

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

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
КАК КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ОСНОВА
ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

Санкт-Петербург
СпецЛит
2019

УДК 616.7/616-053.1
А85

Авторы:

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

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

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

Рецензенты:

Э. В. Земцовский — профессор, доктор медицинских наук;

Л. В. Эрман — профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ.

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

А85 Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. — 2-е изд., испр. и доп. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. — 239 с.

ISBN 978-5-299-00970-5

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

В книге сжато изложены литературные сведения и данные многолетних исследований, посвященных клинической картине, диагностике, лечению наследственных нарушений соединительной ткани и сопряженной с ними полиорганной патологии 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

ISBN 978-5-299-00970-5

© ООО «Издательство „СпецЛит“, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Предисловие	9
Введение	12
Глава 1. Моногенные наследственные нарушения соединительной ткани	18
1.1. Классификация наследственных нарушений соединительной ткани. Роль генетических факторов в патогенезе	18
1.2. Синдром Марфана	19
1.3. Синдром Элерса — Данло (в соавторстве с Т. И. Кадуриной) ...	23
1.4. Несовершенный остеогенез	34
1.5. Другие моногенные наследственные нарушения соединительной ткани (в соавторстве с Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой)	37
1.5.1. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся марфаноподобным фенотипом	39
1.5.2. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся остеохондродисплазиями, дизостозами, синостозами и гиперостозами	42
1.5.3. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся повышенной ломкостью костей, нарушением их минеральной плотности, остеолизом	55
Глава 2. Дисплазии соединительной ткани мультифакторной этиологии	62
2.1. Роль средовых факторов в патогенезе дисплазий соединительной ткани	62
2.2. Результаты изучения фенотипических и анамнестических признаков дисплазий соединительной ткани	63
2.2.1. Принципы клинической диагностики	63
2.2.2. Таблица диагностических признаков дисплазий соединительной ткани	67
2.2.3. Результаты изучения анамнеза	79
2.2.4. Показатели физического развития в исследуемых группах	81
2.2.5. Результаты определения числа баллов в группе здоровых подростков	82
2.3. Нарушения сердечно-сосудистой системы при дисплазиях соединительной ткани (в соавторстве с Ю. В. Середой)	82
2.3.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений сердечно-сосудистой системы	82
2.3.2. Собственные результаты обследования сердечно-сосудистой системы	94
2.3.2.1. Результаты электрокардиографического исследования	94
2.3.2.2. Результаты эхокардиографического исследования	94
2.3.2.3. Результаты кардиоинтервалографического исследования	95
2.4. Нарушения системы органов дыхания при дисплазиях соединительной ткани	96
2.4.1. Дисплазии соединительной ткани и патология легких ...	96

2.4.2. Собственные результаты обследования системы органов дыхания	99
2.5. Дисплазии соединительной ткани и патология органов пищеварения (в соавторстве с Ю. И. Староверовым, А. Г. Можейко)	99
2.5.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов пищеварения	99
2.5.2. Собственные результаты обследования органов желудочно-кишечного тракта	102
2.5.2.1. Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости	102
2.5.2.2. Результаты фиброгастродуоденоскопии	103
2.5.2.3. Результаты суточного мониторинга внутрижелудочной pH	103
2.6. Дисплазии соединительной ткани и патология органов мочевыводящей системы	104
2.6.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов мочевыводящей системы	104
2.6.2. Собственные результаты обследования органов мочевыделительной системы	106
2.7. Дисплазии соединительной ткани и патология органов опоры и движения	107
2.7.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов опоры и движения	107
2.7.2. Собственные результаты обследования системы органов опоры и движения	117
2.7.2.1. Оценка взаимосвязей дисплазий соединительной ткани с особенностями строения шейного отдела позвоночника	117
2.7.2.2. Результаты изучения минеральной плотности костной ткани у детей с дисплазиями соединительной ткани	120
2.8. Дисплазии соединительной ткани и особенности нервной системы (в соавторстве с С. Б. Калядиным, А. В. Миролюбовым)	124
2.8.1. Особенности нервной системы и роль дисплазий соединительной ткани в их формировании	124
2.8.2. Собственные результаты обследования нервной системы	128
2.8.2.1. Результаты неврологического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани	128
2.8.2.2. Результаты ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов головы	128
2.8.2.3. Результаты нейросонографического исследования	130
2.8.2.4. Результаты электроэнцефалографического исследования	131
2.9. Дисплазии соединительной ткани и нарушения системы крови и иммунитета (в соавторстве с [А. В. Суворовой], К. И. Пшеничной)	133
2.9.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений системы крови и иммунитета	133

2.9.2. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе метаболизма и гемостаза	142
2.9.3. Нарушения иммунологической компетентности при дисплазиях соединительной ткани	143
2.10. Зубочелюстной аппарат у детей с дисплазиями соединительной ткани (в соавторстве с Т. И. Кадуриной)	145
2.10.1. Рекомендации по ведению детей с патологией челюстно-лицевой области и ДСТ	145
2.10.2. Особенности течения стоматологических заболеваний у подростков с ДСТ	146
2.11. Конституциональные особенности соединительной ткани как фактор риска развития хронической боли у подростков (в соавторстве с Ю. С. Сергеевым, Е. А. Волошиной)	149
2.12. Генетические аспекты диагностики дисплазий соединительной ткани и их проявлений (в соавторстве с М. В. Асеевым)	155
2.12.1. Генетическая диагностика дисплазий соединительной ткани и остеопении	155
2.12.2. Собственные результаты молекулярно-генетического обследования	161
2.12.2.1. Результаты определения полиморфизмов генов <i>COL1A1</i> и <i>VDR</i>	162
2.12.2.2. Оценка взаимосвязи полиморфизмов генов <i>COL1A1</i> и <i>VDR</i> со снижением минеральной плотности костной ткани	163
2.12.2.3. Результаты определения полиморфизмов генов <i>COL1A1</i> и <i>VDR</i> в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом	170
2.12.2.4. Анализ генов системы детоксикации ксенобиотиков и металлопротеиназ	173
2.13. Лечение и катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани	177
2.13.1. Лечение детей с дисплазиями соединительной ткани	177
2.13.2. Медикаментозная терапия	181
2.13.3. Катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани	190
Глава 3. Состояние и перспективы молекулярно-генетической диагностики дисплазий соединительной ткани	195
3.1. Новые ДНК-технологии и прогресс в диагностике болезней соединительной ткани	195
3.2. Новое в диагностике наследственных нарушений соединительной ткани	196
3.3. Новое в диагностике дисплазий соединительной ткани	199
3.4. Биологические модели дисплазий соединительной ткани	200
3.5. Резюме	201
Заключение	204
Литература	210

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АБ – абдоминальная боль
АД – артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АПМ – аномалия папиллярных мышц
АФТ – агрегационная функция тромбоцитов
БА – бронхиальная астма
БОС – бронхообструктивный синдром
ВД – вегетативная дисфункция
ВНС – вегетативная нервная система
ВПр – врожденные пороки развития
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
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖП – желчный пузырь
КИГ – кардиоинтервалография
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – легочный ствол
МАР – малые аномалии развития
МАС – малая аномалия сердца
МК – митральный клапан сердца
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МПП – межпредсердная перегородка
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
 ОШ — отношение шансов
 ПА — позвоночная артерия
 ПГБ — первичная головная боль
 ПГС — полногеномное секвенирование
 ПЖ — правый желудочек сердца
 ПИ ВСА — патологическая извитость внутренней сонной артерии
 ПМК — пролапс митрального клапана
 ПППМ — персонализированная предрективная 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
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ХП — хронический пиелонефрит
 ХБ — хроническая боль
 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

- ЭС — экзомное секвенирование
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
- aCGH — (array Comparative Genome Hybridization) метод сравнительной гибридизации на микрочипах
ВМС — (Bone Mineral Content) содержание минерала в костной ткани, г
ВМД — (Bone Mineral Density) минеральная плотность кости, г/см²
DEXA — (Dual-emission X-ray absorptiometry) двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеоденситометрия
NGS — (New Generation Sequencing) секвенирование нового поколения
- MASS-синдром — (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) митральный клапан, аорта, скелет, кожа; МАСС
OMIM — (Online Mendelian Inheritance in Man database) URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
STD — среднее квадратичное отклонение
WPW-синдром — (Wolf — Parkinson — White) синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта

Предисловие

Смысл медицины очень прост.

Вот общая ее идея:

Все в мире изучив 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*, 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 Гиппократата. 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 соединительной

* Плевать — «дурная привычка... ставить ни во что, небреж чем, презирать кого» согласно «Толковому словарю живого великорусского языка» В. И. Даля.

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. Богомольец понимал важность целостного подхода к пониманию больного и роли в этом СТ. «Мы стоим на правильном пути в стремлениях 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 Михаила Степановича 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. Богомольец, 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 учитывании какого-либо одного момента, будь то морфологические или лишь одни биохимические, или биофизические осо-

бенности 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 называли 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 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 приняты авторами лишь с благодарностью.

Введение

Составляя около 50 % массы тела, соединительная ткань (СТ) и её производные образуют опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожу); формируют с кровью и лимфой внутреннюю среду организма; участвуют в регуляции метаболических и трофических процессов.

Клеточные элементы СТ представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератоцитами), 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 диспластический фенотип [174]. А. А. Богомольц 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. Поэтому изучение физиологии и патологии СТ имеет первостепенное значение [57].

Важным условием координационных исследований является согласование терминологии. Следует употреблять следующие единые термины и дефиниции.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и (или) распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза СТ [112].

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — гетерогенная группа заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и (или) висцеральных

признаков. Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрывается значительное количество генетически неоднородных ННСТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающих со стертой клинической картиной, либо еще не диагностированные формы. Термин ДСТ введен Питером Бейтоном (P. Beighton) в 1988 г. [112]. В Российской Федерации он был признан в 1990 г. на конференции в Омске [186]. ДСТ чаще имеют распространенный характер, реже — локальный с преимущественным поражением каких-либо отдельных органов и систем.

Малые аномалии развития (МАР) — наследуемые или врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, способные при определенных условиях стать причиной развития нарушений их функций.

Врожденные пороки развития (ВПР) — врожденные отклонения органа от нормального анатомического строения, приводящие к клинически значимым нарушениям его функции [2].

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:

М35.7 — «гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности»;

М35.8 — «другие уточненные системные поражения СТ»;

М35.9 — «системные поражения СТ неуточненные».

Такие дети наблюдаются у различных узких специалистов, каждый из которых назначает 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. Гусаев), Иваново (В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова), Омск (Г. И. Нечаева, И. А. Викторова), Минск (Е. Л. Трисветова).

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 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 их новая редакция — «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации» [183].

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 РАН Александром Александровичем Барановым в 2012 г. в передовой статье юбилейного номера журнала «Педиатрия», ведущей причиной негодности к военной службе являются болезни костно-мышечной системы и СТ (17,9 % негодных). Заболевания ЖКТ за-

нимают 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].

Российские 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, определяющей клиническую синтропию, т. е. комплекс болезней, имеющих одинаковую или сходную молекулярно-генетическую основу патогенеза [186, 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 и 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 не удалось — одни и те же мутации вызывают синдром Марфана (СМ), семейную эктопию хрусталика, семейную аневризму аорты, MASS-синдром, синдромы Шпринтцена — Гольдберга и Вейла — Маркезани (см. подразд. 1.5.1, табл. 4) [84, 87, 358]. В синтезе 27 типов коллагена принимают участие 42 гена, описано более 1300 мутаций в 23 из них. Разнообразии 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].

Актуальность выработки единых подходов к классификации, диагностике и лечению ДСТ у детей даже выше, чем у взрослых. Детские специалисты принимали участие в разработке рекомендаций для терапевтов и в итоге в 2010 г. пришли к необходимости создания рекомендаций для педиатров. После длительного сбора материала, рецензирования и обсуждения 23 октября 2014 г. в Москве на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» была принята первая часть Российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения», подготовленных с нашим участием комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов [2].

Вторую часть Рекомендаций решено было посвятить полиорганным нарушениям при ДСТ у детей. После разработки и рецензирования на XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 27 октября 2016 г. была принята вторая часть Российских рекомендаций «Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения», разработанных тем же комитетом экспертов, в несколько обновленном составе [3].

Сложность диагностики ДСТ усугубляется отсутствием точного определения характера и количества (специфичности) признаков [296]. 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.

* * *

Исходя из данных литературы, можно сделать вывод о том, что ДСТ приводят к полиорганным и полисистемным нарушениям, которые клинически могут рассматриваться как синдропные. Наиболее изученными являются кардиальные проявления и СГС, остальные элементы клинической картины изучены хуже. Особенно это касается периферических сосудов, нервной системы, костной ткани. ДСТ являются фоновой патологией для развития вышеуказанных нарушений и составляют их конституциональную основу.

В ходе анализа публикаций выявилась также недостаточная освещенность вопросов диагностики ДСТ не только в отечественной, но и в зарубежной печати. Так, если в 80–90-е гг. XX в. вопросы диагностики подробно рассматривались классиками учения о ННСТ — P. Beighton, A. De Paere, A. Gedalia, R. Grahame, R. Pyeritz, то уже в XXI в. статьи данных авторов в периодической печати практически не встречаются. Доминирующими стали статьи, посвященные частным проблемам ДСТ (пролапс тазовых органов (ПТО), разрывы связок) или генетической диагностике редких наследственных заболеваний соединительной ткани (НЗСТ). В то же время в отечественных исследованиях ДСТ преобладает комплексный подход. Таким образом, возникла ситуация, когда центр изучения важной проблемы роли ДСТ в патологии человека перенесен в Россию. Нам кажется уместным сосредоточиться на малоизученных аспектах ДСТ, прежде всего на полиорганности данной патологии, ее диагностике и лечении на основе комплексного системного подхода к проблеме.

Моногенные наследственные нарушения соединительной ткани

1.1. Классификация наследственных нарушений соединительной ткани.

Роль генетических факторов в патогенезе

По мнению ведущего специалиста по вопросам ННСТ профессора Э. В. Земцовского, в клинике внутренних болезней нет более спорной и запутанной проблемы, чем проблема диагностики и классификации ННСТ [108].

Общепринятая классификация ННСТ выделяет 2 основные группы.

1. Моногенные заболевания (наследственные заболевания соединительной ткани, НЗСТ) с известным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой: СМ, СЭД, несовершенный остеогенез (НО) и ряд других. В МКБ-10 к классу XVII (врожденные аномалии [пороки развития]) относятся синдромы Элерса – Данло (СЭД; Q79.6), Марфана (СМ; Q87.4), несовершенный остеогенез (НО; Q78.0). Для НЗСТ с локализованным дефектом известны мутантные гены, каждому из них присвоен определенный шифр в электронном каталоге OMIM наследственных заболеваний человека (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) Национального центра биотехнологической информации США (NCBI).

На сегодняшний день имеется 7 нозологических форм, для которых разработаны согласованные международные критерии диагностики.

1) Синдром Марфана, OMIM: 154700; Гентские критерии (Ghent criteria). De Paere A. [et al.], 1996 [312]; Loeys A. [et al.], 2010 [371].

2) Синдром Элерса – Данло, OMIM: 130000; 130010; 130050; 225400; 229200; 130060; 225410. Malfait F. [et al.], 2017 [374].

3) Синдром гипермобильности суставов. Brighton–Grahame criteria, 2000 [335].

4) Несовершенный остеогенез. Шифр по МКБ-10 – Q78.0; OMIM: 166200; 166240; 166210; 259420; 166220; 610967; 613982; 610682; 259440; 613848; 610968; 613849; 614856; 615066; 615220.

5) Пропалс митрального клапана. Шифр по МКБ-10 – I34.1; OMIM: 157700; 607829; 610840.

6) Семейный синдром марфаноидной внешности (Loeys-Dietz syndrome, type 2B; OMIM:610380, ранее синдром Марфана тип 2, OMIM:154705; критерии Malfait F. [et al.], 2017 [373].

7) MASS-синдром; OMIM 604308.

Они описаны также в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» [2].

2. Мультифакторные дисплазии соединительной ткани (ДСТ). ДСТ – группа нозологических форм, которые объединяет вовлечение в патогенез ферментных систем и структурных белков СТ, прежде всего белков синтеза и обмена коллагена. Это не единая нозологическая единица, а генетически гетерогенная группа с конституциональными особенностями СТ, которые составляют основу для формирования патологии различных органов [123].

Группа ДСТ 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 [108]. У детей клиническая картина ДСТ зачастую не развита полностью.

В 2009 г. совместно терапевтами и педиатрами в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» утверждено 7 диспластических синдромов и фенотипов, введение которых в клиническую практику позволит сузить границы применения термина ДСТ и уточнить нозологическую принадлежность ННСТ: первичный (изолированный) пролапс митрального клапана (ПМК); марфаноподобная внешность; марфаноподобный фенотип; элерсоподобный фенотип; смешанный фенотип; доброкачественная гипермобильность суставов (ГМС); неклассифицируемый фенотип. В 2012 г. во второй редакции Рекомендаций был исключен смешанный фенотип и оставлено 6 диспластических синдромов и фенотипов [181, 182].

1.2. Синдром Марфана

Синдром Марфана (Marfan; CM) – наследственное заболевание, характеризующееся системным нарушением СТ (Q87.4; OMIM 154700). Тип наследования – аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота диагностированных случаев 1 : 10–15 тыс., тяжелых форм 1 : 25–50 тыс. родившихся. Мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой.

Этиология. CM вызывается мутациями в гене белка фибриллина-1 (*FBN1* на 15q21.1) – гликопротеина, участвующего в микрофибриллярной системе, обеспечивающей основу эластических волокон СТ. У всех больных в биоптате кожи и культуре фибробластов выявляется снижение числа микрофибрилл.

Клиническая картина. Характерно прогрессирующее течение. У новорожденных отмечаются арахнодактилия и длинные тонкие конечности (долихостеномелия). Больных CM отличает высокий рост,

дефицит массы, долихоцефалия, удлинненное лицо, долихостеномелия, арахнодактилия, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, неловкость движений. Кожа гиперэластична, суставы гипермобильны, часто встречаются высокое аркообразное нёбо, деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная) и аномалии позвоночника (сколиоз в 60 %, кифоз, ювенильный остеохондроз), плоскостопие, систолический шум. Длина III пальца кисти 10 см и более (скрининг-тест у детей школьного возраста); увеличено соотношение размаха рук к длине тела. Патология органа зрения (миопия высокой степени, подвывих хрусталика — у $3/4$ больных, его сферичность или уменьшение размеров, отслойка сетчатки) и астеническое телосложение становятся заметными в 1—3 года, деформации грудной клетки формируются в 4—7 лет, сердечно-сосудистая патология в 2—7 лет и позже. Изменения скелета очевидны к 14—16 годам.

Характерны поражения крупных сосудов и сердца (до 90 % больных), чаще всего обнаруживают пролапс митрального клапана (ПМК), расширение аорты вплоть до аневризмы. Нередки бедренные или паховые грыжи, варикозное расширение вен, привычные вывихи, кровоточивость, нефроптоз, эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс. Интеллект снижен у 20—25 %, имеются нарушения эмоционально-волевой сферы в 50 % случаев. Вместе с тем среди больных СМ были фараон Эхнатон, президенты А. Линкольн и Ш. де Голль, музыканты Н. Паганини и С. В. Рахманинов, писатели Х. К. Андерсен и К. И. Чуковский — люди, отличавшиеся высоким интеллектом, эмоциональностью, креативным и нестандартным мышлением.

Диагноз. Описано три простых признака для обнаружения арахнодактилии: *признак I пальца*, симптом Штейнберга (Steinberg) — I па-

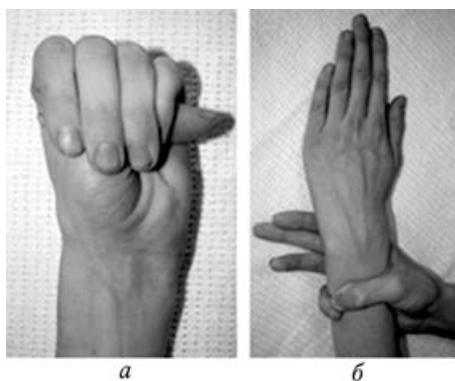


Рис. 1. Признаки I пальца и запястья:
а — симптом Штейнберга; б — симптом Уолкера — Мердока

Арсентьев Вадим Геннадиевич,
Баранов Владислав Сергеевич,
Шабалов Николай Павлович

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
КАК КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ОСНОВА
ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

Редактор *Н. Н. Атаманенко*
Корректор *В. В. Полушкина*
Компьютерная верстка *О. В. Пугазовой*

Подписано в печать 07.11.2018. Формат 60×88¹/₁₆.
Печ. л. 15,0 + 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 АО «Т 8 Издательские технологии».
109316, Москва, Волгоградский пр., д. 42, корп. 5, к. 6