

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Нестеренко З.В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Россия Медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Актуальность. Высокая частота проявлений дисплазии соединительной ткани у детей, изменение классических симптомов течения многих заболеваний с одновременным вовлечением нескольких органов и систем приводит к многочисленным врачебным ошибкам, отсутствию адекватного лечения, формированию осложнений, ухудшению качества жизни пациентов. Целью работы было изучение современной литературы с представленными результатами исследований диагностических особенностей течения соматических заболеваний у детей с ДСТ. Материал и методы: анализ итоговых заключений опубликованных исследований в изучении диагностических особенностей соматических заболеваний у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Результаты: многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых дают возможность практическим врачам изучить внутренние и внешние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у детей при прогрессирующем течении симптомов; профессионально проводить клиническое интервью с последующим направленным лабораторным, инструментальным обследованием, консультацией специалистов и совместным обобщением полученных результатов, установлением приоритетного диагноза и назначением адекватной терапии, осуществляя последующее длительное наблюдение. Выводы: использование современных Российских рекомендаций по диагностике и лечению дисплазии соединительной ткани у детей позволят существенно изменить ситуацию в популяционном масштабе, уменьшить число осложнений соматических заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, фенотипические варианты дисплазии соединительной ткани, дети, соматические заболевания.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING SOMATIC MORBIDITY IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DISORDERS.

© Z.V. Nesterenko

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Summary. Background. The high prevalence of connective tissue disorders (CTD) in children, changes in the typical symptoms of the diseases with the simultaneous involvement of several organ systems lead to medical errors, inadequate treatment, development of complications, and deterioration in the quality of life of patients. The aim: to study current literature on the subject and to present the study of peculiarities of diagnosing somatic disorders in children with CTD. Material and methods: analysis of the results of published studies on the peculiarities in diagnosis of somatic morbidity in children with manifestations of connective tissue disorders. Results: Numerous studies of national and foreign scientists enable practicing physicians to study internal and external phenotypic signs of connective tissue disorders in children with a progression of symptoms; to conduct professionally clinical interview with the subsequent controlled laboratory, instrumental examination, specialist consultation with defining as a result a priority diagnosis, adequate therapy and long-term aftercare. Conclusions: the use of current Russian Guidelines for Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disorders in Children would lead to significant changes of the situation within the population, reduce the number of complications of somatic diseases associated with connective tissue disorders and improve the patient's quality of life.

Key words: connective tissue disorders, phenotypic connective tissue disorders, children, somatic diseases.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Интенсивный рост проявлений дисплазии соединительной ткани в детской популяции с изменением клинического течения многих соматических заболеваний и ухудшением их диагностики, лечения, — вызывает необхо-

димость тщательного изучения этого явления не только на уровне медицинских, биологических, химических, физических исследований. Дисплазия соединительной ткани представляет интерес в педагогической, юридической и других сферах социальной дея-

тельности. Ранняя диагностика дисплазии соединительной ткани лежит в основе расшифровки изменившихся классических симптомов известных соматических заболеваний, назначении направленного лечения, предупреждения развития осложнений, инвалидизации пациентов.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Изучить современные литературные данные по особенностям диагностики распространенных соматических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ результатов опубликованных исследований в изучении диагностических особенностей соматических заболеваний у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В результате научно-технического прогресса окружающая среда значительно изменилась. Произошли сдвиги и в биоценозе планеты. Вынужденная адаптация человечества к изменившимся условиям жизни происходит с использованием приспособительных механизмов организма. Наиболее физиологически активной средой человеческого организма является соединительная ткань, составляющая более половины его массы и выполняющая различные функции: опорную, двигательную, трофическую, пластическую, защитную (в том числе иммунную). Соединительная ткань участвует в онто- и органогенезе, агрегации тромбоцитов, заживлении ран и др. [1–4].

Одним из таких приспособительных механизмов объясняются изменения соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах с последующим развитием морфофункциональных нарушений различных систем с прогрессивным течением, названные в 1988 г. Р. Бейтоном «дисплазией соединительной ткани» [5]. Абнормальное состояние соединительной ткани ведет к нарушению ее функций, что может способствовать развитию различных заболеваний [6].

Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани — не является нозологической единицей, это генетически детерминированный системный прогрессирующий процесс, формирующий фенотипические признаки генетической патологии и служащий фоном при ассоциированных заболеваниях [3].

Достижения молекулярной генетики свидетельствуют о наличии наследственных дефектов коллагена. Вариабельность дефектов в генах, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, компонентов межклеточного вещества и их многообразные сочетания ведут к выраженной гетерогенности и полиморфизму наследственной патологии соединительной ткани. Гены коллагенов локализованы в разных хромосомах. В настоящее время хромосомная локализация генов определена более чем для 30 заболеваний. Однако секвенирована лишь треть генов [1].

Различные вариации генетических дефектов обуславливают характер и выраженность несовершенства фибриллогенеза, неполноценность внеклеточного матрикса в определенных органах и тканях, которые в совокупности с факторами внешней среды формируют специфический фенотип отдельного индивидуума [1, 7]. Системная генетически детерминированная дисплазия соединительной ткани является полигенно-мультифакториальным состоянием, проявляющимся внешними и внутренними фенотипическими признаками и клинически значимыми диспластикозависимыми нарушениями функций органов и систем [3, 7].

Внешние фенотипические признаки выявляются при объективном обследовании; внутренние соединительнотканые поражения при исследовании внутренних органов. Наиболее часто поражается костно-мышечная, сердечно-сосудистая системы, органы, пищеварения, зрения, дыхания, кроветворения, мочевого выделения. Внешние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани: астенический тип конституции, долихоцефалия, микрогения, низкое расположение и асимметрия ушей, голубые склеры, гипергипотелоризм, эпикант, миопия, зубочелюстные аномалии, аркообразное небо, длинные конечности, короткие, кривые мизинцы, нарушение роста ногтей; искривление ног, плоскостопие, варикозное расширение вен; деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз, лордоз; тонкая, легко ранимая гиперэластичная сухая кожа, очаги депигментации, гипертрихоз. Внутренние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани:

- Центральная нервная система: мальформация сосудов мозга, врожденные арахноидальные кисты головного мозга, вегетативная дисфункция, дефекты речи, шизо-циклотимия.
- Органы дыхания: трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомалия, трахеобронхомегалия, бронхоэктазы, полики-

стоз, спонтанный пневмоторакс, легочная гипертензия, склонность к бронхообструкции.

- Сердечно-сосудистая система: пролапсы клапанов сердца, внутрижелудочковые эктопически расположенные хорды, дистопия папиллярных мышц, расширение корня аорты, аневризмы сосудов сердца, артерий среднего и мелкого калибра, идиопатическая артериальная гипотензия, нарушение ритма сердца.
- Система пищеварения: висцероптоз, мегаколон, долихосигма, аномалии развития желчного пузыря, дискинезия желчевыводительной системы, дивертикулы пищевода, водного отверстия и диафрагмы, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс.
- Мочевыделительная система: нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почки, аномалия развития мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия.
- Репродуктивная система: задержка формирования вторичных половых признаков, дисменорея, опущение матки, влагалища, поликистоз яичников, самопроизвольные выкидыши, крипторхизм, варикоцеле, евнухоидизм.
- Система крови: повышенная кровоточивость, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии, тромбофилии [6, 7, 8–10].

Дисплазия соединительной ткани может быть ассоциирована с различными заболеваниями (желудочно-кишечного тракта [11], сердечно-сосудистой [12], нервной [13], мочевыделительной [14], бронхолегочной [2], эндокринной систем [15], аутоиммунной патологией [16]).

Распространенность дисплазии соединительной ткани по данным различных исследований колеблется от 13 до 65% [1, 2, 6, 8]. Различие показателей связано с отсутствием унифицированного подхода к диагностике дисплазии. Факторы внешней среды, взаимодействуя с наследственными факторами, играют значительную роль в происхождении клинического полиморфизма [7, 10].

Согласно проекту Российских Рекомендаций по диагностике дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей ДСТ (2014) — это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. В основе формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: ге-

нетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов [8].

В терапевтической практике в работах, посвященных наследственным нарушениям соединительной ткани рассматривают семь нозологических форм: синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, синдром гипермобильности суставов, синдром несовершенного остеогенеза, пролапс митрального клапана, семейный синдром марфаноидной внешности, MASS-синдром [5, 8, 9, 10, 17]. Анатомо-физиологические особенности детского организма с постепенным ростом, дифференцировкой органов и тканей обуславливает значительную вариабельность фенотипов ДСТ, которая проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: марфаноподобным, элерсоподобным и неклассифицированным, что следует отражать в формулировке диагноза. *Марфаноподобный фенотип* диагностируют после исключения марфаноидного фенотипа дисплазии. Элерсоподобный фенотип устанавливают после исключения синдрома Элерса–Данло. Неклассифицируемый фенотип устанавливают после исключения наследственных нарушений соединительной ткани, марфаноидного и элерсоподобного фенотипов ДСТ. Верификация фенотипа ДСТ у детей нуждается в тщательном динамическом клинико-инструментальном наблюдении, анализе семейного анамнеза, лабораторном обследовании, а при наличии показаний и возможностей — проведении молекулярно-генетического исследования [8].

Особенности диагностики ДСТ у детей:

- исключить наследственные нарушения соединительной ткани;
- **клинико-инструментальное обследование**, включающее выявление внешних признаков ДСТ, наличие отягощенного семейного анамнеза, установление действия возможных неблагоприятных факторов, определение ведущих симптомов, их динамику, а также нарушения со стороны органов и систем с использованием как объективного обследования [1, 2, 6, 8], так и с помощью ЭКГ, ЭХО-КГ, Холтер-ЭКГ; рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ангиографии, ультразвуковой доплерографии сосудов мозга, при необходимости ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, почек, экскреторной урографии; ЭЭГ, КТ-сканирования мозга, миелографии и др. [7, 8, 10].
- **лабораторное обследование** проводится с выявлением биохимических маркеров

нарушения метаболизма соединительной ткани. Лабораторная диагностика заключается в изучении показателей анализа мочи и определении уровня оксипролина, гликозаминогликанов — веществ, появляющихся в процессе распада коллагена. В крови выявляют мутации в PLOD. С использованием общей биохимии изучаются обменные процессы в соединительной ткани, маркеры гормонального и минерального обмена, определяются уровни гидроксипролина в биологических жидкостях (кровь, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость), отражающие процессы как распада, так и синтеза коллагена. Используется также метод анализа процесса распада и синтеза коллагена I типа (остеокальцин, общий аминотерминальный пропептид проколлагена I типа). Определение суточной оксипролинурии не является надежным лабораторным маркером ДСТ. Важное диагностическое значение имеет определение уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в суточной моче, позволяющего оценить состояние катаболизма межклеточного вещества соединительной ткани.

Для оценки минерального обмена анализируют уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, содержание витамина D3 и его метаболитов, паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови [1, 6, 7, 8, 10]. Также исследуют уровень микро- и макроэлементов в крови и тканях [18].

Одним из проявлений ДСТ отмечают развитие аутоиммунных заболеваний. Обнаружена зависимость между содержанием аутоантител к отдельным типам коллагена и характером внешних и кардиальных проявлений дисплазии соединительной ткани у пациентов с недифференцированным вариантом ДСТ. Зарегистрировано увеличение уровня аутоантител к коллагенам I, II типов у пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки, сколиозом, выраженным синдромом гипермобильности суставов, множественными внутрисердечными микроаномалиями, к коллагену I типа — с плоскостопием, к коллагенам I, II и V типов — у больных с миксоматозной дегенерацией пролабирующего митрального клапана. Рост уровня антиколлагеновых антител у пациентов с выраженными внешними и кардиальными диспластическими признаками свидетельствует о нарушении механизмов аутоиммунной регуляции метаболизма коллагена [16].

Большую клиническую значимость, определяющую терапевтическую тактику и, в дальнейшем, исход болезни, имеет лаборатор-

ная диагностика развившихся аутоиммунных заболеваний у детей с ДСТ. Кроме показателей общего анализа крови (анемия, значительно ускоренная СОЭ), важно определение С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител с исследованием их специфичности, антифосфолипидных антител, LE-клеток. Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев малодоступны практическому врачу, поэтому знание клинических и фенотипических признаков ДСТ является особенно важным [16].

Особое значение приобретает не просто тщательный сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни; а так называемое, клиническое интервью, целью которого является активное вовлечение пациента, его родственников во время беседы в диагностическую и терапевтическую программу, выявление психосоциальных проблем, от решения которых зависит зачастую исход болезни, ассоциированной с ДСТ [19]. Большое значение имеет такой подход к клинико-anamnestической программе у детей с проявлениями ДСТ из-за проявлений коморбидности (одновременное поражение нескольких органов и систем). Коморбидность не только затрудняет диагностику заболеваний, приводит к использованию неадекватной терапии, ухудшает прогноз, но и не позволяет выделить приоритетную. У детей с ДСТ часто используется полипрагмазийный терапевтический подход, что может приводить к осложнениям и инвалидизации больных [14, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной медицинской специализированной литературе отмечается неуклонный популяционный рост ДСТ с изменением классического течения клинических симптомов многих заболеваний при прогрессивном накоплении симптомов дисплазии. У пациентов с ДСТ отчетливо представлены коморбидные состояния с вовлечением одновременно нескольких органов и систем; ошибочная диагностика в такой ситуации, отсутствие направленного лечения, полипрагмазия, возникновение осложнений, формирование инвалидности вызывают необходимость раннего выявления ДСТ. Отсутствие конкретных знаний практическими врачами клинических проявлений ДСТ, прогрессивного развития симптомов, возможной трансформации в аутоиммунную патологию; некомпетентность в использовании лабораторной и инструментальной диагностики — усугубляет ситуацию. Диагностика и лечение ДСТ остается

одним из сложнейших разделов педиатрии, представляя не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему. Возможности генно-молекулярных исследований для большей части населения России малодоступны. В связи с этим умение врача педиатра диагностировать ДСТ, диспластические фенотипы, используя современные клинические (в т.ч. клиническое интервью), лабораторные и инструментальные методы; консультации различных специалистов при коморбидных состояниях, совместно согласуя план наблюдения пациента с определением приоритетных патологических изменений со стороны органов и систем; а также терапию и исключение полипрагмазии; поможет избежать возникновения серьезных осложнений, инвалидизации пациентов, значительно улучшить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дисплазия соединительной ткани. Ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. СПб.: Элби; 2009: 714.
2. Нестеренко З.В., Грицай А.А. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани. Харьков; 2014:205.
3. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Швецова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во «Сибирский издательский дом»; 2003: 144.
4. Шараев П.Н., Кильдиярова Р.Р., Стрелков Н.С., Бутолин Е.Г., Ожегов А.М. Соединительная ткань в детском возрасте. Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, 2009. (2-е издание, исправленное и дополненное).
5. P. Beighton. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue. Am. J. of Medical Gen. 1988; 29: 581–594.
6. Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н., Ишмаметьев И.Л. Соединительная ткань у детей при патологии. Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, 2011.
7. Дисплазия соединительной ткани в практике первичного звена здравоохранения. Ред. В.М. Яковлева, А.И. Мартынова, Г.И. Нечаевой, И.А. Викторовой. М. 2013:519.
8. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Педиатрия. 2014;93 (5) (Приложение 1):39.
9. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 1 (99) (Приложение 1):1–32.
10. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани Российские национальные рекомендации. Москва; 2009:66.
11. Нестеренко З.В. Особенности гастродуоденальной патологии у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2015. № 3–4. С. М11–М11b.
12. Кильдиярова Р.Р., Углова Д.Ф. Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60. № 2. С. 54–56.
13. Сковцова А.В., Кильдиярова Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и вертеброгенные заболевания нервной системы у подростков. В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля «Молодые ученые — развитию Ивановской области». 2017. С. 310–311.
14. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Копцева А.В., Краснова Е.Е., Мамбетова А.М., Нестеренко З.В., Чухловина М.Л. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. алгоритмы диагностики. Тактика ведения. проект российских рекомендаций. Педиатр. 2016. Т. 7. № 4. С. 5–36.
15. Яворская М.В., Кравцов Ю.А., Кильдиярова Р.Р., Кучеров В.А., Матвеев С.В. Критерии диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани и задержки полового развития у детей и подростков. Уральский медицинский журнал. 2017. № 8. С. 111–117.
16. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аутоиммунные нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Медицинская иммунология. 2007; 9 (10): 61–68.
17. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am. J. Med. Genet. 1998; 77 (1): 31–37.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. Русский медицинский журнал. 2008;16 (1):1–10.
19. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. М.: МЕДпресс; 2001:592.
20. Артамонов Р.Г. К вопросу о коморбидности в педиатрической практике. Педиатрия. 2012; 91, (4):146–149.