

На правах рукописи

Пономарева Дарья Алексеевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО
ЗВЕНА ЭРИТРОНА ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Нагаева Татьяна Александровна

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Балашева Ирина Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Кравец Елена Борисовна

доктор медицинских наук,
профессор

Ковалев Игорь Александрович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «_____» _____ 2009г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава (634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «_____» декабря 2008г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в последние годы привлекает к себе пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей. Возникающие в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированные диспластические изменения соединительной ткани лежат в основе структурных и формообразующих аномалий органов и систем и являются определяющей составляющей в развитии ассоциированной патологии (Нечаева Г.И., Охрименко А.А., Вершинина М.В., 2005, Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н., 2003, Яковлев В.М., Карпов Р.С., Бакулина Е.Г., 2004). Повсеместное распространение соединительной ткани в организме определяет полиморфизм клинических симптомов при ДСТ (Кадурин Т.И., Горбунова В.Н., 2005). На настоящий момент исследователями детально описаны особенности течения сердечно-сосудистой (Земцовский Э.В., 1998, Калмыкова А.С., Герасимова Т.С., Стрельцова Е.В., 2005, Коровина Н.А., Тарасова А.А., Творогова Т.М. и соавт., 2005, Темникова Е.А., 2001, Kumar P.D., 2000), бронхолегочной (Друк И.В., 2004, Гавалов С.М., Зеленская В.В., 1999), костно-мышечной (Чебышева С.Н., Шахбазян И.Е., Мелешкина А.В. и соавт., 2003, Беленький А.Г., 2001), мочевыделительной (Бугаева И.В. 2002, Гаврилова В.А., Домницкая Т.М., Фисенко А.П. и соавт., 1999, Игнатова О.А., Макарова В.И., Меньшикова Л.И., 2003, Bai S.W., Choe V.H., Kim J.Y. et al., 2002, Morava E., Shles T., Weisenbach J. et al., 2003), пищеварительной (Гнусев С.Ф., Апенченко Ю.С., Иванова И.И. и соавт., 2004, Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А., 2005, Russek, L., 2000) систем, протекающих на фоне дисплазии соединительной ткани. Однако исследования по изучению распространенности, особенностей клинической картины и состояния здоровья у школьников с ДСТ, проживающих на территории Томской области практически не проводились, равно, как и не оценивалось состояние периферического звена эритрона.

Мезенхимальное происхождение клеток крови и кроветворной ткани обуславливает закономерности вовлеченности данной системы в патологический процесс при ДСТ. В настоящее время достаточно подробно исследовано состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза при ДСТ (Гладких Н.Н., Ягода А.В., 2007). К симпатоккомплексу геморрагических гематомезенхимальных дисплазий относят разнонаправленные нарушения гемостаза, включающие тромбоцитопатии, снижение активности факторов свертывающей системы, нарушения конечного этапа свертывания крови (Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р., 2005, Суханова Г.А., Баркаган З.С., Бувич Е.И. и соавт., 2004). В тоже время в современной литературе отсутствуют сведения о состоянии системы эритрона при ДСТ у детей, встречаются лишь единичные публикации о нарушении структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у взрослых пациентов с ДСТ. Показано, что изменения мембран красных клеток крови у пациентов с ДСТ проявляются уменьшением уровня сфингомиелина, холестерина; снижением активности $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -азы с нарушением внутриклеточного ионного гомеостаза (Терещенко Л.Г., 1994).

Известно, что одним из ключевых механизмов развития мембранно-деструктивных процессов в клеточных мембранах является избыточная интенсификация свободно-радикального окисления (Владимиров Ю.А., 1989, Сумин С.А., 2005, Суханова Г.А., Серебров В.Ю., 2000, Roch E., Gueux E., Mazur A. et al., 1995). Данные о состоянии процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) при ДСТ у детей в научной литературе практически отсутствуют. В свете вышеперечисленного становится очевидным, что исследование состояния периферического звена эритрона при дисплазии соединительной ткани у детей и разработка в соответствии с этим коррекции выявленных нарушений представляет несомненный научный интерес и практическую значимость.

Цель исследования: Установить клиническое значение нарушений периферического звена эритрона при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости, особенности клинической картины дисплазии соединительной ткани у школьников.
2. Исследовать морфо-функциональные характеристики эритроцитов периферической крови (особенности поверхностного микрорельефа, концентрация сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса).
3. Установить состояние процессов перекисного окисления липидов и активность системы антиоксидантной защиты при дисплазии соединительной ткани у детей.
4. Выявить взаимосвязь между выраженностью клинических проявлений соединительно-тканной недостаточности и нарушениями периферического звена эритрона у детей.

Научная новизна:

Впервые проведено исследование частоты встречаемости ДСТ, особенностей клинической картины и состояния здоровья у школьников 7-12 лет, проживающих на территории города Томска. Показано, что наибольшую значимость в клинической диагностике ДСТ у детей данной возрастной группы имеют костно-мышечные проявления, стигмы дисэмбриогенеза, изменения со стороны кожи, висцеропатии, нарушения вегетативного гомеостаза. В работе дана оценка взаимосвязи содержания маркерного метаболита оксипролина и фенотипических признаков соединительно-тканной дисплазии.

Впервые проведено изучение состояния структурно-метаболического статуса эритроцитов красной крови у детей в зависимости от степени тяжести ДСТ. Особенностью нарушений периферического звена эритрона при ДСТ у детей является снижение концентрации тиоловых групп и липопротеинового комплекса, сокращение количества дискоцитов и увеличение числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток. Впервые показано, что ДСТ у детей сопровождается возрастанием интенсивности процессов ПОЛ (увеличение содержания диеновых конъюгатов) и системы АОЗ (повышение активности каталазы, супероксиддисмутазы), наиболее

выраженным у детей с анемией на фоне ДСТ (увеличение содержания как промежуточных так и конечных метаболитов процессов ПОЛ и повышение активности ферментов системы АОЗ).

Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате исследования получены новые данные фундаментального характера, позволяющие дополнить знания о патогенетических аспектах ДСТ у детей. В работе показано, что у детей с ДСТ независимо от количественных показателей красной крови, отмечаются нарушения со стороны периферического звена эритрона. Установлена взаимосвязь между показателями структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови, системы перекисного окисления липидов и клиническими проявлениями соединительно-тканной недостаточности. Предложен алгоритм диспансерного наблюдения школьников с ДСТ, включающий проведение комплексного гематологического исследования для оценки состояния периферического звена эритрона и выделение группы риска по развитию анемии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Дисплазия соединительной ткани имеет высокую частоту встречаемости среди школьников и у 13% детей сопровождается развитием анемии. Наибольшую значимость в клинической диагностике дисплазии соединительной ткани у детей в возрасте 7-12 лет имеют костно-мышечные проявления, стигмы дисэмбриогенеза, изменения со стороны кожи, висцеропатии, нарушения вегетативного гомеостаза.
2. Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани вне зависимости от количественных показателей красной крови сопровождаются нарушениями структурно-метаболического статуса периферического звена эритрона, проявляющиеся снижением концентрации сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса, изменением поверхностного микрорельефа мембран эритроцитов, интенсификацией активности процессов перекисного окисления липидов и ключевых ферментов системы антиоксидантной защиты.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты исследования используются в лечебной работе детской поликлиники №2 детского объединения №1 города Томска. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и представлены на Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность, жизнедеятельность» (Томск, 2005, 2006, 2007), конгрессах педиатров России (Москва, 2006; 2007), Международном конгрессе молодых ученых «Науки о человеке» (Томск, 2005, 2006, 2007), городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы поликлинической педиатрии» (Томск, 2006), Всероссийской научной конференции «Механизмы

индивидуальной адаптации» (Томск, 2006), научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2007).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 1 статья в журналах по перечню ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдений и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками, 25 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает 199 работ, из которых 146 – отечественных и 53 – зарубежных авторов.

Работа выполнена на базе кафедры поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Нагаева Т.А.); гимназии №1, школы №32, детской поликлиники №2 детского объединения №1 города Томска (главный врач – Карташов В.А.); отдела биохимии (заведующий отделом – к.м.н. Сазонов А.Э.), отдела гематологии (заведующий отделом – д.м.н. Шевцова Н.М.) Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (директор ЦНИЛ – д.м.н., профессор Байков А.Н.).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2004 по 2007 год нами проведено обследование 482 детей возрастной группы 7-12 лет на базе гимназии №1, школы №32, детской поликлиники №2 детского объединения №1 (главный врач – Карташов В.А.) города Томска. В исследование включено 86 детей с клиничко-лабораторно подтвержденным диагнозом ДСТ.

Критериями для включения детей в группы наблюдения являлись:

- наличие у ребенка недифференцированной дисплазии соединительной ткани, подтвержденной клиничко-лабораторными методами;
- возраст ребенка от 7 до 12 лет;
- добровольное информированное согласие родителей на проведение исследования.

Критериями исключения являлись:

- наличие острой и обострения хронической патологии в течение 1 месяца до момента лабораторного обследования;
- предшествующий прием препаратов, влияющих на состояние периферического звена эритрона (витаминов, кофакторов метаболических реакций, гормональных препаратов и др.);
- отказ родителей от исследования

По степени тяжести ДСТ школьники разделены на 2 группы: дети с ДСТ умеренной степени (53 ребенка) и дети с ДСТ выраженной степени (33 ребенка). Специальная комплексная оценка состояния периферического звена эритрона проведена у 51 ребенка.

Контроль составили 22 ребенка без ДСТ, сопоставимых по полу, возрасту, группам здоровья с пациентами основной группы.

Схематический дизайн исследования, включающего общеклинические и специальные методы, представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Методы исследования

Клинико-инструментальные методы. В соответствии с поставленными задачами 482 школьникам проведены клинико-анамнестические методы исследования, включающие в себя сбор анамнеза, анализ медицинской документации (ф112/у, ф026/у), физикальное исследование с оценкой стигмального статуса, использованием расчетных индексов и клинических тестов: тесты на наличие арахнодактилии и долихостеномелии, определение гипермобильности суставов по тесту Бейтона, скрининг-тест для выявления нарушения осанки, плантография. Оценка физического развития с

определением массы тела, роста, окружности груди выполнялась с применением оценочных таблиц перцентильного типа.

Диагностика степени тяжести ДСТ проводилась согласно критериям Милковска-Дмитровой и Каркашева в модификации Фоминой Л.Н. (2000).

С целью выявления висцеральных признаков ДСТ и сопутствующей патологии детям проводили ультразвуковые, эндоскопические, рентгенологические, функциональные методы исследования. Исследование variability сердечного ритма выполнялась методом кардиоинтервалографии (КИГ) на программно-аппаратном комплексе «ЭКГ-ТРИГГЕР» во II стандартном отведении в покое и после проведения функциональной клиноортостатической пробы.

Все дети проконсультированы узкими специалистами (окулист, отоларинголог, хирург, невропатолог).

Биохимические методы. В качестве маркерного метаболита обмена коллагена в тканях определялось количественное содержание оксипролина в суточной моче по методике Stegeman H. в модификации В.В. Гапузова (1990). До взятия суточной пробы мочи в течение 3-х предшествующих дней дети соблюдали ограничивающую диету с исключением продуктов богатых гидроксипролином.

Интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов в плазме крови исследовали с помощью определения содержания диеновых конъюгатов методом спектрофотометрии в УФ-области (Косухин А.Б., Ахметова Б.С., 1987) и малонового диальдегида в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Владимиров Ю. А., Арчаков А. К., 1972). Система антирадикальной защиты красных клеток крови оценивалась по активности супероксиддисмутазы (Брусков А.С., 1976) и каталазы (Королюк М.А., Иванова Л.И., 1988) в гемолизате эритроцитов.

Гематологические методы. Количественные показатели красной крови (содержание эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина) определялись стандартными гематологическими методами.

Изучение поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови проводилась методом сканирующей электронной микроскопии с приготовлением образцов по методике Козинца Г.И. (1982).

При выявлении у детей с ДСТ анемического синдрома проводилось определение сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и коэффициента насыщения трансферрином.

Цитохимические методы. Количественное определение сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса производили методом микроцитотометрии с окраской мазков феррицианидным реактивом по Chevremont, Frederic для выявления SH-групп и методом Varenbaum с использованием жженого судана черного для определения липопротеинов (1956).

Забор капиллярной и венозной крови в каждом отдельном случае производили утром до приема пищи.

Методы статистического анализа данных. Для количественных показателей рассчитывалось среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для качественных признаков – абсолютные и относительные (в %) частоты. Для сравнения значений показателей в двух группах были использованы методы параметрической и непараметрической статистики: t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей и U-критерий Манна-Уитни для остальных. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Шапиро-Уилкса. Оценка динамики показателей проводилась по параметрическому t-критерию Стьюдента. Для сравнительной оценки частот в группах был использован критерий χ^2 . Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Также рассчитывали специфичность (Sp), прогностичность положительного (PP) и отрицательного (PN) результата результатов теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных детей с дисплазией соединительной ткани

По результатам скринингового обследования 482 школьников возрастной группы 7-12 лет клинические проявления ДСТ впервые выявлены у 86 (18%) детей, что свидетельствует о высокой распространенности мезенхимальной дисплазии среди обследованных школьников. Умеренная степень ДСТ установлена у 53 детей (первая группа), выраженная степень – у 33 детей (вторая группа).

Данные генеалогического анамнеза показали, что у родителей 64% детей с ДСТ достоверно чаще ($p < 0,001$) по сравнению с родителями детей контрольной группы встречались клинические признаки поражения соединительной ткани, среди которых преобладали деформации костной системы (30,9%), малые аномалии развития сердца и внутренних органов (20%), варикозное расширение вен (27,3%), грыжи (12,7%), склонность к легкому образованию гематом (12,7%), стигмы дизэмбриогенеза (58,1%). Наличие данных признаков у обоих родителей отмечалось у 10,5% и 31,4% детей с ДСТ умеренной и выраженной степени соответственно. Вышеописанные факты свидетельствуют о высоком риске развития ДСТ у потомства родителей с признаками поражения СТ и подтверждают теорию «семейного накопления» мезенхимальной патологии (Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Клеменов А.В, 2004, Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2005, Russek L., 2000).

У большинства матерей детей с ДСТ отмечалось осложненное течение беременности и родов. Среди причин, осложнивших течение беременности, наиболее часто регистрировались гестоз второй половины, анемия, угроза прерывания беременности. Достоверных различий по частоте встречаемости анемии и угроз прерывания беременности между обследуемыми группами обнаружено не было. Однако у женщин второй группы по сравнению с контрольной группой чаще диагностировался гестоз второй половины беременности (42,4%, $p < 0,05$) и хроническая внутриутробная гипоксия плода

(48,5%, $p < 0,01$), что может говорить о влиянии экзогенных факторов на развитие дезорганизации соединительной ткани во внутриутробном периоде (Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н., 2003). В течение родов обращало на себя внимание наличие слабости родовых сил у 20,9% матерей детей с ДСТ, что было чаще ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

При анализе данных постнатального анамнеза достоверных отличий по параметрам физического развития детей при рождении, влиянии характера вскармливания на степень несостоятельности соединительной ткани в обследуемых группах не получено. Железодефицитная анемия (ЖДА) легкой и средней степени тяжести регистрировалась в раннем возрасте у 22,6% детей с умеренной степенью дисплазии и у 30,3% детей с проявлениями ДСТ выраженной степени. В группе контроля данное состояние встречалось достоверно реже (18,2%) ($p < 0,05$).

В клинической картине у обследуемых детей с ДСТ преобладали малые аномалии развития, костно-мышечные симптомы, изменения со стороны кожи. По данным ряда авторов при ДСТ определяется большое количество стигм дизэмбриогенеза – от 5 и выше (Кульниязова Г.М., 2006, Рывкин А.И., Орлова С.Н., Побединская Н.С., 2006, Innes A.M., Chudley A.E., Reed M.H. et al., 2001). Нами установлено, что среднее количество стигм составило $8,31 \pm 0,41$ и $13,15 \pm 0,72$ на одного ребенка с ДСТ умеренной и выраженной степени соответственно. Выраженная степень стигматизации (11 и более малых аномалий развития) отмечалась у 20,8% детей первой и 84,8% детей второй группы. У большинства детей с ДСТ (66,3%) отмечалось астеническое телосложение, остальные дети обследуемой группы (33,7%) имели нормостеническое телосложение. При оценке антропометрических показателей выявлено снижение массо-ростового показателя у 34% детей с ДСТ умеренной степени и у 51,5% детей с ДСТ выраженной степени.

Симптомы со стороны костно-мышечной системы являются основными для постановки диагноза ДСТ (Кадурин Т.И., 2000), что подтверждают полученные при физикальном обследовании данные. Наиболее часто в обследуемой группе школьников встречались нарушения осанки (100%), деформации грудной клетки (59,3%), позвоночника (18,6%) и конечностей (36%), арахнодактилия (43%), долихостеномиелия (32,6%), гипермобильность суставов (77,9%), плоскостопие (44,2%), грыжи (19,8%). Обнаружены корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести ДСТ и клиническими признаками поражения данной системы: выраженной гипермобильностью суставов ($r = 0,42$; $p < 0,001$), плоской и воронкообразной деформацией грудной клетки ($r = 0,54$; $p < 0,01$), сколиозом ($r = 0,44$; $p < 0,05$), слабостью мышц живота ($r = 0,46$; $p < 0,001$), грыжеобразованиями ($r = 0,32$; $p < 0,01$), плоскостопием ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

Ведущими симптомами в клинической картине при ДСТ наравне с изменениями со стороны костно-мышечной системы являлись кожные проявления (гиперрастяжимость и тонкость кожи, образование рубчиков по типу «папиросной бумаги»). Выявлены корреляционные взаимосвязи между степенью тяжести ДСТ и внешними признаками со стороны кожи, такими как

повышенная растяжимость кожи ($r = 0,52$; $p < 0,001$), тонкость кожи ($r = 0,48$; $p < 0,001$).

Проявления геморрагического синдрома достаточно часто встречались в обеих группах школьников с ДСТ. Так, склонность к легкому образованию гематом отмечалась у 20,9% детей обследуемой группы, рецидивирующие носовые кровотечения и повышенная кровоточивость десен наблюдались у 22,6% и 30,3% детей с ДСТ умеренной и выраженной степени соответственно.

Наряду с внешними признаками у детей выявлялись внутренние проявления соединительнотканной дисплазии, частота которых зависела от степени тяжести ДСТ. Синдром ДСТ сердца, представленный пролапсом митрального, трикуспидального клапанов, аномально расположенными хордами встречался у 20,8% детей с ДСТ умеренной и 57,6% детей с ДСТ выраженной степени. Аномалии развития желчного пузыря отмечались у 7,5% школьников первой и 21,2% школьников второй группы, дисплазии почек у 7,5% и 15,2% детей с соединительнотканной недостаточностью умеренной и выраженной степени соответственно. Полученные данные согласуются с результатами наблюдений других исследователей (Буланкина Е.В., 2002). Также у данной категории детей обнаруживалась высокая распространенность ассоциированной с ДСТ функциональной и хронической патологии, среди которой ведущее место занимали заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта (дискинезии желчевыводящих путей, хронические гастродуодениты, холециститы), отмечавшиеся более чем у половины школьников. Патология зрения (миопия, гиперметропия, астигматизм) выявлена у 26,5% детей с ДСТ, что достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению со школьниками контрольной группы. У большого количества детей (48,8%) течение ДСТ сопровождалась хронической патологией со стороны ЛОР-органов (тонзиллиты, риниты, аденоидиты). Полученные данные свидетельствуют, что наличие ДСТ является статистически значимым фактором риска в развитии сопутствующей патологии у детей.

При исследовании заболеваемости острыми респираторными инфекциями за прошедший год выявлено, что большая часть детей с ДСТ (67,4%) имеет пониженный уровень резистентности по сравнению с детьми без ДСТ (40,9%) ($p < 0,001$). При этом сниженный уровень резистентности к острым инфекционным заболеваниям, определяемый по индексу резистентности (I_r), регистрировался у 36% детей с ДСТ, низкий I_r (0,5-0,67) – у 18,6% детей, очень низкий I_r (более 0,67) – у 11,6% детей с ДСТ, что достоверно выше ($p < 0,05$) в сопоставлении с детьми контрольной группы.

Более тяжелое течение заболеваний внутренних органов у лиц с ДСТ также связано с сопутствующей вегетативной и психосоматической дисфункцией (Реева С.В., 2004). Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы и специфики адаптационно-компенсаторных реакций организма детям с ДСТ была проведена КИГ. С учетом возрастных особенностей состояния нервных, гуморальных механизмов регуляции организма и влиянием симпатической и парасимпатической систем на деятельность сердца дети были дополнительно разделены на группы: первая –

7-10; вторая – 11-12 лет. Результаты проведенного исследования показали, что исходный вегетативный тонус (ИВТ) у 60% ($p < 0,05$) детей с ДСТ первой и у 53,8% ($p < 0,001$) детей второй возрастной группы свидетельствовал о преобладании функции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Процент лиц с эйтонической направленностью ИВТ составил 40% среди детей 7-10 лет и 30,8% ($p < 0,001$) среди детей 11-12 лет. Изучение вегетативной реактивности школьников с ДСТ показало достоверное увеличение ($p < 0,001$) количества детей 11-12 лет (23,1%), имеющих гиперсимпатикотонический тип функционирования ССС при переходе в вертикальное положение, что свидетельствует о напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции работы сердца. При исследовании вегетативного обеспечения деятельности недостаточная реакция гемодинамики на клиноортостатическую пробу наблюдалась более чем у половины школьников с ДСТ: у 60% детей первой возрастной группы ($p < 0,001$) и у 53,8% детей второй возрастной группы ($p < 0,001$). Удлинение восстановительного периода по типу реакции утомления имело место у 40% детей с ДСТ младшего школьного возраста и у 30,8% детей старшей возрастной группы, что достоверно превышало данный показатель у детей без ДСТ.

Таким образом, анализ кардиоинтервалограмм школьников обследованной группы показал преобладание функции парасимпатического отдела ВНС, гиперсимпатикотонического варианта вегетативной реактивности и недостаточного вегетативного обеспечения, что указывает на значительное напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов и развитие дизадаптивных реакций у детей с ДСТ. Данные отклонения способствуют увеличению риска развития заболеваний и снижению неспецифической резистентности организма (Зайцева О.И., Терещенко В.П., Манчук В.Т. и соавт., 2005).

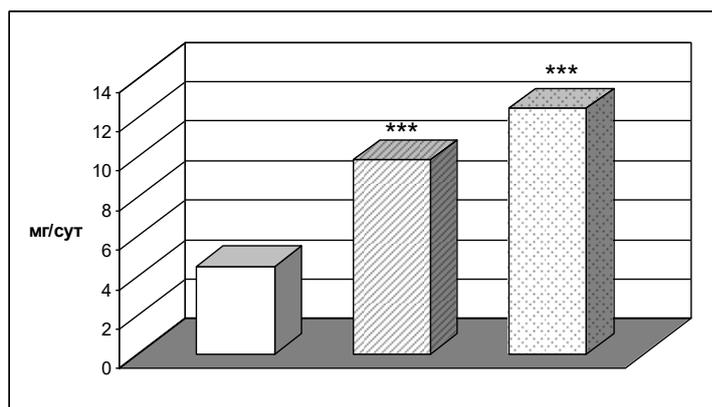


Рис.2 Содержание оксипролина в суточной моче у детей групп наблюдения

- – контрольная группа; ▨ – группа детей с ДСТ умеренной степени;
- ▤ – группа детей с ДСТ выраженной степени;

Примечание: *** – $p < 0,001$ достоверность различий в сравнении с контрольной группой

По данным Кадуриной Т.И. (2000) повышенное содержание ОП в суточной моче можно считать маркером гиперкатаболизма коллагена. Генетические

дефекты синтеза коллагена приводят к уменьшению поперечных связей в его молекуле и возрастанию количества легкорастворимых фракций. Нами было выявлено увеличение содержания свободного оксипролина в 2,2 раза у детей с ДСТ умеренной степени и в 2,8 раз у детей с выраженной степенью ДСТ по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (рис.2). Корреляционный анализ показал наличие выраженной положительной взаимосвязи ($r = 0,77$; $p < 0,001$) между уровнем содержания данного субстрата и степенью тяжести ДСТ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что частота встречаемости клиничко-лабораторных симптомов, связанных с поражением СТ, зависит от степени тяжести ДСТ. Наибольшую значимость в клинической диагностике ДСТ у детей в возрасте 7-12 лет имеют костно-мышечные проявления, стигмы дисэмбриогенеза, изменения со стороны кожи. Структурные и функциональные нарушения систем организма, обусловленные соединительнотканной дисплазией, приводят к формированию хронической патологии в периоде младшего и среднего школьного возраста, что наряду с изменениями со стороны вегетативного гомеостаза способствует снижению неспецифической резистентности организма, развитию дизадаптивных реакций.

Состояние периферического звена эритрона и системы перекисного окисления липидов у детей с дисплазией соединительной ткани

Наряду с изучением особенностей клинической картины и состояния здоровья детей с ДСТ у 51 ребенка проведено комплексное исследование состояния периферического звена эритрона, которое позволило выявить ряд нарушений.

Таблица 1

Показатели красной крови у детей групп наблюдения

| Показатель | Контрольная группа (N=22) | I группа (N=32) | II группа (N=19) |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------|
| | X±m | X±m | X±m |
| Гемоглобин, г/л | 133,79±1,78 | 125,28±1,85** | 124±2,69** |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,08±0,05 | 3,84±0,03** | 3,83±0,05** |
| Ретикулоциты, ‰ | 6,16±0,47 | 5,75±0,33 | 6,26±0,35 |
| Цветной показатель | 0,98±0,02 | 0,97±0,01 | 0,96±0,01 |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ достоверность различий в сравнении с контрольной группой

Анализ количественных показателей красной крови в группе детей с ДСТ выявил статистически значимое ($p < 0,01$), по сравнению с аналогичными величинами детей контрольной группы, снижение уровня гемоглобина до $125,28 \pm 1,85$ г/л и $124 \pm 2,69$ г/л, количества эритроцитов до $3,84 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ и $3,83 \pm 0,05 \times 10^{12}/л$ у детей с ДСТ умеренной и выраженной степени

соответственно (табл. 1). Несмотря на то, что данные показатели укладываются в средние возрастные нормативы, можно предположить тенденцию к развитию анемии у детей с ДСТ. Факт развития анемии легкой степени со снижением уровня гемоглобина до $104,86 \pm 1,3$ г/л и эритроцитов до $3,57 \pm 0,07 \times 10^{12}/л$ установлен у 13% обследованных детей, что говорит о достаточно высокой частоте явной анемии при ДСТ у детей.

При изучении цитохимических особенностей периферического звена эритрона важная роль отводится тиоловым соединениям и липопротеиновому комплексу. Методом микроспектрофотометрии было выявлено, что у детей с ДСТ умеренной и выраженной степени наблюдается снижение концентрации SH-групп в эритроцитах периферической крови до $0,32 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) и $0,29 \pm 0,01$ усл.ед. ($p < 0,001$) соответственно, при $0,39 \pm 0,02$ усл.ед. у детей контрольной группы (табл. 2). Анализ распределения эритроцитов по концентрации тиоловых групп позволил обнаружить выраженные перестройки в структуре клеточной популяции с увеличением числа клеток с низким содержанием изучаемых субстратов (рис.3). Так, у детей первой группы кривые распределения эритроцитов по содержанию тиоловых соединений показали резкое возрастание числа клеток (32,9%) с низкой концентрацией – 0,2-0,29 усл.ед. (в контроле – 7,9%, $p < 0,001$) и появление клеток (9,1%) с очень низкой концентрацией SH-групп в пределах 0,1-0,19 усл.ед. (в контроле отсутствуют).

Таблица 2

Показатели цитофотометрии у детей групп наблюдения

| Показатель | Контрольная группа (N=22) | I группа (N=32) | II группа (N=19) |
|------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | X±m | X±m | X±m |
| SH-группы, усл. ед. | $0,39 \pm 0,02$ | $0,32 \pm 0,02^{**}$ | $0,29 \pm 0,01^{***}$ |
| Липопротеиды, усл. ед. | $0,62 \pm 0,03$ | $0,51 \pm 0,02^{**}$ | $0,44 \pm 0,02^{***}$ |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, достоверность различий в сравнении с контрольной группой

У детей с ДСТ выраженной степени выявлен более выраженный сдвиг кривой распределения эритроцитов периферической крови в сторону увеличения содержания клеток с низкой (13,1%) и очень низкой (33,3%) концентрацией сульфгидрильных групп.

Согласно литературным данным тиоловые соединения оказывают большое влияние на проницаемость эритроцитарной мембраны и сохранение ее нативной структуры, посредством реакций тиол-дисульфидного обмена на клеточном уровне регулируется каталитическая активность мембранных ферментов, скорость некоторых окислительно-восстановительных реакций. Являясь активной группой белка, тиоловые соединения участвуют во многих биохимических реакциях, поддерживают гемоглобин в восстановленном состоянии, препятствуют образованию метгемоглобина (Козинец Г.И.,

Котельников В.М, Гольдберг В.Е., 1986, Колосова М.В., 1999, Нагаева Т.А., 2001).

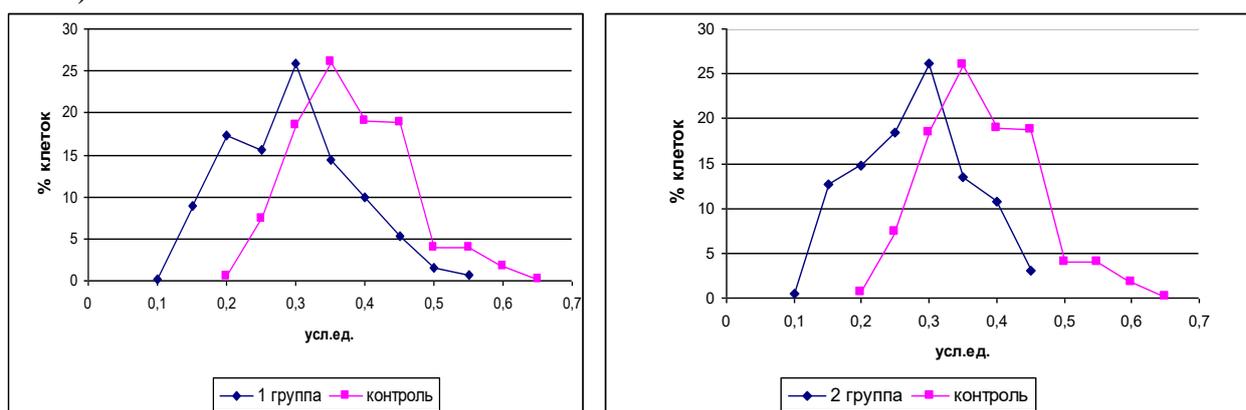


Рис. 3. Распределение эритроцитов периферической крови по концентрации сульфгидрильных групп у детей с дисплазией соединительной ткани умеренной степени и выраженной степени

Липопротеиновый комплекс является основной частью мембраны эритроцита и определяет его форму, деформабильность, функциональную и физиологическую сохранность (Козинец Г.И., Котельников В.М, Гольдберг В.Е., 1986, Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. и соавт., 2008).

Содержание суданофильных компонентов мембран эритроцитов у детей первой группы составило $0,51 \pm 0,02$ усл.ед. ($p < 0,01$), второй группы – $0,44 \pm 0,02$ усл.ед. ($p < 0,001$). Концентрация липопротеинового комплекса в группе детей с выраженной степенью ДСТ была достоверно ниже ($p < 0,05$) аналогичных данных группы детей с ДСТ умеренной степени. Кривая распределения клеток по содержанию в них суданофильных компонентов у детей с ДСТ умеренной степени характеризовалась резким сдвигом влево по сравнению с гистограммой контрольной группы за счет увеличения числа клеток до 30,4% ($p < 0,001$) с низкой концентрацией липопротеидов менее 0,45 усл.ед., среди которых встречались 6,5% эритроцитов с очень низкой концентрацией липопротеинового субстрата менее 0,35 усл.ед. (в контроле отсутствовали) (рис.4). Распределение эритроцитов по содержанию липопротеидов у детей с ДСТ выраженной степени было представлено следующим образом: 10,3% клеток имели концентрацию липопротеинового комплекса в пределах 0,2-0,34 усл.ед. (в контрольной группе отсутствуют, $p < 0,001$), 47,8% – 0,35-0,44 усл.ед. (в контроле – 3,1%, $p < 0,001$), 36,2% – 0,45-0,64 усл.ед. (в контроле – 41,4%), 5,6% – 0,65-0,84 усл.ед. (в контроле – 52,3%, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты цитофотометрического исследования выявили выраженное снижение содержания сульфгидрильных групп и концентрации липопротеидов в циркулирующих эритроцитах детей с ДСТ. Наличие однотипности изменений тиоловых групп и липопротеидов, появление в периферической крови клеток с низким содержанием тиоловых соединений связано с поступлением в кровотоки неполноценной продукции (Козинец Г.И., Котельников В.М, Гольдберг В.Е., 1986).

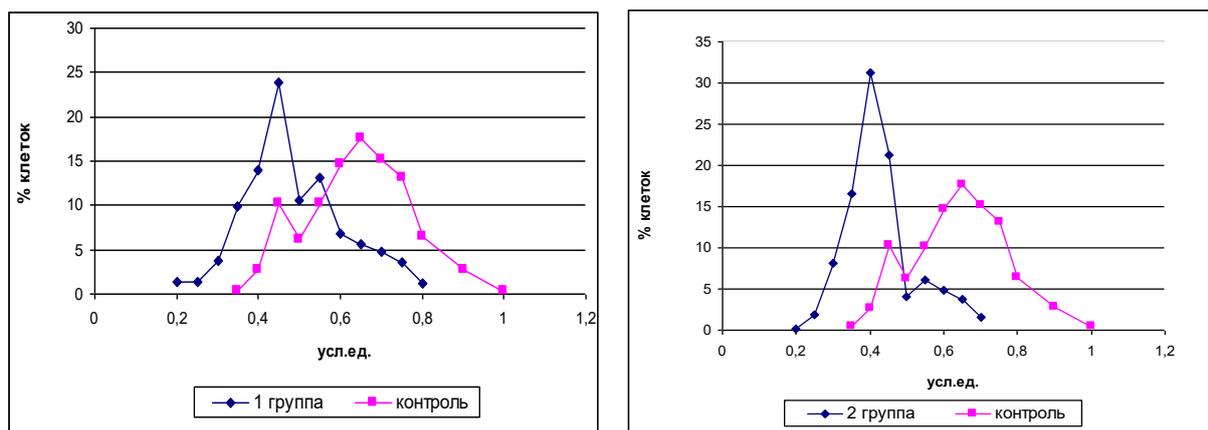


Рис. 4. Распределение эритроцитов периферической крови по концентрации липопротеидов у детей с дисплазией соединительной ткани умеренной и выраженной степени

Анализ популяции эритроцитов по топологии поверхностного рельефа методом сканирующей электронной микроскопии выявил снижение содержания нормальных дисковидных форм клеток до $84,32 \pm 0,19\%$ в первой группе и до $83,63 \pm 0,24\%$ во второй группе, что статистически значимо ($p < 0,001$) отличалось от соответствующих величин контрольной группы. Отмечено достоверное ($p < 0,001$) увеличение содержания как переходных, способных к обратной трансформации (эллипсоидные, плоские диски, дискоциты с гребнем, с одним выростом, множественными выростами, в форме “тутовой ягоды”), так и непереходных (куполообразные, сферические, в виде “спущенного мяча”) форм эритроцитов у школьников основной группы по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. Число дегенеративных форм эритроцитов у детей с умеренной степенью ДСТ достигало $0,4 \pm 0,04\%$ ($p < 0,01$), с выраженной степенью – $0,48 \pm 0,03\%$, ($p < 0,001$), что более чем в 2 раза выше таковых у детей контрольной группы. Следовательно, у детей с ДСТ имеют место нарушения поверхностного микрорельефа мембран эритроцитов периферической крови, характеризующиеся сокращением количества дискоцитов, увеличением числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток и приводящие к сокращению продолжительности жизненного цикла клеток с возможным более легким развитием анемического синдрома. К числу механизмов дезорганизации плазматической мембраны эритроцитарных клеток, современные исследователи прежде всего, относят дефицит энергопродукции и интенсификацию процессов свободнорадикального окисления (Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. и соавт., 2008).

Результаты специального биохимического исследования сыворотки крови у детей с ДСТ показали достоверное увеличение ($p < 0,001$) содержания диеновых конъюгатов до $2,68 \pm 0,1$ А233/мл у детей с ДСТ умеренной степени и до $3,09 \pm 0,1$ А233/мл у детей с ДСТ выраженной степени по сравнению с соответствующими показателями детей контрольной группы (табл. 3.). Содержание малонового диальдегида в плазме крови у школьников с ДСТ достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе.

Следовательно, в течение процессов ПОЛ выявлен дисбаланс, состоящий в увеличении количества промежуточного метаболита при неизменном содержании его конечных продуктов. Данное состояние может быть связано с компенсаторным усилением активности работы антиоксидантной системы организма. Нами зарегистрировано повышение активности ключевых ферментов антиоксидантной системы в гемолизате эритроцитов у детей с ДСТ. Активность супероксиддисмутаза достигала $1,15 \pm 0,05$ у.е./мг белка у детей с ДСТ умеренной степени и $1,34 \pm 0,06$ у.е./мг белка у школьников с ДСТ выраженной степени, что достоверно было выше ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями детей группы сравнения. Активность каталазы в гемолизате эритроцитов детей первой группы составляла $5,37 \pm 0,3$ мкат/мг белка, второй группы – $6,4 \pm 0,36$ мкат/мг белка, что также достоверно отличалось от контрольных показателей ($3,83 \pm 0,21$ мкат/мг белка). Нами выявлено, что уровень активности ферментов системы АОЗ и содержания диеновых конъюгатов в группе обследуемых детей с ДСТ выраженной степени статистически значимо отличался не только от такового в контроле, но и от аналогичного у детей с ДСТ умеренной степени ($p < 0,05$), что свидетельствует о существенной интенсификации свободнорадикальных процессов при наличии выраженных соединительно-тканых изменений. В проведенном нами исследовании обнаружена корреляционная зависимость между содержанием метаболита процессов гиперкатаболизма коллагена оксипролина и содержанием диеновых конъюгатов ($r = 0,5$; $p < 0,001$), а также между содержанием оксипролина и активностью СОД ($r = 0,55$; $p < 0,001$), содержанием оксипролина и активностью каталазы ($r = 0,4$; $p < 0,01$), что подтверждает роль ПОЛ в процессах повреждения коллагеновых структур.

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у детей

| Показатель | Контрольная группа (N=22) | I группа (N=32) | II группа (N=19) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | X±m | X±m | X±m |
| Диеновые конъюгаты, А233/мл | $2,02 \pm 0,1$ | $2,68 \pm 0,1^{***}$ | $3,09 \pm 0,1^{***}$ |
| Малоновый диальдегид, мкмоль/л | $2,68 \pm 0,1$ | $2,46 \pm 0,06$ | $2,68 \pm 0,1$ |
| Супероксиддисмутаза, у.е./мг белка | $0,76 \pm 0,07$ | $1,15 \pm 0,05^{***}$ | $1,34 \pm 0,06^{***}$ |
| Каталаза, мкат/мг белка | $3,83 \pm 0,21$ | $5,37 \pm 0,3^{**}$ | $6,4 \pm 0,36^{***}$ |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, достоверность различий в сравнении с контрольной группой

По литературным данным при интенсификации ПОЛ поражаются в первую очередь сульфгидрильные группы белков (Владимиров Ю.А., 1989), а при пониженном содержании в клетках восстановленного глутатиона повышается риск окислительного повреждения белков цитоскелета свободными радикалами (Вельтищев Ю.Е., Капустян А.М., 1982). Корреляционный анализ показал, что концентрация SH-групп в эритроцитах периферической крови дает отрицательные парные коэффициенты корреляции с содержанием диеновых конъюгатов ($r = -0,3$; $p < 0,05$), активностью супероксиддисмутазы ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и каталазы ($r = -0,3$; $p < 0,05$) в гемолизате эритроцитов, что свидетельствует о влиянии процессов свободно-радикального окисления на тиоловые соединения у обследуемых детей с ДСТ.

Отдельный интерес представило изучение состояния периферического звена эритрона у детей с анемией, возникшей на фоне ДСТ. У данной категории детей зарегистрировано достоверное снижение концентрации гемоглобина до $104,9 \pm 1,3$ г/л ($p < 0,001$), количества эритроцитов до $3,57 \pm 0,07 \times 10^{12}$ /л ($p < 0,01$). Количество ретикулоцитов периферической крови было увеличено до $8 \pm 0,44\%$ ($p < 0,05$), что вероятно носит компенсаторный характер. Средние значения феррокинетических показателей не выходили за пределы возрастных норм. Содержание сывороточного железа ниже нормативных показателей регистрировалось у двух детей, коэффициента насыщения трансферрином – у трех детей. Результаты исследования показали, что у детей с анемией, протекающей на фоне ДСТ, отмечаются наиболее выраженные нарушения структурно-метаболического статуса эритроцитов. Микроцитометрическое исследование позволило выявить выраженное снижение содержания сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса в эритроцитах периферической крови. Содержание тиоловых групп в красных клетках крови у школьников с ДСТ при наличии анемии составляло $0,25 \pm 0,02$ усл. ед., при $0,39 \pm 0,02$ усл. ед. в контроле ($p < 0,001$), липопротеинов – $0,44 \pm 0,05$ усл. ед. при $0,62 \pm 0,03$ усл. ед. в контрольной группе ($p < 0,01$). Уровень концентрации тиоловых соединений у детей данной группы был достоверно снижен по сравнению с аналогичным показателем школьников с ДСТ без анемии ($p < 0,05$). Данные сканирующей электронной микроскопии позволили установить, что развитие анемии у детей с соединительно-тканной дисплазией сопровождается изменением морфологических характеристик эритроцитов: снижением содержания нормальных дисковидных форм красных клеток до $83,3 \pm 0,21\%$, увеличением количества обратимо измененных ($13,12 \pm 0,07\%$), предгемолитических ($3,0 \pm 0,14\%$) и дегенеративных форм ($0,56 \pm 0,05\%$). При этом содержание необратимо измененных (куполообразные, сферические, эритроциты в виде «спущенного мяча») и дегенеративных форм эритроцитов достоверно отличалось не только от такового в группе контроля ($p < 0,01$), но и от аналогичного в группе детей с ДСТ без анемии ($p < 0,05$).

Биохимическое исследование крови в группе детей с анемией, протекающей на фоне ДСТ, показало повышение активности процессов перекисного окисления липидов: увеличение содержания диеновых конъюгатов до $3,31 \pm 0,11$ А233/мл ($p < 0,001$) и малонового диальдегида до $3,00 \pm 0,14$

мкмоль/л ($p < 0,01$) по сравнению с соответствующими показателями детей контрольной группы. У школьников данной группы также зарегистрировано компенсаторное повышение активности ферментов антиоксидантной системы в гемолизате эритроцитов: активность супероксиддисмутазы увеличивалось более чем в 2 раза, каталазы более чем в 1,5 раза по сравнению с аналогичными данными контрольной группы ($p < 0,001$). Содержание всех вышеперечисленных показателей имело достоверное различие в сравнении с детьми без анемии.

Таким образом, при соединительно-тканной дисплазии у детей вне зависимости от количественных показателей красной крови наблюдаются нарушения структурно-метаболического статуса эритроцитов, сопровождающиеся в 13% случаев анемическим синдромом. Особенностью нарушений периферического звена эритрона при ДСТ у детей является снижение концентрации тиоловых групп и липопротеинового комплекса, сокращение количества дискоцитов и увеличение числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток, интенсификация процессов ПОЛ и АОЗ. Выявленная дестабилизация мембран эритроцитов периферической крови, дисбаланс в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты наряду с возможной генетически детерминированной неполноценностью мезенхимального окружения клеток эритроидного ряда обуславливают сложный генез анемического синдрома при ДСТ у детей.

ВЫВОДЫ

1. По результатам проведенного скринингового обследования впервые выявлено, что частота встречаемости дисплазии соединительной ткани у школьников 7-12 лет г. Томска составляет 18%. В клинической картине у школьников данной возрастной группы преобладали костно-мышечные проявления, изменения со стороны кожи, малые аномалии развития, висцеропатии, нарушения вегетативного гомеостаза.
2. При соединительно-тканной дисплазии у детей, независимо от количественных показателей красной крови, наблюдаются нарушения периферического звена эритрона, сопровождающиеся в 13% случаев анемическим синдромом: снижение концентрации сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса, сокращение количества дискоцитов и увеличение числа переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток.
3. Выявлено возрастание интенсивности процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты, наиболее выраженные при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с анемией.
4. Степень выраженности клинических проявлений соединительно-тканной недостаточности у детей сопоставима с нарушениями структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, что позволяет считать наличие анемического синдрома дополнительным критерием тяжести течения соединительно-тканной дисплазии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани обуславливает необходимость проведения скрининговых осмотров школьников образовательных учреждений врачом-педиатром в декретированные сроки с целью выявления фенотипических симптомов поражения соединительной ткани. Для подтверждения диагноза дисплазии соединительной ткани детям показано ультразвуковое исследование внутренних органов, кардиоинтервалография, определение содержания оксипролина в моче.
2. С целью выделения группы риска по формированию анемического синдрома и индивидуализации программ обследования и лечения всем детям с дисплазией соединительной ткани рекомендовано: определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, цветового показателя, концентрации тиоловых групп и липопротеидов в эритроцитах периферической крови.
3. Школьники из группы риска по развитию анемии при ДСТ подлежат обязательному диспансерному наблюдению врача-педиатра, в ходе которого осуществляются регулярные клинические осмотры (1 раз в 6 месяцев) с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, цветового показателя и назначением профилактических мероприятий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Часовских, Ю. П. Современные представления о проблеме дисплазии соединительной ткани у детей / Ю.П.Часовских, Д.А. Копылова // Сборник научных статей, посвященный юбилею педиатрического факультета СибГМУ. – Томск, 2004. – С.175-178.
2. Копылова, Д. А. Клинико-диагностические аспекты дисплазии соединительной ткани у детей города Томска / Д.А.Копылова, Э.М. Исакова // Материалы Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность, жизнедеятельность». – Томск, 2005. – С. 492-494.
3. Копылова, Д. А. Состояние здоровья детей с клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани / Д.А. Копылова // Материалы VI международного конгресса молодых ученых «Науки о человеке». – Томск, 2005. – С. 32-33.
4. Показатели адаптационной реактивности у детей с дисплазией соединительной ткани, обучающихся в школах с повышенной учебной нагрузкой / Т.А. Нагаева, И.И. Балашева, Д.А. Пономарева, Э.М. Исакова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5, № 1. – С. 403.
5. Особенности состояния здоровья первоклассников и показатели апоптоза в период адаптации к обучению / Т.А. Нагаева, А.А. Ильиных, Л.М. Закирова, Д.А. Пономарева, Т.К. Трунова // Вестник Томского государственного университета. – 2006. – №21. – С. 111-112.
6. Пономарева, Д. А. Анемический синдром при дисплазии соединительной ткани у детей / Д.А. Пономарева // Материалы VII международного

- конгресса молодых ученых «Науки о человеке». – Томск, 2006. – С. 53-54.
7. Пономарева, Д. А. Нарушение процессов перекисного окисления липидов при дисплазии соединительной ткани у детей / Д.А. Пономарева, Н.Г. Шарыпова // Сборник материалов двенадцатой Всероссийской научно-технической конференции: «Энергетика: Экология, надежность, безопасность». – Томск, 2006. – С. 437-439.
 8. Пономарева, Д. А. Цитохимическая характеристика эритроцитов детей при дисплазии соединительной ткани / Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И., Шевцова Н.М. // Материалы XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2007. – С. 546-547.
 9. Пономарева, Д. А. Особенности поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови при дисплазии соединительной ткани у детей / Д.А. Пономарева // Материалы VIII международного конгресса молодых ученых «Науки о человеке». – Томск, 2007. – С. 85-86.
 10. Пономарева, Д. А. Особенности состояния органов пищеварительного тракта и системы перекисного окисления липидов при дисплазии соединительной ткани у школьников по результатам скрининговых осмотров / Д.А. Пономарева, Т.А. Нагаева, И.И. Балашева // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – Томск, 2007, № 21. – С.71-73.
 11. Алексеева, Е. В. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при адаптации детей к обучению в образовательных учреждениях нового типа / Е.В. Алексеева, Д.А. Пономарева, Т.А. Нагаева, Л.М. Закирова // Материалы Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность, жизнедеятельность». – Томск, 2007. – С. 281-283.
 12. Пономарева, Д. А. Состояние периферического звена эритрона при дисплазии соединительной ткани у детей / Д.А. Пономарева // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С. 56-59.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОЗ – антиоксидантная защита
ВНС – вегетативная нервная система
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ИВТ – исходный вегетативный тонус
КИГ – кардиоинтервалография
ПОЛ – перекисное окисление липидов
УЗИ – ультразвуковое исследование

Подписано в печать **декабря** 2008 г.
Тираж 100 экз.
Отпечатано в КЦ «Позитив»
634050 г. Томск, пр. Ленина 35 А