСПЛАЗІЙ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ПОРУШЕНЬ ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ**

1

2

(21) u200601358

(22) 10.02.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Починок Тетяна Вікторівна, Тяжка Олександра Василівна, Васюкова Марина Марківна, Чернишова Оксана Володимирівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб прогнозування формування дисплазій сполучної тканини та порушень імунітету у дітей, що включає клінічне обстеження матері дитини,

який відрізняється тим, що додатково виявляють фактори ризику зі сторони матері дитини: загрози переривання вагітності, токсикозу першої половини вагітності, судинної дистонії за гіпотензивним типом, пологи шляхом кесаревого розтину, фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини у новонародженої дитини та визначають наявність оксипроліну та глікозоаміногліканів у сечі, і при вмісті оксипроліну вище  $65,3 \pm 1,1$  мкмоль/л та вмісті глікозоаміногліканів -  $55,4 \pm 1,2$  мкмоль/л прогнозують порушення імунітету у дітей.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до педіатрії і може бути застосована для діагностики формування дисплазій сполучної тканини та порушень імунітету у дітей.

В останнє десятиріччя спостерігається тенденція до збільшення захворюваності у дитячому віці на вроджені хвороби сполучної тканини. Педіатрам приходится зустрічатися з генетичне детермінованими порушеннями обміну речовин сполучної тканини (СТ) у дітей. Ці захворювання проявляються чіткою клінічною симптоматикою та називаються диференційованими мезинхімальними або сполучнотканинними дисплазіями (СТД). До них відносяться синдроми Марфана, Елерс-Данлоса, незавершений остеогенез, еластична псевдоксантома та інші [1].

Поряд з диференційованими захворюваннями СТ, які мають фенотипові ознаки та пов'язані з первинними генними мутаціями, існують її аномалії у вигляді неповних, недиференційованих форм [2, 3]. Ці аномалії об'єднуються у дисплазії СТ під якими слід розуміти такі зміни СТ, фенотипові та клінічні прояви при яких, з одного боку свідчать про наявність сполучнотканинного дефекту, а з другого - не вкладаються ні в один з відомих генетичне обумовлених синдромів мезенхімальної недостатності [4]. В останні роки спостерігається

зростання кількості випадків недиференційованих форм СТД у дітей. Остаточні причини цього явища не з'ясовані. Хоча в літературі зустрічаються поодинокі роботи, в яких вказується припущення, що формування недиференційованих форм СТД у дітей пов'язано з патогенними впливами на організм матері та плоду в онтогенезі, в наслідок погіршення екологічної ситуації, поганого харчування, стресів [5].

За даними літератури у дітей при недиференційованій СТД поряд із зовнішніми фенотиповими ознаками виявляється СТД та клінічна дисфункція одного або декількох внутрішніх органів (центральної нервової, серцево-судинної, сечовидільної і репродуктивної систем, систем крові та зовнішнього дихання, шлунково-кишкового тракту. Вони страждають на запальні процеси серця, верхніх дихальних шляхів, ЛОР-органів, легенів, нирок та шкіри [6, 7, 8].

Відомий спосіб прогнозування патології різних органів та систем у плода та дитини, обраний нами в якості найближчого аналога, що базується на проведенні ультразвукового дослідження вагітної жінки та її плоду [9].

Проте даному способу притаманні деякі недоліки: перш за все необхідність наявності ультразвукового обладнання в акушерських клініках, висо-

(19) UA (11) 15959 (13) U

кої кваліфікації спеціалістів, негативного впливу ультразвуку на мати та плід. Даний спосіб прогнозування патології різних органів та систем дозволяє виявити грубі анатомічні порушення, вимагає значних затрат, що перешкоджає його широкого і до того ж не в повній мірі впровадження особливо в умовах сільської місцевості.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється полягає в встановленні доступного способу прогнозування формування дисплазії сполучної тканини у дітей без втрати точності та специфічності шляхом поглибленого збору анамнезу з подальшим його аналізом, клінічного та лабораторного обстеження дітей.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування, який включає та клінічне обстеження матері дитини, згідно корисної моделі додатково виявляють фактори ризику зі сторони матері дитини: загрози переривання вагітності, токсикозу першої половини вагітності, судинної дистонії за гіпотензивним типом, пологи шляхом кесаревого розтину, фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини у новонародженої дитини та визначають наявність оксипроліну та глікозоаміногліканів у сечі і при вмісті оксипроліну вище -  $65,3 \pm 1,1$  мкмоль/л та вмісті глікозоаміногліканів -  $55,4 \pm 1,2$  мкмоль/л прогнозують порушення імунітету у дітей.

Відмінною особливістю способу, що заявляється є те, що ризик виникнення дисплазії сполучної тканини з аномалією розвитку внутрішніх органів та порушенням імунітету можна спрогнозувати при патологічному перебігу вагітності, що формування дисплазії сполучної тканини у 100% випадків залежить від впливу 2 та більше чинників несприятливого акушерського анамнезу на плід з подальшим порушенням імунітету у дітей, який оцінюють за наявністю оксипроліну та ГАГ у сечі і при їх значенні вище - оксипролін -  $65,3 \pm 1,1$  мкмоль/л та ГАГ -  $55,4 \pm 1,2$  мкмоль/л, - прогнозують порушення імунітету у них: фагоцитозу, кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, місцевого імунітету за даними IgA та sigA, оскільки стани, що викликають гіпоксію плоду (загроза викидня вагітності, токсикоз першої половини вагітності, судинна дистонія за гіпотензивним типом у вагітної жінки, недоношеність, пологи шляхом кесаревого розтину) сприяють розвитку дисплазії сполучної тканини з патологічним розпадом колагену та підвищенням виділенням оксипроліну і ГАГ з сечею, що дає можливість точно і відносно просто діагностувати функціональні порушення фагоцитуючих клітин та місцевого імунітету. За доступними нами літературними даними такий спосіб прогнозування дисплазії сполучної тканини та порушень імунітету у дітей є невідомий.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

Для верифікації діагнозу НДСТ використовують клінічні критерії за Нью-Йоркською асоціацією кардіологів [10] або можна використовувати розроблену нами спеціальну таблицю фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини (таблиця 1). При наявності 6 та більше ознак фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини виставляють дитині діагноз НДСТ.

Фенотипові ознаки сполучнотканинних дисплазій

N п/п	Ознаки	Є	Немає
1	Краніоцефальні:		
	Невірна форма черепа		
	Доліхоцефалія		
	Незрощення губи		
	Незрощення верхнього піднебіння		
	Зривлення носової перегородки		
2	Часті носові кровотечі		
	Очні:		
	Міопія		
	Епікант		
	Широко розрашовані очі		
	Близько розрашовані очі		
3	Колобоми		
	Короткі або вузькі очні щілини		
	Птоз		
	Катаракта		
	Порожнина роту:		
	Високе піднебіння		
4	Порушення росту зубів		
	Розщеплення язичка		
	Аномалії прикусу		
	Скошеність підборіддя		
	Товсті губи з борознами		
	Малий та великий рот		
5	Вуха:		
	Низьке розташування		
	Асиметрія		
	Неправильний розвиток завитків		
	Малі або прирощені мочки вух		
	Відсутність козелка		
6	Дуже великі або дуже маленькі		
	Відкоплені вуха		
	Вроджена туговухість		
	Руки:		
	Короткі або криві мізинці		
	Потовщення нігтьових фаланг		
7	Син- або полірахнодактилія		
	4-й палець менше 2-го		
	Порушення росту нігтів		
	Гіпермобільність суглобів		
	Ноги:		
	Варикозне розширення вен		
8	Плоскостопість		
	X- та 0 подібне викривлення ніг		
	"Сандалевидна" міжфалангова щілина		
	Шкіра:		
	Підвищена розтяжність		
	Вогнища депігментації		
9	Стрії		
	Велика кількість пігментних плям		
	Гіпертрихоз		
	Гемангіоми		
	Ангіоектазії		
	Суха зморщена шкіра		
10	Крижі		
	Кості, хребет:		
	Деформація грудної клітки		
	Spina bifida		
	Кіфоз		
	Ювенільний остеохондроз		
11	Підвищена ломкість нігтів		
	Конституція:		
	Астенічна		
	Збільшення подовжених розмірів тіла		
	Порушення осанки		
	Гіпертрофія		

Проводять поглиблений збір анамнезу з подальшим його аналізом та клінічне обстеження дітей. Усі клініко-анамнестичні дані оброблені за допомогою спеціально розробленої інформаційно-пошукової комп'ютерної системи. Далі збирають

добову сечу та визначають у сечі рівень оксипроліну та ГАГ.

З обстежених 120 дітей, що відвідували дитячий дошкільний заклад, ознаки сполучнотканинної дисплазії було виявлено у 79 (65,8%) дітей. Серед них: 50 (63,3%) дітей часто хворіли на ГРВІ, 29 (36,7%) мали прояви НДСТ проте не хворіли на ГРВІ. 21 (17,5%) дитина з 120 часто хворіла на ГРВІ, але не мала проявів НДСТ. Для поглибленого клініко - лабораторного обстеження було відібрано 51 дитина, яка страждала на часті ГРВІ; серед них - 30 - з ознаками сполучнотканинної дисплазії, 21 - без ознак СТД, що часто хворіли на ГРВІ.

Серед дітей з ознаками СТД, що часто хворіли на ГРВІ, найчастіше спостерігався MASS-фенотип у 14 (46,7%) дітей, Елерсо-подібний тип дисплазії сполучної тканини (ДСТ) виявлено у 10 (33,3%) дітей, Морфано-подібний тип ДСТ - у 6 (20%). У 20 (66,6%) дітей з НДСТ виявлено аномалії розвитку внутрішніх органів (пролапс мітрального клапану у 6 (30%) дітей, додаткові хорди лівого шлуночка у 8 (40%) дітей, аномалії розвитку жовчного міхура у 11(55%) дітей, нирок (подвоєння лоханок) у 3 (15%) дітей, селезінки (додаткові долі) у 2 (10%) дітей. Причому у 6 (30%) з 20 дітей було виявлено 2 та більше аномалій внутрішніх органів. Діагноз НДСТ у дітей встановлюють при наявності 6 та більше фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини за даними таблиці 1.

Основними ознаками НДСТ з боку опорно-рухового апарату у обстежених дітей було наявність кіфо-сколіозу, порушення статури, деформації грудної клітки, плоскостопості, гіпермобільності суглобів та їх дисплазії, скривлення та скорочення пальців кистей рук та стоп ніг, гіпереластоз шкіри, порушення росту зубів.

У більшості дітей з НДСТ відмічався диспропорційний розвиток за даними росту та маси тіла дитини. У переважної більшості дітей спостерігалася астенична будова тіла.

Аномалії конституції були виявлені у більшості обстежених дітей. Алергічний діатез у дітей обох груп спостерігався в рівній кількості, а лімфатичний діатез у 4 рази частіше спостерігався у дітей з дисплазією.

Артеріальний тиск був знижений нижче вікової норми у 33,3% дітей з ознаками НДСТ та 19,1% дітей без ознак ДСТ.

Клінічні ознаки дискінезії жовчовивідних шляхів, які були підтверджені УЗД було виявлено відповідно у 57% дітей з ознаками НДСТ та 40% дітей без ознак ДСТ.

При поглибленому вивченні анамнезу обстежених дітей виявилось, що обтяжений перинатальний анамнез переважав у дітей, що мали прояви НДСТ. У матерів цих дітей майже у 5 разів частіше спостерігалася загроза викидня, в 3 рази частіше перебіг вагітності був з токсикозом 1 половини та прояви судинної дистонії за гіпотензивним типом відмічалися у 3 рази частіше. Серед дітей з НДСТ кожна 8 дитина народилася недоношеною, на відміну від групи здорових дітей де усі народилися в строк. Серед дітей з ознаками НДСТ у 2 рази частіше спостерігалось їх народження шляхом кесаревого розтину, тобто кожна 4 дитина. Наявність 2

та більше чинників несприятливого акушерського анамнезу дає 100% вірогідність народження дитини з дисплазією сполучної тканини.

Вивчення стану імунітету у дітей, що страждали на часті ГРВІ і мали прояви НДСТ (1 група), та у дітей без ознак дисплазії СТ (2 група) показало, що з боку клітинної ланки імунітету у обстежених груп дітей не спостерігалось вірогідних змін.

Разом з тим, при вивченні показників фагоцитозу у обстежених груп дітей нами виявлено вірогідні відмінності рівня активності та інтенсивності фагоцитозу (таблиця 2). Так з представлених у таблиці даних видно, що у дітей, які страждають на часті ГРВІ вірогідно знижені показники активності фагоцитозу у порівнянні з фагоцитарною активністю виявленою у здорових дітей ( $P < 0,05$ ). Більш значні відхилення з боку фагоцитарної активності було виявлено у дітей з НДСТ у порівнянні з показниками дітей без НДСТ ( $P > 0,05$ ). Вірогідних відхилень показників інтенсивності фагоцитозу у дітей 1 та 2 груп у порівнянні з групою контролю не виявлено ( $P > 0,05$ ). Оцінюючи результати НСТ-тесту слід відмітити, що величини спонтанного НСТ-тесту дітей 1 та 2 груп не відрізнялися між собою та з показниками у здорових дітей ( $P > 0,05$ ) (таблиця 3).

Таблиця 2

Показники фагоцитозу у дітей, що страждають на часті ГРВІ ( $M \pm m$ )

№ п/п	Група дітей	n	Активність фагоцитозу(%)	Інтенсивність фагоцитозу
1	З ознаками НДСТ	30	31,6 $\pm$ 2,1	5,7 $\pm$ 0,5
2	Без ознак НДСТ	21	42,3 $\pm$ 2,1	5,5 $\pm$ 0,5
3	Здорові діти	20	56,8 $\pm$ 2,6	5,4 $\pm$ 0,1

$P_{1-2}$	<0,05	<0,05
$P_{1-3}$	<0,05	<0,05
$P_{2-3}$	<0,05 ;	>0,05

Таблиця 3

Показники НСТ-тесту у дітей, що страждають на часті ГРВІ ( $M \pm m$ )

№ п/п	Група дітей	n	Спонтанний НСТ-тест (%)	Стимульований НСТ-тест (%)	Резерв (%)
1	З ознаками НДСТ	30	16,6 $\pm$ 2,1	24,6 $\pm$ 1,5	8,1 $\pm$ 1,0
2	Без ознак НДСТ	21	16,4 $\pm$ 1,1	29,6 $\pm$ 0,5	13,2 $\pm$ 1,1
3	Здорові діти	20	18,1 $\pm$ 1,02	40,8 $\pm$ 1,44	22,7 $\pm$ 1,77

$P_{1-2}$	<0,05	<0,05	>0,05
$P_{1-3}$	<0,05	<0,05	<0,05
$P_{2-3}$	>0,05	<0,05	<0,05

Разом з тим, у обстежених обох груп дітей відмічено зниження показників стимульованого НСТ-тесту та фагоцитарного резерву у порівнянні з даними дітей контрольної I групи ( $P < 0,05$ ). У дітей 1 групи обстеження відбувалося більш значне зниження показників стимульованого НСТ-тесту та фагоцитарного резерву у порівнянні з показниками дітей 2 групи ( $P < 0,05$ ).

Нами не виявлено вірогідних змін з боку середніх показників гуморального імунітету у обстежених дітей.

Результати дослідження показників місцевого імунітету за даними вмісту в слині секреторного

імуноглобуліну А, імуноглобулінів А, G, рівня лізоциму у дітей, які страждають на часті ГРВІ. представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

Показники місцевого імунітету  
у дітей, що страждають на часті ГРВІ, (M±m)

Групи обстежених дітей	slgA, г/л	IgA, г/л	IgG, г/л	Лізоцим, г/л
З ознаками НДСТ п-30	0,29±0,02	0,011±0,002	0,080±0,03	0,022±0,003
Без ознак НДСТ п-21	0,39±0,002	0,019±0,001	0,08±0,02	0,038±0,001
Здорові діти п-20	0,58±0,03	0,125±0,019	0,085±0,03	2,98±0,12

P <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
P <sub>1-3</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
P <sub>2-3</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Як видно з представлених у таблиці 4 даних, при частих повторних вірусних респіраторних інфекціях у дітей в слині істотно знижені показники імуноглобуліну А (IgA), лізоциму, секреторного імуноглобуліну А (slgA). Це вказує на слабкість та неповноцінність місцевого імунітету цієї категорії дітей.

Причому, у дітей з ознаками НДСТ спостерігаються значно більші відхилення з боку показників IgA, лізоциму, slgA (P<0,05).

Таким чином, вивчення стану імунітету у дітей двох груп наглядно, які страждають на часті ГРВІ, показало, що ступінь порушень імунної системи при повторних ГРВІ у них не однакова. Найбільш глибокі зміни в імунітеті виявлені у дітей, які мали ознаки НДСТ. У них поряд з більш значними змінами у локальному імунітеті, спостерігалось також більш виражене зниження активності та інтенсивності фагоцитозу, функціональної фагоцитарної активності (кисень-залежний метаболізм) нейтрофілів. Виявлені відхилення в імунітеті дітей з НДСТ можуть бути причиною більш частих респіраторних захворювань, які нерідко у них мають ускладнений перебіг, частіше сприяють сенсibiliзації організму, формуванню хронічної бронхолегеневої та інших видів соматичної патології.

Маркерами розпаду колагену є підвищення виділення з сечею оксипроліну та глікозоаміногліканів, які визначають у добовій порції сечі [11]. Аналіз результатів біохімічного обстеження виявив у дітей з дисплазією сполучної тканини підвищену порівняно з нормальним рівнем екскреції оксипроліну та глікозоаміногліканів із сечею (таблиця 5).

Таблиця 5

Рівень екскреції оксипроліну та  
глікозоаміногліканів у добовій сечі дітей з НДСТ, (M±m)

№ п/п	Групи дітей	Оксипролін мкмоль/л	ГАГ мкмоль/л
1	З ознаками НДСТ п-30	88,79±1,2	63,02±1,2
2	Здорові діти п-20	65,3±1,1	55,4±1,2

P <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,05
------------------	-------	-------

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність вірогідного зворотного зв'язку між рівнем екскреції оксипроліну у добовій порції сечі дітей з НДСТ з одного боку та рівнем фаго-

цитарної активності у венозній крові, індукованої фагоцитарної активності і фагоцитарним резервом нейтрофілів у венозній крові, slgA в слині, з іншого (Фіг.1)

Це дозволяє, в певній мірі, говорити про причинний взаємозв'язок між фагоцитарною активністю фагоцитів-нейтрофілів, показниками кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, рівнем секреторного slgA в слині та рівнем екскреції оксипроліну дітей з недиференційованою ДСТ, що страждають на часті ГРВІ. Тобі можна припустити, що підвищений розпад колагену сприяє зниженню активності фагоцитозу, знижує кисень-залежного метаболізму нейтрофілів та продукцію slgA і, можливо, сприяє формуванню у дітей вторинних імунодефіцитних станів, розвитку частих ГРВІ та їх ускладненого перебігу.

Доведено, що більш глибокі зміни в імунітеті у дітей спостерігаються у тих дітей, у яких виявляється більше фенотипових ознак СТД та у них відмічається більш високий рівень розпаду колагену (за даними виділення оксипроліну та ГАГ у добовій сечі).

Отримані дані про причинний взаємозв'язок між фагоцитарною активністю фагоцитів-нейтрофілів, показниками кисень-залежного метаболізму нейтрофілів, рівнем секреторного IgA в слині та рівнем екскреції оксипроліну дітей з недиференційованою ДСТ, що страждають на часті ГРВІ дозволяють припустити, що підвищений розпад колагену сприяє формуванню у дітей вторинних імунодефіцитних станів, розвитку частих ГРВІ та їх ускладненого перебігу і свідчать про доцільність з профілактичною та лікувальною метою цієї категорії дітей застосовувати препарати, які покращують метаболізм сполучної тканини.

Найважливішими чинниками щодо формування дисплазії сполучної тканини у дитини є несприятливий акушерський анамнез, а саме: загроза викидня, токсикоз 1 половини вагітності, судинна дистонія у матері, пологи шляхом кесаревого розтину. Наявність 2 та більше чинників несприятливого акушерського анамнезу дає 100% вірогідність народження дитини з дисплазією сполучної тканини.

Наводимо діагностичний приклад.

Дитина Р., 5 років (2000 року народження), мешканець м. Києва народився недоношеним від 1 патологічної вагітності, яка перебігала з прееклампсією середнього ступеня. Пологи шляхом кесаревого розтину на 36-му тижні вагітності. Оцінка за шкалою Апгар 5-6 балів. Маса тіла при народженні - 2400г, довжина 48см. За даними акушерського анамнезу на плід впливали 3 патологічні чинники (токсикоз, недоношеність, пологи шляхом кесаревого розтину). Хлопчик на 1 році життя 4 рази хворів на ГРВІ, отримувач антибіотики, двічі знаходився на стаціонарному лікуванні. З 2 місячного віку знаходився на штучному вигодовуванні. З цього періоду життя з'явилися прояви ексудативно-катарального діатезу. Переніс рахіт II ступеня, хоча отримувач масляний розчин вітаміну D3 по 500тис. МО на добу з 1 - місячного віку (нерегулярно) до 6 місяців.

З 2 років дитина почала відвідувати дитячий колектив, і кратність захворювань підвищилася до 10-12 разів на рік.

Дані об'єктивного обстеження.

Загальний стан дитини порушений мало, хоча дитина інтоксикована, вкрай бліда, відстає в масі тіла на 8%, у неї знижений апетит, емоційно-лабільний із проявами агресії, підвищена пітливість, особливо в нічні години.

При огляді дитини привертає увагу фенотипові особливості дисплазії сполучної тканини: епікант (1), високе піднебіння (1), порушення росту зубів (1), низьке розташування (1) відтопирених вух з наявністю малих та прирослених мочок вух (1), поліарахнодактилія (1), гіпермобільність суглобів (1), плоскостопість (1), Х-образне викривлення ніг (1), сандалевидна 1 міжфалангова щілина (1), гіпереластоз шкіри (1), гіпертрихоз (1), деформація грудної клітки (1), астенічна конфігурація зі збільшенням подовжених розмірів тіла(1), порушення осанки (1). При підрахуванні загальних фенотипових ознак НДСТ у дитини виявлено 15, хоча після додаткового обстеження з застосуванням ультразвукових методів дослідження у хлопчика виявлено пролапс мітрального клапану I ступеня без геодинамічних порушень, додаткова хорда лівого шлуночка та аномалія розвитку жовчного міхура. Тому дитину можна віднести до MASS - фенотипу з наявністю 15 фенотипових та 3 аномалій внутрішніх органів.

При пальпації шиї виявлено збільшені розміром до горошини задньошийні лімфатичні вузли, підщелепні щільно-еластичної консистенції не спаяні. Перкуторно над легеньми легневий звук. У легенях аускультативно виявлялося жорстке дихання, без хрипів, частота дихання - 22 за 1 хвилину. Границі відносної серцевої тупості відповідали віковим нормам. Тони серця дещо приглушені, вислуховувався ніжний систолічний шум на верхівці серця. Язик обкладений густим білим нальотом. Мигдалики збільшені в розмірах, II ступеня, спаяні з дужками, мають глибокі лакуни без патологічного детриту. В роті декілька каріозних зубів. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації. Печінка пальпувалася; права доля на 2,0см з-під края ребрової дуги, ліва - на 1,5см в епігастрії. Край печінки округлий, еластичний. Пузирні симптоми Ортнера, Мерфі позитивні. Селезінка не збільшена. Відрізки кишечника безболісні. Фізіологічні відправлення в нормі. Проведено лабораторне обстеження:

1) в загальному аналізі крові відмічалася зменшення гемоглобіну (106г/л) та еритроцитів до  $3,3 \times 10^{12}$  кл/л. Кількість лейкоцитів теж була зниженою до  $4,0 \times 10^9$  кл/л. З боку лейкоцитарної формули спостерігалася абсолютна лімфопенія  $1,52 \times 10^9$  кл/л (при нормі  $(1,5-4,5) \times 10^9$  кл/л) при відносних показниках лімфоцитів на нижній границі вікової норми 38%.

2) Імунологічне обстеження включало вивчення стану клітинного, гуморального, місцевого імунітету, фагоцитозу, NBT-тесту, (таблиці 6, 7, 8).

Згідно з представленими в таблиці 6 даними, у дитини виявлене в венозній крові зниження абсолютної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів,  $T_{\text{helper}}$   $T_{\text{cytotoxic}}$  В-лімфоцитів при нор-

мальних показниках НК-клітин та імунорегуля горного індексу.

У дитини показники гуморального імунітету не відрізнялися від таких у здорових дітей цієї вікової групи.

Обстеження місцевого імунітету у дитини, за даними рівнів IgA та sIgA в слині, показало (таблиця 7), що у хлопчика спостерігалася значне зниження цих показників у порівнянні з такими у здорових дітей.

Показники фагоцитозу, за даними рівня фагоцитуючих клітин (нейтрофілів) та числа латекс-часток, які вони поглинають, у обстеженої дитини були знижені в порівнянні з показниками у здорових дітей. Крім того, у цієї дитини спостерігалася зниження індукованої активності нейтрофілів та їх резерву за даними NBT-тесту (таблиця 8).

Таблиця 6

Стан клітинного імунітету дитини Р., 5 років

Показники імунітету ( $\times 10^9$ кл/л)	Дані імунітету ( $\times 10^9$ кл/л)	Межі нормальних вікових коливань Бектон-Дікінсон ( $\times 10^9$ кл/л)
Лейкоцити	4,3 (↓)	6,8-10
Лімфоцити	1,634 (↓)	2,9-5,1
CD3+	1,013 (↓)	1,8-3,0
CD4+CD3+	0,405 (↓)	1,0-1,8
CDS+CD3+	0,304 (↓)	0,8-1,5
CD4+CD3+/CD8+CD3+	1,33 (↓)	1,0-1,6
CD19+	0,500 (↓)	0,7-1,3
CD16+CD56+CD3-	0,3 (N)	0,2-0,6

Таблиця 7

Стан місцевого імунітету у дитини Р., 5 років

Показники імунітету	Дані місцевого імунітету	Здорові діти (контроль) (n=20)
IgA, г	0,11 (↓)	0,125 $\pm$ 0,019
sIgA, г/л	0,34 (↓)	0,58 $\pm$ 0,03

Таблиця 8

Стан фагоцитозу та NBT-тесту у дитини Р. 5 років

Показники фагоцитозу NBT-тесту	Дані фагоцитозу та NBT-тесту	Здорові діти (контроль) (n=20)
Вміст фагоцитуючих клітин, %	43,3	56,8 $\pm$ 2,6
Число латекс-часток, що фагоцитують нейтрофіли	4,5	5,4 $\pm$ 0,1
NBT-тест	Спонтанна фагоцитарна активність, %	17,1
	Індукована фагоцитарна активність, %	18,1 $\pm$ 1,02
	Резерв, %	27,7
		40,8 $\pm$ 1,44
		10,6
		22,7 $\pm$ 1,77

Аналіз результатів біохімічного обстеження виявив у дитини підвищену порівняно з нормальним рівнем екскрецію із сечею оксипроліну ( $120 \text{ мкмоль/л}$  у порівнянні з  $65,3 \pm 1,1 \text{ мкмоль/л}$  у здорових дітей) та глікозоаміногліканів ( $88 \text{ мкмоль/л}$  у порівнянні з  $55,4 \pm 1,2 \text{ мкмоль/л}$  у здорових дітей).

Таким чином, згідно з даними анамнезу, клініко-лабораторного обстеження у дитини з обтяженим акушерським анамнезом, преморбідним фоном з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини, нами виявлені ознаки вторинного імунodefіцитного стану з боку клітинного,

місцевого імунітету та фагоцитозу, який проявлявся у вигляді частих ГРВІ. Крім того, у дитини мали місце хронічний тонзиліт у компенсованій формі, дискінезія жовчовивідних шляхів, карієс зубів.

Список літератури:

1. Трисветова Е.Л., Бова А.А., Фещенко С.П. Врожденные дисплазии соединительной ткани: клиническая и молекулярная диагностика // Медицинские новости.- 2000.- №5.-С.23-29

2. Гинзбург Б.Г. Методы определения частоты врожденных пороков развития и врожденных морфогенетических вариантов у детей в системе генетического мониторинга // Педиатрия. -1999. - №4. -С.41-44.

3. 1 речаніна О.Я., Бугайова О.В., Богатирьова Р.В. Спектр та частота дисплазії сполучної тканини вимагають впровадження скринуючих програм серед новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2001 №2.-С.63.

4. До питання про етіологічні та патогенетичні фактори розвитку і перебігу повторних респіраторних захворювань у дітей / А.О.Андрущук, О.В.Тяжка, Л.Р.Помиткіна, О.П.Вінницька, Т.Л.Лутай // Педіатрія, акушерство та гінекологія. -1999. -№4. -С.69.

5. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена / П.Н.Шараев,

Н.С.Страдков, Ж.В.Авсари и др. // Клин. Лаборатор.диагностика.-1997.-№6.-С.48.

6. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца.- СПб 6.:Политекс, 1998.-94с.

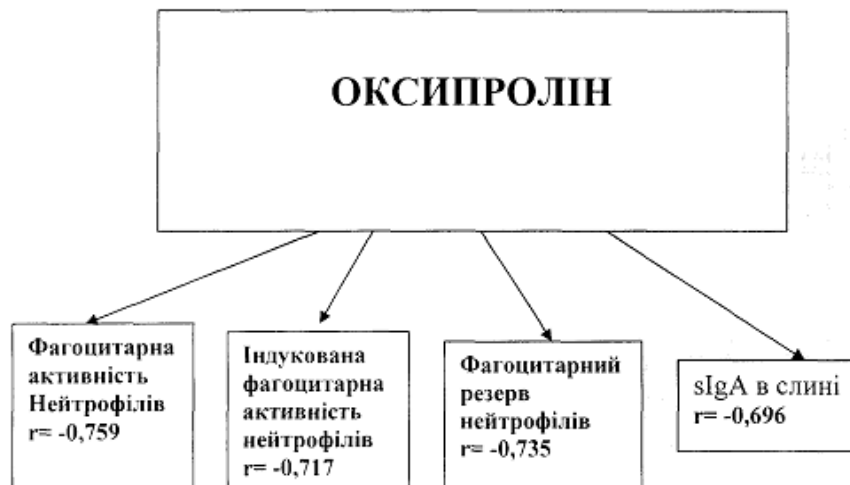
7. Золотарева-Андреева Н.А. Состояние клапанного аппарата сердца у больных с гипермобильным синдромом и их родственников // Укр. Кардиол. Журнал. -1998. -№2. -С.56-57.

8. Инзель Г.Н., Гаглоева Л.М., Ковальский С.В. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани // Урология.-2000. -№3.-С.8-9.

9. УЗИ плода / В кн.: Акушерство. Справочник Калифорнийского университета: Пер. с англ. // Под ред. К.Нисвандера, А.Эванса.- М.: Практика, 1999.-С.478-494.

10.Bruckner-Tuderman L., Royce P., Steinmann B. et al. Connective tissue and heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. - New-York: Willey-Liss,-1992.-P.507-532.

11. Перфілова Т.М., Бочек Л.М., Рябоконь Л.В. Особливості метаболізму сполучної тканини у дітей дошкільного і молодшого шкільного віку, що мешкають у Києві // Ортопедія, травматологія та протезування: респ. Міжв. зб., Здоров'я.-1995.-В.24.- С.148-151.



Фіг. 1. Кореляційна залежність між деякими показниками фагоцитозу, місцевого імунітету та рівнем екскреції оксипроліну.