

**В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов,  
Н. П. Шабалов**

**Наследственные заболевания  
соединительной ткани  
как конституциональная причина  
полиорганных нарушений у детей**

Санкт-Петербург  
СпецЛит  
2015

Авторы:

*Арсентьев Вадим Геннадиевич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

*Баранов Владислав Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных заболеваний НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, профессор кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

*Шабалов Николай Павлович* — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии правительства РФ, заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Рецензенты:

*Э. В. Земцовский* — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическими больными Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета;

*Л. В. Эрман* — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии им. А. Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

**Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П.**

А85 Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. — 231 с. — ISBN 978-5-299-00617-9

Монография посвящена актуальной проблеме педиатрии и написана коллективом специалистов кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в сотрудничестве с учеными-генетиками.

В книге сжато изложены литературные сведения и данные многолетних исследований, посвященных клинической картине, диагностике и лечению наследственных заболеваний соединительной ткани и сопряженных с ними полиорганных нарушений у детей. Отдельная глава отведена генетическим аспектам диагностики дисплазий соединительной ткани.

Монография предназначена для практических педиатров, генетиков, врачей общей практики.

УДК 616.7/616-053.1

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения .....	6
Предисловие .....	8
Введение .....	11
<b>Глава 1. Классификация моногенных наследственных нарушений соединительной ткани .....</b>	<b>17</b>
1.1. Классификация наследственных нарушений соединительной ткани. Роль генетических факторов в патогенезе .....	17
1.2. Синдром Марфана .....	18
1.3. Синдром Элерса — Данло .....	21
1.4. Несовершенный остеогенез .....	26
1.5. Другие моногенные наследственные нарушения соединительной ткани (в соавторстве с Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой) .....	29
1.5.1. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся марфаноподобным фенотипом .....	31
1.5.2. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся остеохондродисплазиями, дизостозами, синостозами и гиперостозами .....	31
1.5.3. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся повышенной ломкостью костей, нарушением их минеральной плотности, остеолизом .....	48
<b>Глава 2. Дисплазии соединительной ткани мультифакторной этиологии .....</b>	<b>54</b>
2.1. Роль средовых факторов в патогенезе дисплазий соединительной ткани .....	54
2.2. Результаты изучения фенотипических и анамnestических признаков дисплазий соединительной ткани .....	56
2.2.1. Принципы клинической диагностики .....	56
2.2.2. Таблица диагностических признаков дисплазий соединительной ткани .....	61
2.2.3. Результаты изучения анамнеза .....	72
2.2.4. Показатели физического развития в исследуемых группах .....	74
2.2.5. Результаты определения числа баллов в группе здоровых подростков .....	75
2.3. Нарушения сердечно-сосудистой системы при дисплазиях соединительной ткани (в соавторстве с Ю. В. Середой) .....	75
2.3.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений сердечно-сосудистой системы .....	75
2.3.2. Собственные результаты обследования сердечно-сосудистой системы .....	86
2.3.2.1. Результаты электрокардиографического исследования .....	86

2.3.2.2. Результаты эхокардиографического исследования . . . . .	87
2.3.2.3. Результаты кардиоинтервалографического исследования . . . . .	88
2.4. Нарушения системы органов дыхания при дисплазиях соединительной ткани . . . . .	89
2.4.1. Дисплазии соединительной ткани и патология легких . . . . .	89
2.4.2. Собственные результаты обследования системы органов дыхания . . . . .	90
2.5. Дисплазии соединительной ткани и патология органов пищеварения (в соавторстве с Ю. И. Староверовым, А. Г. Можейко) . . . . .	91
2.5.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов пищеварения . . . . .	91
2.5.2. Собственные результаты обследования органов желудочно-кишечного тракта . . . . .	93
2.5.2.1. Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости . . . . .	93
2.5.2.2. Результаты фиброгастродуоденоскопии . . . . .	94
2.5.2.3. Результаты суточного мониторирования внутрижелудочной рН . . . . .	95
2.6. Дисплазии соединительной ткани и патология органов мочевыводящей системы . . . . .	96
2.6.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов мочевыводящей системы . . . . .	96
2.6.2. Собственные результаты обследования органов мочевыделительной системы . . . . .	97
2.7. Дисплазии соединительной ткани и патология органов опоры и движения . . . . .	98
2.7.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов опоры и движения . . . . .	98
2.7.2. Собственные результаты обследования системы органов опоры и движения . . . . .	108
2.7.2.1. Оценка взаимосвязей дисплазий соединительной ткани с особенностями строения шейного отдела позвоночника . . . . .	108
2.7.2.2. Результаты изучения минеральной плотности костной ткани у детей с дисплазиями соединительной ткани . . . . .	111
2.8. Дисплазии соединительной ткани и особенности нервной системы (в соавторстве с С. Б. Калядиным, А. В. Миролюбовым, Е. А. Волошиной) . . . . .	116
2.8.1. Особенности нервной системы и роль дисплазий соединительной ткани в их формировании . . . . .	116
2.8.2. Собственные результаты обследования нервной системы . . . . .	119

2.8.2.1. Результаты неврологического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани .....	119
2.8.2.2. Результаты ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов головы .....	119
2.8.2.3. Результаты нейросонографического исследования ....	122
2.8.2.4. Результаты электроэнцефалографического исследования .....	122
2.9. Дисплазии соединительной ткани и нарушения систем крови и иммунитета (в соавторстве с <u>А. В. Суворовой</u> , К. И. Пшеничной) .....	124
2.9.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений систем крови и иммунитета .....	124
2.9.2. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе метаболизма и гемостаза .....	133
2.9.3. Нарушения иммунологической компетентности при дисплазиях соединительной ткани .....	134
2.10. Генетические аспекты диагностики дисплазий соединительной ткани и их проявлений (в соавторстве с М. В. Асеевым) .....	137
2.10.1. Генетическая диагностика дисплазий соединительной ткани и остеопении .....	137
2.10.2. Собственные результаты молекулярно-генетического обследования .....	143
2.10.2.1. Результаты определения полиморфизмов генов COL1A1 и VDR .....	144
2.10.2.2. Оценка взаимосвязи полиморфизмов генов COL1A1 и VDR и снижения минеральной плотности костной ткани .....	145
2.10.2.3. Результаты определения полиморфизмов генов COL1A1 и VDR в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом .....	152
2.10.2.4. Анализ генов системы детоксикации ксенобиотиков и металлопротеиназ .....	155
2.11. Лечение и катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани .....	159
2.11.1. Лечение детей с дисплазиями соединительной ткани ....	159
2.11.2. Медикаментозная терапия .....	163
2.11.3. Катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани .....	172
<b>Глава 3. Перспективы молекулярно-генетической диагностики наследственных нарушений соединительной ткани .....</b>	<b>176</b>
Заключение .....	188
Литература .....	194

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АПМ	— аномалия папиллярных мышц
АФТ	— агрегационная функция тромбоцитов
БА	— бронхиальная астма
ВД	— вегетативная дисфункция
ВР	— водитель ритма
ВСА	— внутренняя сонная артерия
ГАГ	— гликозаминогликаны
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГМД	— геморрагические мезенхимальные дисплазии
ГМС	— гипермобильность суставов (симптом)
ГП	— генетический полиморфизм
ГЭР	— гастроэзофагеальный рефлюкс
ДБТ	— дискинезия билиарного тракта
ДГР	— дуодено-гастральный рефлюкс
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ	— дисплазия соединительной ткани
ДСТС	— дисплазия соединительной ткани сердца
ДТ	— длина тела
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЖП	— желчный пузырь
КИГ	— кардиоинтервалография
ЛЖ	— левый желудочек сердца
ЛС	— легочный ствол
МАС	— малые аномалии сердца
МК	— митральный клапан сердца
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
МТ	— масса тела
МФЗ	— мультифакторные заболевания
НДСТ	— недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НЗСТ	— наследственные заболевания соединительной ткани
ННСТ	— наследственные нарушения соединительной ткани
НО	— несовершенный остеогенез
НСГ	— нейросонография
НТП	— наследственная тромбоцитопатия
НЦД	— нейроциркуляторная дисфункция
О	— остеопороз

ОП	— остеопения
ОСА	— общая сонная артерия
ПА	— позвоночная артерия
ПЖ	— правый желудочек сердца
ПИ ВСА	— патологическая извитость внутренней сонной артерии
ПМК	— пролапс митрального клапана
ПППМ	— персонализированная предиктивная превентивная медицина
ПТК	— пролапс трикуспидального клапана
ПТО	— пролапс тазовых органов
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
СГС	— синдром гипермобильности суставов
СМ	— синдром Марфана
СРРЖ	— синдром ранней реполяризации желудочков
ССС	— сердечно-сосудистая система
СТ	— соединительная ткань
СЭД	— синдром Элерса — Данло
ТК	— трикуспидальный (трехстворчатый) клапан
УЗДГ	— ультразвуковая доплерография
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФВ	— фактор Виллебранда
ФВД	— функция внешнего дыхания
ФГДС	— фиброгастроуденоскопия
ЦНС	— центральная нервная система
ЧЛС	— чашечно-лоханочная система
ШОП	— шейный отдел позвоночника
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭКГ	— электрокардиография
ЭКХ	— эктопически крепящиеся хорды
ЭОС	— электрическая ось сердца
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭЭГ	— электроэнцефалография
BMD	— boneminerall density (минеральная плотность кости)
DEXA	— Dual-emission X-ray absorptiometry (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеоденситометрия)
MASS-синдром	— Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin (митральный клапан, аорта, скелет, кожа; МАСС)
OMIM	— Online Mendelian Inheritance in Man database (URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a> )
STD	— среднеквадратичное отклонение

## Предисловие

*Смысл медицины очень прост.  
Вот общая ее идея:  
Все в мире изугив до звезд,  
Все за борт выбросьте позднее.*

И. Гёте «Фауст» (перевод Б. Л. Пастернака)

Как со сказанным не согласиться! Действительно, по мере развития науки и улучшения методов обследования человека, совершенствования методов визуализации внутренних органов, регистрации тех или иных параметров жизнедеятельности, обмена веществ, иммунологической реактивности; развития инфектологии, цитогенетики, молекулярной генетики и других наук прежние гипотезы и трактовки болезней становятся, по крайней мере, устаревшими. И правда, по аналогии с объяснением термина «атом» (*atomos* — «неделимый») в понимании Левкиппа и Демокрита в V—IV вв. до н. э. и современными знаниями физики об атоме рассуждения медиков древности о роли «белой и черной желчи» и т. п. становятся нелепыми. Однако неуважение к прошлому — плевок и в настоящее, и в будущее<sup>1</sup>, утверждающий идею независимого от прошлого, лишь современного постижения истины, что является иллюзией, ошибкой. Ведь до сих пор медики по окончании вуза принимают присягу как вариант клятвы Гиппократова. Зачастую «карлик, вставший на плечи великана, видит дальше великана, но... в нем нет биения гигантского сердца». Выдающийся отечественный биолог А. А. Любищев говаривал, что прошлое науки не кладбище гипотез, а скорее собрание недостроенных архитектурных ансамблей, прерванных или по дерзости замысла, или по недостатку средств.

Эти мысли невольно приходят в голову, когда мы пытаемся понять особенности морфологической индивидуальности, а также реактивности человека, определяющие, почему одни и те же болезни протекают у разных людей по-разному. Стандартный ответ — неповторимость индивидуальной генетики человека. И с этим невозможно не согласиться. Однако между композитором, написавшим гениальное сочинение, и слушателями стоят исполнители и дирижер, которые в зависимости от разной степени духовной и музыкальной культуры доносят или не доносят замысел автора.

Более 80 лет назад академиком Александром Александровичем Богомольцем [57] была сформулирована концепция соединитель-

---

<sup>1</sup> Плевать — «дурная привычка... ставить ни во что, небрежч чем, презирать кого» согласно «Толковому словарю живого великорусского языка» В. И. Даля.

ной ткани (СТ) как «физиологической системы». Он всесторонне рассмотрел связь СТ с реактивностью, конституцией, воспалением, иммунитетом, эндокринопатиями, регенерацией, раком и старением и пришел к выводу, что именно функциональное состояние СТ определяет индивидуальность, состояние здоровья или болезнь человека, назвав СТ «*корнем человека... конституциональной базой организма*». Еще ряд важных мыслей был высказан А. А. Богомольцем в начале XX в. и касался «колоссального влияния нарушений правильного химизма СТ на общее состояние организма». Эти мысли — о биохимической индивидуальности, о желательности знания «индивидуальной формулы обмена веществ» [57] — нашли сегодня отражение в положениях современной генетики о генных сетях и полиморфизме генов, определяющих биохимический профиль каждого человека. А. А. Богомолец понимал важность целостного подхода к пониманию больного и роли в этом СТ. «Мы стоим на правильном пути в стремлении синтетической трактовки индивидуальных особенностей человеческого организма», — писал он. Утратил ли свое значение этот методологический принцип целостности сегодня? На наш взгляд, нет.

В актовой речи академика АМН СССР М. С. Маслова, произнесенной 25 декабря 1960 г. в Военно-медицинской академии, сказано: «И как нет на свете двух людей, абсолютно друг на друга похожих по морфологическим свойствам, так же нет на свете двух индивидов, у которых абсолютно все показатели (особенно функциональные и биохимические) были бы идентичны... В сущности говоря, каждый нормальный индивид представляет в отношении определенных показателей то или иное отклонение от средней нормы». Михаил Степанович, так же как А. А. Богомолец, связывал это с индивидуальными особенностями СТ.

СТ одновременно выполняет 5 функций: биомеханическую, трофическую, барьерную, пластическую и морфогенетическую. Поэтому понятно, что на протяжении XX в. были предприняты неоднократные попытки связать особенности конституции и реактивности человека с морфологическими его особенностями. Наиболее типичной является работа Дж. Тэннера «Связь телосложения с физиологическими функциями, болезнями и поведением» в обстоятельной книге «Биология человека» [242]. В то же время Александр Федорович Тур в работе, опубликованной в сборнике «Вопросы генетической рефлексологии и педологии младенчества» [66], писал: «Вполне оценивая громадное значение и большой интерес изучения форм детского тела, было бы ошибочно строить классификации типов детей на основании лишь антропометрических данных. Всякая классификация, базирующаяся лишь на учетывании какого-либо одного момента,

будь то морфологические или лишь одни биохимические, или биофизические особенности ребенка, обречена на односторонность, не будет иметь практического значения и, следовательно, окажется нежизненной. Только всестороннее познание ребенка, начиная от его внешней формы и кончая глубочайшими химическими процессами, имеющими место в его организме и тканях, дает возможность правильно оценивать функциональную способность отдельных органов и всего организма в целом».

Во второй половине XX в. сформировалось учение о болезнях СТ как наследственных, так и иммунопатологических (их поначалу назвали коллагенозами). Развитие науки привело к появлению новых методов визуализации внутренних органов человека (прежде всего, совершенно безопасных ультразвуковых), и во второй половине XX в. стала еще более очевидной бесконечная анатомическая индивидуальность человека, касающаяся самых разных органов. Если в классической книге «Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии» [93] Сергей Николаевич Давиденков сформулировал представление о малых аномалиях развития и наличие 5 аномалий длительно считали эквивалентом врожденного порока развития вследствие эмбриофетопатии, то при ультразвуковом выявлении особенностей со стороны разных органов на пороге веков их стали расценивать как признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Настоящая монография содержит результаты исследований в последние полтора десятилетия сотрудников старейшей в России и в Европе кафедры детских болезней им. М. С. Маслова Российской военно-медицинской академии им. С. М. Кирова по проблемам дисплазии соединительной ткани.

Учитывая то, что СТ является *«конституциональной базой организма»* [57], используя терминологию М. С. Маслова [174], ДСТ, по нашему мнению, является *«аномалией или особенностью конституции»*. Существует справедливое мнение, высказанное доцентом кафедры Юрием Степановичем Сергеевым [210] о целесообразности констатации в диагнозе, помимо основного и сопутствующего заболеваний, в отдельной рубрике *«Конституциональные особенности, не трактуемые как патологические признаки»*.

Любые суждения о книге, в том числе и критические, будут восприняты авторами лишь с благодарностью.

## Введение

Составляя около 50 % массы тела, соединительная ткань образует опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожу); формирует с кровью и лимфой внутреннюю среду организма; участвует в регуляции метаболических и трофических процессов.

Клеточные элементы соединительной ткани представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератобластами), макрофагами (гистиоцитами) и тучными клетками (лаброцитами). Экстрацеллюлярный матрикс представлен волокнами 3 типов: коллагеновыми, ретикулярными и эластичными. СТ выполняет 5 основных функций: биомеханическую (опорно-каркасную), трофическую (метаболическую), барьерную (защитную), пластическую (репаративную) и морфогенетическую (структурно-образовательную).

Основы учения о конституции в его современном виде в нашей стране заложены А. А. Богомольцем в патофизиологии и М. С. Масловым в педиатрии. М. С. Маслов понимал конституцию как совокупность наследственных и приобретенных свойств, определяющую, как именно организм реагирует на действие среды, он же выделил *status degenerativus*, описав при этом диспластический фенотип [174]. А. А. Богомолец считал базой конституции организма физиологическую систему соединительной ткани, подчеркивал значение мезенхимы в образовании конституциональных различий и формировании здоровья или болезни, выделял мезенхимальные типы конституции и упоминал о формировании диспластического типа [57]. Мезенхима — проводник конституциональных, генетических и эпигенетических составляющих жизни человека. Изменения СТ оказывают определяющее влияние на весь организм в целом, на его физиологический тип и его конституцию. Понятие конституции не может быть ограничено понятием функции генома. Базой, определяющей конституциональный тип организма, является физиологическая система СТ. Поэтому изучение физиологии и патологии соединительной ткани имеет первостепенное значение [57].

**Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)** — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани [112].

**Дисплазии соединительной ткани (ДСТ)** — нарушения СТ мультифакторной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [112]. Термин ДСТ введен Питером Бейтоном (P. Beighton) в 1988 г. В Российской Федерации он был признан в 1990 г. на конференции

в Омске. Данная область медицины остается малоизученной вследствие полиморфности клинической картины, сложности диагностики и лечения. Так как СТ составляет около 50 % массы тела, ДСТ чаще имеют распространенный характер, реже — локальный с преимущественным поражением каких-либо отдельных органов и систем. Для этих заболеваний в педиатрической практике характерна высокая частота, выраженный клинический полиморфизм, сложность диагностики и лечения.

Часто возникают затруднения при зашифровке ДСТ в историях болезни и отчетах. По МКБ-10 ДСТ могут быть отнесены к XIII классу («Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»). Например:

M35.7 — «гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности»;

M35.8 — «другие уточненные системные поражения СТ»;

M35.9 — «системные поражения СТ неуточненные».

Такие дети наблюдаются у различных узких специалистов, которые назначают свое лечение, порой несвоевременное и не дающее ожидаемого эффекта. Ребенку выставляется множество диагнозов, но отсутствует осмысление патологии организма в целом [186].

В настоящее время в Российской Федерации и странах Содружества сформировалось несколько центров и школ по изучению различных аспектов проблемы ДСТ: Москва (В. Ф. Демин, А. Н. Семячкина), Санкт-Петербург (Э. В. Земцовский, Т. И. Кадурина), Тверь (С. Ф. Гнусаев), Иваново (В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова), Омск (Г. И. Нечаева, И. А. Викторова), Барнаул (З. С. Баркаган, А. В. Суворова), Минск (Е. Л. Трисветова), Луганск (З. В. Нестеренко). Исследователи разных школ нередко трактуют термины и клинические данные по-своему, в результате чего наблюдаются различия в диагностике и выводах.

Критерии отбора больных с ДСТ нечетки и размыты: одни исследователи не описывают принципов формирования выборки, другие берут за основу несколько фенотипических признаков или исследуют больных с пролапсом митрального клапана (ПМК), гипермобильностью суставов (ГМС) и другими проявлениями ДСТ. Исследователи не базируются на единой терминологии и критериях постановки диагноза. В Российской Федерации координирующим научным звеном в вопросах систематизации данных о ННСТ стала научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова во главе с профессором Эдуардом Вениаминовичем Земцовским. По его инициативе в 2007 г. были созданы комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Российские рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани»

утверждены и изданы в 2009 г. [182]. В ноябре 2012 г. после длительного обсуждения и согласования на VII конгрессе терапевтов утверждена новая редакция российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» [183].

Координатором исследований и научных мероприятий среди педиатров является профессор Сергей Федорович Гнусаев, заведующий кафедрой педиатрии Тверской государственной медицинской академии, известный своими работами по особенностям функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ДСТ.

Авторы принимали участие в большинстве таких научных форумов, проводимых в нашей стране. Ряд из них сочетался с обсуждением и редактированием российских рекомендаций. В данном документе, как и во многих научных работах, прослеживается идея необходимости совершенствования и согласования критериев в первую очередь клинической, фенотипической диагностики. Только на ее базе можно сформировать однородные группы для проведения дальнейших исследований, в том числе генетических.

Многократно обсуждались вопросы пригодности к воинской службе молодых людей с ДСТ. Непосредственно это не входит в компетенцию педиатров, но приписное освидетельствование и постановку на воинский учет юноши проходят в 16–17 лет, еще в детском возрасте, и возраст призыва вплотную примыкает к верхней границе периода детства. В настоящее время в «Инструкции о порядке проведения Военно-врачебной экспертизы в Вооруженных силах Российской Федерации» ННСТ не фигурируют, имеются лишь упоминания о некоторых ортопедических и кардиологических их проявлениях [118]. Именно с этой целью мы и проводили обследование подростков – воспитанников довузовских военных учебных заведений. Скрининговая диагностика ДСТ может быть разработана и для призывников.

Весной 2012 г. в средствах массовой информации бурно обсуждались итоги диспансеризации 26 864 подростков Санкт-Петербурга в возрасте 14 лет. В структуре заболеваемости первое место занимают болезни органов пищеварения – 18,09 %, второе место с незначительным отрывом – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – 17,18 % [132]. По общероссийским данным, изложенным академиком А. А. Барановым в 2012 г. в передовой статье юбилейного номера журнала «Педиатрия», ведущей причиной негодности к военной службе являются болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (17,9 % негодных). Заболевания ЖКТ занимают в этом перечне 3-е место (10,5 %) вслед за психическими расстройствами (16,2 %) [33].

В последнее время предметом обсуждения стало выделение диспластических синдромов и фенотипов, введение которых в клиническую практику позволяет сузить границы применения термина ДСТ и уточнить нозологическую принадлежность ННСТ [108].

Методические рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» [182, 183] предлагают выносить ДСТ в качестве сопутствующего диагноза, поэтому мы предлагаем считать данные конституциональные особенности своего рода фоновой патологией, клинической синтропией, т.е. комплексом болезней, имеющих одинаковую или сходную молекулярно-генетическую основу патогенеза [196–198].

С нарушениями функции генов, кодирующих обмен веществ в СТ, сопряжен ряд клинических синтропий. С генетической точки зрения лучше изучены такие мультифакторные синтропные с ДСТ состояния, как пролапс тазовых органов (ПТО) и постменопаузальный остеопороз (О), несколько хуже — синдром гипермобильности суставов (СГС). Изучение других аспектов мультифакторных ДСТ находится в зачаточном состоянии. Недостаточно изучена взаимосвязь между внешними фенотипическими признаками ДСТ, особенностями морфологии и структуры внутренних органов. Остается неясным вопрос о частоте и клинической значимости отдельных малых аномалий, а также о сочетании внешних проявлений диспластического синдрома с характером и степенью вовлеченности центральной нервной системы (ЦНС), вегетативного отдела нервной системы (ВНС) и внутренних органов в системную патологию СТ [96].

Популяционная частота ДСТ не изучена, хотя встречаются они значительно чаще моногенных форм. По данным И. А. Викторовой, пациенты с ДСТ в 6 раз чаще обращаются за медицинской помощью. У 81,5 % детей с ДСТ родственники имеют сходные фенотипические проявления, клиническая картина заболевания характеризуется полиорганностью. Максимальный прирост признаков наблюдается в подростковом возрасте, наибольшую ценность имеют костные нарушения: особенности строения и аномалии грудной клетки и позвоночника [64, 65]. Высокая частота однотипных нарушений свидетельствует о патогенетической общности и позволяет рассматривать их как синтропные, т. е. имеющие в своей основе сходные или тождественные молекулярные нарушения метаболических сетей [199].

Необходимость изучения больных с ДСТ продиктована сложностями диагностики, отсутствием четких критериев и представлений об этиологии и закономерностях наследования мультифакторных ДСТ, неясностью в оценке тяжести клинических проявлений. У детей частота ДСТ должна быть выше, а дифференцировка различных диспластических фенотипов сложнее, так как они полностью формируются по окончании периода детства.

Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев дороги и малодоступны, что делает знание клинических признаков и алгоритмов диагностики ДСТ особенно важным [108, 112]. Так, например, даже в более диагностически простых случаях моногенных заболеваний только для гена фибриллина-1 (*FBN1* на 15q21.1) известно более 1000 мутаций. При этом полной корреляции между генотипом и фенотипом обнаружить и не удалось — одни и те же мутации вызывают СМ, семейную эктопию хрусталика, семейную аневризму аорты, MASS-синдром, синдромы Шпринтцена — Гольдберга и Вейла — Маркезани [355]. В синтезе 27 типов коллагена принимают участие 42 гена, описано более 1300 мутаций в 23 из них. Разнообразие мутаций и их фенотипических проявлений усложняет диагностику. Многочисленные и очень протяженные по размеру гены коллагенов, особенности структуры и регуляции функции генов, контролирующих синтез белков соединительной ткани и гликопротеинов внеклеточного матрикса, при весьма сходных конечных клинических проявлениях их мутаций создают серьезные методические трудности для молекулярной диагностики ДСТ [37–41].

При ННСТ, вызванных дефектом разных генов, отмечается сходная клиническая симптоматика, появляются структурные изменения, обусловленные потерями гликозаминогликанов и оксипролина, в результате содержание гиалуроновой кислоты в СТ снижается, она теряет прочность и эластичность. Фенотипические и органические проявления зависят от того, какая ткань поражена больше — плотная или рыхлая. Для вариантов с преимущественным поражением рыхлой ткани характерны изменения со стороны кожи (истончение, гиперэластичность), уменьшение мышечной массы, патология органов зрения, нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, нарушение репарации тканей. Поражение плотной оформленной СТ манифестирует особенностями строения скелета и включает астеническое телосложение, долихостеномелию, арахнодактилию, деформацию грудной клетки и позвоночника, плоскостопие.

Сложность диагностики ДСТ усугубляется отсутствием точного определения характера и количества (специфичности) признаков [294]. В литературе широко представлены работы, касающиеся особенностей сердца, органов дыхательной системы, ЖКТ, почек, крови, нервной системы при ДСТ. Как правило, они проводятся специалистами соответствующего профиля. Вместе с тем крайне редко встречаются работы, посвященные комплексному обследованию и выявлению сочетаний нарушений внутренних органов у детей с ДСТ.

**Арсентьев** Вадим Геннадиевич,  
**Баранов** Владислав Сергеевич,  
**Шабалов** Николай Павлович

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ  
КАК КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ПРИЧИНА  
ПОЛИОРГАНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ**

Редактор *М. А. Степанова*  
Корректор *Т. А. Диг*  
Компьютерная верстка *Е. С. Габерган*

Подписано в печать 07.10.2014. Формат 60×88<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Печ. л. 14,5 + 0,75 печ. л. цв. вкл.  
Тираж 500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».  
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15  
Тел./факс: (812) 495-38-94, 495-36-12  
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в типографии «L-PRINT»,  
192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н

ISBN 978-5-299-00617-9



9 785299 006179