

*В.Г. Арсентьев, Т.И. Арзуманова, М.В. Асеев, В.С. Баранов,
С.Б. Калягин, И.Д. Никифорова, Н.П. Шабалов*

ПОЛИОРГАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИСПЛАЗИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; ГУ НИИ
акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН, г. Санкт-Петербург

В клинике внутренних болезней, пожалуй, нет более спорной и запутанной проблемы, чем проблема дис-

плазий соединительной ткани (ДСТ) [1]. ДСТ — группа нозологических форм, которые объединяют нарушения

структурных белков и ферментных систем, касающихся синтеза и обмена коллагена и других белков соединительной ткани. Классификация наследственных заболеваний соединительной ткани (Омск, 1990) выделяет 2 основные группы: дифференцированные ДСТ с выявленным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой (синдромы Марфана, Элерса–Данло, несовершенный остеогенез) и недифференцированные ДСТ (НДСТ) [2].

НДСТ — гетерогенная группа заболеваний наследственной природы, патогенетическую основу которых составляют индивидуальные особенности генома; клиническая манифестация провоцируется действием повреждающих условий внешней среды (внутриутробные факторы, перинатальная гипоксия, интранатальные травмы, пищевые дефициты). Кроме собственно соединительнотканых нарушений, ДСТ служит основой формирования ряда хронических заболеваний различных органов и систем [2]. Клинически такие дети наблюдаются у разных специалистов, которые назначают каждый свое лечение, порой не дающее нужного эффекта. Ребенку выставляется множество частных диагнозов, но отсутствует осмысление патологии организма в целом [3–5]. Вследствие отсутствия точной диагностики популяционная частота НДСТ не изучена, однако встречаются они чаще дифференцированных форм [6–8]. Степень изменений внутренних органов находится в зависимости от количества фенотипических признаков ДСТ, выявляемых при осмотре [1, 6]. Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев дороги и малодоступны, что делает знание клинических признаков и алгоритмов диагностики ДСТ особенно важным [8]. Сложность диагностики усугубляется отсутствием точного определения характера и количества (специфичности) признаков [9, 10]. В настоящее время назрела необходимость комплексного изучения данной группы детей, выделения таких больных в группу высокого риска полиорганной патологии [3, 5]. В частности, в литературе отсутствуют данные о патогенезе и клинике вегетативных и циркуляторных расстройств, исследования минеральной плотности костной ткани у детей при НДСТ.

В МКБ 10 к классу XVII (врожденные аномалии и пороки) относятся синдромы Элерса–Данло (Q79.6) и Марфана (Q87.4). Моногенные ДСТ с локализованным дефектом имеют шифр в электронном каталоге наследственных заболеваний «Online Mendelian Inheritance in Man» (OMIM) Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) [11]. Группа НДСТ может быть отнесена к XIII классу (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани).

В литературе имеются обобщенные данные о клинических признаках и критериях ДСТ у взрослых [8]. У детей клиническая картина зачастую не развернута полностью, отсутствуют обобщенные клинические рекомендации по диагностике НДСТ. На основании данных литературы и собственного опыта была предпринята попытка составления сводной таблицы диагностических призна-

ков с количественной их оценкой. В основу ее формирования положено наличие и выраженность фенотипических признаков ДСТ, каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от степени выраженности. Таблица опубликована нами в учебниках «Детские болезни» (2007) [3] и «Педиатрия» (2002–2007) [12], она не предназначена для нозологической диагностики, не заменяет критериев и используется как скрининг, обосновывая необходимость проведения обследования для подтверждения органических изменений. Из более 4000 больных, находившихся в общесоматической детской клинике с 2003 по 2007 гг., лишь у 4 была выявлена дифференцированная ДСТ (3 — синдром Марфана, 1 — метафизарная хондродисплазия Шмида). У детей с синдромом Марфана сумма баллов была более 50, у девочки с хондродисплазией — 33.

Для формирования группы детей с НДСТ независимо от диагноза отбирались пациенты с признаками системных форм дисплазий с суммой баллов более 30 (соответствует значительной клинической выраженности) и невыявленной нозологической принадлежностью ДСТ. Таким образом, было отобрано 119 детей.

Цель исследования — на основе анализа фенотипических признаков, выявляемых при осмотре, разработать принципы клинической диагностики НДСТ и оценки нарушений со стороны органов и систем; изучить спектр и частоту соматических нарушений у таких детей, изучить распространенность, степень выраженности и локализацию снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

В клинике детских болезней Военно-медицинской академии проведено стационарное обследование 119 детей и подростков в возрасте от 3 лет 10 мес до 17 лет 9 мес с симптомокомплексом НДСТ (57 мальчиков, 62 девочки). Средний возраст составил $10,44 \pm 3,89$ лет, сумма баллов — $38,71 \pm 6,83$. В соответствии с диагностической программой обследование включало сбор данных анамнеза, осмотр, клинические и биохимические анализы крови, ЭКГ, УЗИ внутренних органов, эхокардиографию (ЭХОКГ), нейросонографию (НСГ), ультразвуковую доплерографию магистральных сосудов головы (УЗДГ), УЗИ шейного отдела позвоночника. Учитывая данные, полученные в процессе работы, на втором этапе у части детей обследование было дополнено. Пациенты отбирались методом случайной выборки; по возрастному, половому составу и сумме баллов дети в этих подгруппах не отличались от основной. Проводили следующие дополнительные исследования: 1) двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия) поясничного отдела позвоночника и всего скелета с помощью прибора General Electric Medical Systems LUNAR PRODIGY Vision 4 (США) с компьютерным анализом. Программное обеспечение снабжено нормативными показателями, наличие которых позволяет сравнивать фактические показатели МПКТ с соответствующими значениями референтной базы для конкретного пола, календарного и костного возраста, уровней физического и полового развития (Z-критерий) [13]; 2) исследование функционально значимого G-T-полиморфизма в поло-

жении +1245 гена коллагена 1-го типа $\alpha 1$ (COL1 $\alpha 1$ на 17q21.31-q22.05). Коллаген 1-го типа — наиболее распространенный (мажорный) белок матрикса костной ткани. В результате G-T-полиморфизма возникают два аллеля: S — нормальный и s — функционально неполноценный, ассоциированный со снижением МПКТ и остеопорозом [14, 15]; 3) исследование функции тромбоцитов с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола LA230» (Россия), основанного на принципе флюктуации светопропускания [16].

Среди жалоб преобладали головные боли (28,6%), рецидивирующая обструкция бронхов (19,3%), кашель (19,3%), затруднение носового дыхания (17,6%), боли в животе (16,8%), аллергические высыпания на коже (12,6%), суставные боли (10,9%), повышенная утомляемость (10,9%), субфебрилитет (10,1%). В структуре основных диагнозов обращает на себя внимание высокая частота аллергических заболеваний, выявленных у 30 детей (25,2%) (чаще бронхиальная астма — 22 детей или 18,5%); 2-й по частоте была нейроциркуляторная дисфункция (НЦД) — 24 (20,2%). На 3-м месте находились заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, выявленные у 18 детей — 15,1% (НДСТ в качестве основного диагноза в 10,9%). Заболевания органов пищеварения выявлены у 12 детей (10,1%), преобладали гастродуоденит и функциональная диспепсия.

Все дети имели сопутствующие диагнозы, подавляющее большинство — более одного. В качестве сопутствующего диагноза заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани фигурировали у 44 (37%): сколиоз у 9,2%, нестабильность шейного отдела позвоночника у 5,9%. Инфекционные заболевания ЛОР-органов выявлены у 33 (27,7%) — аденоидит и хронический тонзиллит. Аллергические заболевания отмечены у 28 (23,5%) — аллергический ринит, атопический дерматит; заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 24 (20,2%). Заболевания нервной системы выявлялись у 20 детей (16,8%). Распределение диагнозов существенно не отличается от структуры в общесоматическом стационаре, обращает на себя внимание обилие сопутствующих заболеваний у таких детей.

В группе преобладали дети с астеническим телосложением, высока частота высокорослых детей: среднее физическое развитие выявлено у 47,1%, выше среднего — у 21,8%, высокое — у 7,6%, очень высокое — у 14,3%.

Изменения ЭКГ выявлены у 99,1% обследованных (в среднем 2,2 ЭКГ-феномена на ребенка). Метаболические нарушения в миокарде, по данным ЭКГ, отмечены у 61,8%, блокада ножек пучка Гиса — у 39,1%, синусовая аритмия — у 30,1%, эктопический ритм — у 27,3%, смещение электрической позиции — у 25,5%, синдром ранней реполяризации желудочков — у 24,5%, смещение электрической оси вправо — у 20%. На ЭХОКГ малые аномалии сердца выявлены у 98,7% (в среднем 1,8 на ребенка). Самыми частыми аномалиями было наличие дополнительных хорд в полости левого желудочка (60%), пролапс митрального клапана I степени (41,9%), пролапс трехстворчатого клапана I степени (26,7%), пролапс клапанов легочного ствола (10,7%), расшире-

ние синусов Вальсальвы (10,7%), что значительно превышает популяционную частоту находок на ЭХОКГ.

При УЗИ органов ЖКТ изменения выявлены у 37,7% детей (в среднем 0,72 находки): деформация желчного пузыря — у 29%, добавочные доли селезенки — у 3,5%, увеличение экзогенности поджелудочной железы и стенки желчного пузыря, дисхолия, гипотония желчного пузыря — по 1,76%, другие изменения — у 7,9%. При УЗИ почек нарушения диагностированы у 23,5% (в среднем 0,59 на одного ребенка): гиперподвижность — у 6,1%, пиелоктазия — у 5,2%, удвоение чашечно-лоханочной системы и нефроптоз — по 3,5%, гидронефроз — у 2,6%, другие изменения — у 7%.

Изменения при НСГ выявлены у 39,5% (0,48 на обследованного): двусторонняя дилатация боковых желудочков — у 19,8%, их асимметрия — у 13,6%, односторонняя дилатация — у 6,2%, другие изменения — у 8,6%. При УЗИ отмечена высокая частота нарушений в шейном отделе позвоночника (81,4%; в среднем 1,63 на обследованного). Нестабильность шейного отдела позвоночника выявлена у 46,8%, сколиоз шейного отдела позвоночника — у 44,1%, краниальный подвывих C_1C_2 — у 22%, гипоплазия C_1 — у 18,6%, аномалия Киммерли — у 15,3%, другие изменения — у 17% детей. При УЗДГ магистральных сосудов головы нарушения выявлены у 76,9% (1,6 находки на одного ребенка): асимметрии кровотока по позвоночным артериям — у 50,8%, по внутренним артериям — у 32,3%, по общим сонным артериям — у 16,9%, асимметрия оттока по яремным венам — у 33,8%, другие нарушения — у 23,1%.

Остеоденситометрию проводили 18 детям. Значимое снижение МПКТ поясничных позвонков ($>1,5\sigma$ по Z-критерию) было выявлено у 12 детей (66,7%). Средняя МПКТ в группе составила $0,76 \pm 0,16$ г/см² ($-1,43\sigma$). У детей со снижением МПКТ позвонков средняя сумма баллов составила $41,4 \pm 8,6$, что не превышает данных по группе. По данным остеоденситометрии всего скелета, снижение МПКТ $>1,5\sigma$ выявлено у 7 детей (38,9%), в среднем $0,90 \pm 0,10$ г/см² ($-0,72\sigma$).

Анализ G-T-полиморфизма генов коллагена 1-го типа COL1 $\alpha 1$ проведен у 35 детей с НДСТ, у 13 (37,1%) из них выявлено наличие функционально неполноценного аллеля s, что не отличается от частоты в популяции.

Регистрация агрегационной функции тромбоцитов с АДФ различных концентраций проведена у 64 детей, нарушения выявлены у 72%, средние значения по группе достоверно ниже референтных.

Так как соединительная ткань составляет около 50% массы тела и представлена во всех органах и системах, изменения при ДСТ имеют системный характер. Результаты обследования детей могут быть охарактеризованы как полиорганные нарушения, чаще со стороны сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной систем. Кроме комплекса фенотипических признаков ДСТ, каждый ребенок имел признаки нескольких нарушений со стороны органов и систем: изменения ЭКГ, малые аномалии сердца, изменения в шейном отделе позвоночника и асимметрии кровотока, особенности строения внутренних органов, снижение МПКТ. В среднем на

ребенка приходится более 8 тех или иных особенностей (4 со стороны сердца, 1,3 со стороны органов брюшной полости, 3,2 со стороны шейных позвонков и сосудов). Некоторые из них можно отнести к функциональным (изменения на ЭКГ, наличие асимметрий кровотока на УЗДГ, нестабильность шейного отдела позвоночника, деформации желчного пузыря), другие носят морфологический характер (гипоплазия и подвывих шейных позвонков, малые аномалии сердца, снижение МПКТ). Снижение МПКТ может иметь значение в формировании раннего остеохондроза, сколиоза, нарушений кровоснабжения в шейном отделе позвоночника. Процессы ремоделирования кости и костеобразования на 75–85% находятся под генетическим контролем. Неотложные попытки снижения лавины переломов костей в пожилом возрасте ($2/3$ из них в этом возрасте позвоночные и бедренные), должны начинаться с подросткового возраста и преследовать предупреждение остеопороза [13–15].

НДСТ играет этиологическую роль в генезе НЦД у детей. Исходным фоном для ее формирования является слабость субэндотелиального слоя сосудов, аномалии развития и ослабление связочного аппарата позвонков. Вследствие этого в родах часты кровоизлияния и травмы шейного отдела позвоночника. Выявленные ранее нарушения агрегационной функции тромбоцитов при НЦД у детей [16] могут быть обусловлены высокой частотой ДСТ в этой группе.

В феврале 2008 г. в Санкт-Петербурге в рамках VIII Международного славянского конгресса «Кардиостим» был проведен I Всероссийский симпозиум

по проблеме диагностики и лечения диспластического сердца, совещание комитета экспертов по составлению Российских рекомендаций «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани». В настоящее время их проект подготовлен и издан [17]. Работа над ним продолжается, назначены рабочие группы по специальностям. ДСТ у детей имеет свои особенности, но детские врачи далеки от единодушия по данному вопросу. Почти в каждом номере журнала «Педиатрия» представлены исследования по проблеме ДСТ у детей, но данной проблеме недостает широкого обсуждения и установления консенсуса среди педиатров.

Таким образом, для оценки фенотипических проявлений НДСТ достаточно информативным и простым методом является использование таблицы диагностических признаков. НДСТ фенотипически проявляется полиорганными нарушениями, прежде всего со стороны сердца, шейных позвонков и сосудов, костной ткани. У пациентов с выраженной манифестацией признаков НДСТ высока частота патологических изменений шейного отдела позвоночника и нарушений кровотока магистральных артерий шеи. У детей с НДСТ выявлена высокая частота снижения МПКТ (67%) в поясничном отделе позвоночника. В диагностическую программу целесообразно включение остеоденситометрии. Необходимо расширить спектр исследуемых генов, ответственных за процессы ремоделирования костной ткани и снижение МПКТ. Учитывая частоту и многообразие проявлений патологии, изучение ДСТ у детей является актуальной общепедиатрической проблемой и требует дальнейшего развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани. Мед. вестник, 2006; 11 (354): 13.
2. Кадурин Т.И. Наследственные колагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: «Невский диалект», 2000.
3. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник. 6-е изд. В двух томах. СПб.: «Питер», 2007. Т. 2: 587–603.
4. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: «Политекс», 2000.
5. Николаев К.Ю., Отева Э.А., Николаева А.А. и др. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста. Педиатрия, 2006; 2: 89–91.
6. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. Вопр. совр. педиатрии, 2005; 4 (1): 50–56.
7. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children). Rheumatology (Oxford), 2001; 40 (5): 485–487.
8. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: «Ольга», 2007.
9. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца. Клини. мед., 2004; 82 (7): 30–33.
10. Bravo JF, Wolff C. Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobil-

ity Syndrome and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. Arthritis & Rheumatism, 2006; 54 (2): 515–523.

11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

12. Педиатрия: учебник. Под ред. Н.П. Шабалова. Изд. 4-е СПб.: «СпецЛит», 2007: 607–629.

13. Shaw NJ. Osteoporosis in paediatrics. Arch Dis Child, 2007; 92(2): 169–175.

14. Зазерская И.Е., Асеев М.В., Баранов В.С. и др. Остеопороз. Генетическая предрасположенность, современная диагностика, профилактика: метод. рекомендации. Под. ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, 2003.

15. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко Т.В. и др. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция: пособие для врачей. М.: ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, 2005.

16. Арсентьев В.Г., Зыбина Н.Н., Шабалов Н.П. и др. Параметры гемостаза у детей при нейроциркуляторной дисфункции. Педиатрия, 1998; 77 (6): 55–58.

17. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Проект Российских рекомендаций. Под. ред. Э.В. Земцовского. М.: Всероссийское науч. об-во кардиологов, 2008.