

## Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей

И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль, Н.А. Герасимов, И.А. Солдатова

Тверская государственная медицинская академия

## Undifferentiated connective tissue dysplasia in children: metabolic aspects

I.I. Ivanova, S.F. Gnusayev, N.Yu. Koval, N.A. Gerasimov, I.A. Soldatova

Tver State Medical Academy

Представлены данные литературы о причинах возникновения недифференцированной дисплазии соединительной ткани и факторах, влияющих на нее. Подробно проанализированы биохимические изменения, выявленные у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, касающиеся продуктов ее обмена и ферментов, участвующих в этом процессе. Приводятся последние результаты морфологических, генетических методов диагностики. Отмечены некоторые признаки, которые предлагаются в качестве новых критериев диагностики дисплазии. Проанализированы имеющиеся проблемы в диагностике данного синдрома у детей.

*Ключевые слова:* дети, дисплазия соединительной ткани, биохимические изменения, гликозаминогликаны, оксипролин.

The paper gives the data available in the literature on the causes of and factors for developing undifferentiated connective tissue dysplasia. It analyzes in detail the biochemical changes that have been found in children with undifferentiated connective tissue dysplasia, its metabolic products, and the enzymes that are involved in this process and presents the latest results of morphological and genetic diagnostic studies. Some signs proposed as new diagnostic criteria for dysplasia are noted. The problems existing in the diagnosis of this syndrome in children are analyzed.

*Key words:* children, connective tissue dysplasia, biochemical changes, glycosaminoglycans, oxyproline.

В последние годы все чаще обращает на себя внимание исследователей состояние соединительной ткани у детей. Соединительная ткань находится во всех системах и органах, больше всего ее содержат кости, сухожилия, связки и хрящи; они, главным образом, выполняют опорную функцию. Мезенхимальное происхождение имеют кровь и сосуды, гладкие мышцы, структурные компоненты различных органов.

Соединительная ткань состоит из клеток и межклеточного вещества — матрикса, который придает ей прочность и эластичность. Клеточные элементы представлены фибробластами и их разновидностями, макрофагами, тучными клетками. Экстрацеллюлярный матрикс состоит из волокон коллагена и эластина, а также аморфного вещества, включающего

протеогликаны, гликозаминогликаны. Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения.

Сегодня известно о существовании 28 типов коллагена, кодируемых более чем 40 генами. Типы коллагена отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени модификации — интенсивности гидроксирования или гликозилирования. Многие из недавно обнаруженных типов коллагена присутствуют в организме человека в таком ничтожно малом количестве, что их выделение на белковом уровне затруднительно. Более 90% всего коллагена приходится на I — IV тип. Наиболее широко представлен в организме человека коллаген I типа. Он находится повсеместно: в мягких и твердых тканях, костях, коже; механически он самый прочный. Коллаген II типа в основном отражает состояние связочного аппарата, хрящевой ткани. Коллаген III типа реагирует на изменения, происходящие в дыхательной, сердечно-сосудистой системах.

Термин «дисплазия» в переводе с греческого языка означает «отклонение в формировании». Дисплазия соединительной ткани — генетически обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, приводящая к снижению прочности соеди-

© Коллектив авторов, 2012

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2012; 4 (1):103–111

Адрес для корреспонденции: Иванова Ирина Игоревна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверской государственной медицинской академии

Гнусаев Сергей Федорович — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

Коваль Наталья Юрьевна — асп. той же кафедры

Герасимов Николай Александрович — студент педиатрического факультета того же учреждения

Солдатова Инга Александровна — студент педиатрического факультета того же учреждения

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

нительной ткани органов и систем. В. В. Чемоданов и Е. Е. Краснова предлагают понятие фибропластического диатеза со следующим определением. Это полигенно наследуемая аномалия обмена веществ, суть которой заключается в нарушении формирования и созревания структур соединительной ткани организма вследствие генетически обусловленного дефекта ферментных систем, что приводит к развитию диспластических изменений тканей, готовности к возникновению заболеваний опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1].

Дисплазии соединительной ткани разделяются на дифференцированные и недифференцированные формы. Дифференцированная дисплазия соединительной ткани представлена рядом синдромов — Марфана, Элерса — Данло, Стиклера, несовершенный остеогенез и др. В их основе лежит определенный генный дефект синтеза коллагена. Чаще встречаются недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани. В настоящей статье приведены сведения литературы об этиологических факторах и механизмах влияния недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение различных патологических процессов.

По данным разных авторов, недифференцированная форма дисплазии соединительной ткани может встречаться у 20% и более детей в популяции [1, 2]. Считается, что этот вариант дисплазии соединительной ткани имеет полигенную мультифакторную природу. Доказана роль мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, а также многочисленных ферментов, принимающих участие во внутри- и внеклеточном созревании коллагена и процессах фибриллогенеза. Удлинение (инсерция) или укорочение (делеция) цепи коллагена, разнообразные точковые мутации, сопровождающиеся заменой даже одной аминокислоты, вызывают нарушение образования поперечных связей в молекуле и возрастание количества легкорастворимых фракций. Нарушается формирование пространственной структуры коллагена, замедляется спиралеобразование молекулы. Все это приводит к уменьшению стабильности волокон коллагена при повышении температуры, изменении pH и механических нагрузках, усиливает их внутриклеточную дезорганизацию [2].

Связь дисплазии соединительной ткани с наследственностью прослеживается в работах многих авторов [1—3]. Так, признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани обнаружены у родственников 55,2% детей с дисплазией соединительной ткани. Тяжелые формы дисплазии встречались чаще у детей с отягощенной наследственностью (у 37,7% против 29,8% без таковой) [3]. Сравнительный анализ наследственных факторов в трех поколениях родственников пробандов показал, что генетический груз выше в семьях детей с хроническим

гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани.

В настоящее время появились сведения о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации соединительной ткани. В. Steinmann и соавт. высказали мнение о том, что разнообразие клинических проявлений дисплазии соединительной ткани можно объяснить не только мутацией различных генов или вариабельной экспрессивностью одного из них, но и действием средовых факторов, в частности неблагоприятным течением беременности у матери, особенно на ранних сроках гестации [4]. В большинстве случаев у матерей детей с дисплазией соединительной ткани отягощен акушерско-гинекологический анамнез. У 74,5% женщин отмечалась гипоксия на всем протяжении беременности, у 30,9% — развился гестоз. У 55,4% женщин беременность протекала на фоне анемии [5]. На момент рождения ребенка с дисплазией соединительной ткани женщины часто были старше 25 лет, имели выкидыши в анамнезе, во время беременности у них нередко отмечались обострение пиелонефрита, прием лекарств, роды носили стремительный характер [6].

Исследователи видят также роль кишечного дисбиоза в развитии дисплазии соединительной ткани. По их мнению, микроорганизмы, продуцирующие ферменты, участвуют в метаболизме соединительной ткани и ее дезорганизации, таким образом, влияя на развитие дисплазии [7, 8].

Клинически недифференцированная дисплазия соединительной ткани проявляется внешними фенотипическими маркерами, гипермобильностью суставов и гиперрастяжимостью кожи, деформацией позвоночника, а также изменениями со стороны внутренних органов. Установлена связь дисплазии соединительной ткани с возникновением у детей таких изменений, как пролапс митрального и других клапанов сердца, перегибы и деформация желчного пузыря, нефро- и гастроптоз, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, миопия.

Имеющаяся патология в большинстве случаев сопровождается нарушениями гомеостаза. Изучение структуры и процесса образования коллагена проводится при исследовании биологических жидкостей (моча, сыворотка), тканей (хрящ, кость, кожа) и культуры кожных фибробластов. Биохимические методы позволяют определить состояние обмена соединительной ткани, уточнить диагноз, прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность терапии.

Важной составляющей органных дисфункций при дисплазии соединительной ткани является нарушенный синтез коллагена, обнаруживаемый у большинства больных. О его состоянии на практике обычно судят по уровню оксипролина и гидроксипролина в биологических жидкостях (сыворотка крови, моча,

желудочный сок, синовиальная жидкость). Оксипролин — одна из основных аминокислот коллагена; это позволяет считать ее маркером, отражающим катаболизм данного белка. Чаще всего дезорганизация коллагена возникает вследствие нарушения межмолекулярных связей. Белково-связанный оксипролин отражает процессы как распада, так и биосинтеза коллагена. Для анализа процессов биосинтеза коллагена пользуются коэффициентом свободный/белково-связанный оксипролин.

У детей в период выраженных проявлений диспластикозависимой патологии внутренних органов установлено значительное повышение в сыворотке крови содержания оксипролина и снижение уровня гликозаминогликанов III вида в структуре общих гликозаминогликанов независимо от того, в какой системе организма преобладают изменения [5, 9]. При этом суточная экскреция оксипролина с мочой увеличивается, уровень кератансульфатов в структуре общих гликозаминогликанов в моче резко снижается [9]. Повышение количества оксипролина в суточной моче коррелирует с тяжестью дисплазии соединительной ткани и повышенным содержанием других аминокислот в крови — гидроксипролина, лизина, пролина [2, 10].

Гидроксипролин — еще одна аминокислота, составляющая небольшую часть (12–14%) аминокислотных остатков коллагена. При ее определении следует учитывать, что она также входит в состав C1-субкомпонента комплемента, пропептида проколлагена (5% от общего состава аминокислот), в меньшем количестве содержится в эластине и ацетилхолинэстеразе, что, в известной степени, может исказить получаемые результаты. Тем не менее при обострении гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей наблюдается значительный рост уровня фракций гидроксипролина в моче и слюне, причем наибольший — при язвенной болезни. Анализ фракций данной аминокислоты показал значительное увеличение уровня свободного гидроксипролина и снижение отношения белково-связанный/свободный гидроксипролин в сыворотке крови с 1,1 при гастродуодените до 0,5 при язвенной болезни [11]. Это свидетельствует о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Отсутствие единой методики биохимических исследований аминокислот, различие норм в зависимости от пола и возраста детей заставляет исследователей использовать разные методы подсчета и оценки. Так, некоторые авторы нарушения метаболизма рассматривают как легкие при повышении показателей не более чем на 50% от нормы, как средней степени тяжести, если превышение показателей

составляет от 50 до 100%, как тяжелые, если показатели превышают норму на 100% и более. Считается, что превышение имеет место, если даже один показатель из группы вышел за пределы нормы [12]. Другие исследователи вводят понятие биохимического порога (БП) относительной стабильности диспластического процесса, рассчитывая его по формуле:  $БП = 0,755 - 0,0044 \cdot \text{оксипролин (мг/л в сутки)} + 0,025 \cdot \text{III фракция гликозаминогликанов в сыворотке крови (усл.ед.)}$  [9]. Такие способы не общеприняты и требуют дальнейшей проверки на практике.

Наряду с указанными биохимическими маркерами предприняты попытки определения и других показателей: лизина, пролина, фибронектина, N-терминального пропептида коллагена III типа в сыворотке крови, экскретируемых коллагеновых пептидов с мочой [2, 10]. Иммуногистохимическое исследование с антисыворотками выявило выраженную экспрессию коллагена III типа и фибронектина в измененных участках мочеточника при врожденном мегауретере. По мнению авторов, в данном случае они являются основными маркерами мезенхимальной дисплазии [13]. К сожалению, эти методики пока не нашли широкого применения.

Развивающийся при метаболизме коллагена иммунный ответ в виде циркулирующих антител к этому белку — физиологический процесс, отражающий элиминацию продуктов жизнедеятельности коллагеновых волокон. Он может характеризовать уровень активности иммунной системы, косвенно указывая на вовлеченность в процесс отдельных типов коллагена. Содержание антител к коллагену I и II типов у детей с дисплазией соединительной ткани умеренно повышено, причем наиболее достоверны изменения уровня антител к коллагену II типа [14].

Гликозаминогликаны — природные полисахариды, входящие в состав межклеточного вещества почти всех видов соединительной ткани. В свободном состоянии в организме не встречаются, образуют комплекс с белками. Гликозаминогликаны могут связывать большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер. По их уровню судят о процессах распада протеогликанов межклеточного вещества соединительной ткани [2, 10]. Наиболее информативным является определение уровня гликозаминогликанов или протеогликанов в суточной моче.

Гликопротеины — белки, включающие гликозаминогликаны, входят в состав различных клеточных мембран, слизистых секретов. В эпителии желудка синтезируются нейтральные гликопротеины, входящие в состав защитного слоя слизи. У детей с дисплазией соединительной ткани в цитоплазме эпителиоцитов их содержание снижено, что указывает на дисфункцию данных клеток с нарушением гликообразования и ведет к снижению резистентности

слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [6]. Состояние обмена гликопротеинов можно оценить по уровню их метаболитов: сиаловых кислот, фукозы. В желудочном соке пациентов с дисплазией соединительной ткани обнаружено повышение уровня свободных и белково-связанных сиаловых кислот, снижение содержания связанной с белками фукозы в базальной и стимулированной порциях, что отражает дестабилизацию защитных функций слизистых оболочек. Снижение уровня связанной с белками фукозы на фоне увеличения содержания белков может свидетельствовать о возможности частичного распада гликопротеинов еще до выхода их в желудочный сок и выработки бедного гликопротеинами, «незрелого» желудочного секрета [2, 10, 11].

Кроме того, имеют значение ферменты обмена гликопротеинов —  $\alpha$ -D- и  $\beta$ -D-маннозидазы. Известно, что остатки  $\alpha$ - и  $\beta$ -D-манноз входят в состав углеводных компонентов гликопротеинов, гликопептидов и гликолипидов плазмы крови, слизистых образований и тканей. В реакциях катаболизма маннозо-содержащих гликопротеинов в организме участвуют лизосомальные ферменты  $\alpha$ -D- и  $\beta$ -D-маннозидазы. У детей при обострении эрозивного гастродуоденита, ассоциированного с дисплазией соединительной ткани, в сыворотке крови и слюне однонаправлено увеличивается активность  $\alpha$ - и  $\beta$ -маннозидаз. Уровень  $\beta$ -маннозидазы прямо коррелирует с большим диаметром эрозий и наличием множественных эрозий, что свидетельствует о более выраженном распаде гликопротеинов слизистых оболочек при эрозивном процессе [11].

У детей с дисплазией соединительной ткани выявлены значительные нарушения в энергетическом обмене, вторичный энергодифицит, признаки окислительного стресса и гипоксии. Все это способствует прогрессированию основной симптоматики. Изменения газотранспортной функции выражаются в увеличении уровня 2,3-дифосфоглицерата, что является сигналом недостаточной оксигенации. Наряду с этим наблюдается снижение уровня пировиноградной кислоты, отражающее срыв адаптационных возможностей эритроцитов в обеспечении тканей адекватным содержанием кислорода. У детей с дисплазией соединительной ткани отмечено повышение уровня лактата (нередко с развитием лактат-ацидоза), лактатдегидрогеназы, снижение уровня сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов [15]. Развитие окислительного стресса подтверждается снижением резистентности мембран эритроцитов, увеличением содержания активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в сыворотке крови [16].

Исследование системы антиоксиданты — прооксиданты показало, что при дисплазии соединительной ткани отмечается активация ферментов первой линии защиты — супероксиддисмутазы и каталазы

в эритроцитах и церулоплазмине, что очевидно является реализацией действия механизмов долговременной адаптации систем антиоксидантной защиты крови в условиях гипоксии и окислительного стресса. Оценка спектра липопротеинов указывает на глубокие нарушения транспорта липидов: увеличение окислительной модификации липопротеинов и снижение содержания  $\beta$ -фракции. Изменения активности лейкоцитарной эластазы,  $\alpha_2$ -макроглобулина, суммарной активности сериновых протеиназ и антипротеолитического потенциала крови несут информацию о наличии повреждения и могут рассматриваться как диагностические маркеры дисплазии соединительной ткани [16].

Современные достижения биохимии открыли для ученых новый спектр ферментов, активно участвующих в метаболизме соединительной ткани, — коллагеназы, матриксные металлопротеиназы. Указанные ферменты входят в семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз (их 28 видов), способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса: интерстициальные коллагены и коллагены базальной мембраны, протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин. Активность матриксных металлопротеиназ находится под влиянием ионов магния, дефицит которого, вероятно, приводит к повышению активности коллагеназ [17]. Работы по изучению металлопротеиназ у детей с дисплазией соединительной ткани немногочисленны, полученные данные иногда противоречивы [17, 18].

Подтверждена роль матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов и ингибиторов металлопротеиназ 1-го и 2-го типов в патогенезе пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. При этом наблюдается изменение соотношения уровня металлопротеиназ и их ингибиторов в сторону последних, что указывает на активность фиброзирующих процессов [18]. Большинство авторов считают, что активность многих видов матриксных металлопротеиназ повышена у детей с дисплазией соединительной ткани [17, 19].

Ряд исследователей посвятили свои работы изучению роли трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TFR- $\beta_1$ ) — цитокина, синтезируемого активированными макрофагами, в возникновении почечной патологии на фоне дисплазии соединительной ткани [13, 20–22]. Доказано его участие в продукции белков экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, коллагенов I — IV типа, эластина, протеогликанов, гиалуроновой кислоты и др.). Это достигается его сложным взаимодействием с другими цитокинами и фактором роста соединительной ткани (CTGF). Показано, что TFR- $\beta_1$  вызывает гипертрофию и гиперплазию клеток гладкой мускулатуры сосудов почек, что усугубляет нарушения внутриорганной почечной гемодинамики [20]. Доказано, что TFR- $\beta_1$  ингибирует дифференцировку миобластов, стиму-

лирует синтез и ингибирует деградацию экстрацеллюлярного матрикса, способствует апоптозу [13]. В результате усиление его экспрессии приводит к нарушению нефрогенеза. Иммуногистохимические исследования позволили выявить активизацию указанного цитокина и его рецепторов на клетках гладких мышц лоханки и прилоханочной части мочеточника при врожденном гидронефрозе, в дистальной части мочеточника при врожденном мегауретере [13].

В литературе нет единого мнения о значимости определения количества TFR- $\beta_1$  в моче для выяснения степени повреждения почечной паренхимы. По мнению одних авторов, его уровень повышается при обострении хронического обструктивного пиелонефрита и мегауретере. По мнению других, этот цитокин быстро разрушается в присутствии мочевины [20, 22].

При морфологических исследованиях у детей с дисплазией соединительной ткани выявляются патологические изменения в виде изменения архитектоники волокнистого остова дермы с нарушением компоновки коллагеновых волокон, их беспорядочным расположением, появлением зон разрыхления и разволокнения. У больных с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастроуденитом при морфометрии биоптатов обнаружено снижение толщины слизистой оболочки желудка [6]. В других работах анализ биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выявил распространенные поверхностные изменения слизистой, повышенную секрецию слизи [11]. При врожденном мегауретере в стенке мочеточника имеет место гиперплазия соединительной ткани вплоть до тотального замещения всех слоев стенки мочеточника, гиперплазия коллагеновых и эластических волокон, сегментарная гипоплазия мышечного слоя, что приводит к функциональной обструкции в дистальном сегменте мочеточника [10, 23].

Как известно, клетки крови и кроветворная ткань эмбриогенетически имеют мезенхимальное происхождение и являются разновидностью соединительной ткани. В настоящее время достаточно подробно исследовано состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани. К симптомокомплексу геморрагических гематомезенхимальных дисплазий относят разнонаправленные нарушения гемостаза, включающие тромбоцитопатии, снижение активности факторов свертывающей системы, нарушения конечного этапа свертывания крови [24].

У большинства детей с дисплазией соединительной ткани наблюдается снижение уровня макро- и микроэлементов в тканях. По данным Т.И. Кадуриной, Л.Н. Аббакумовой, у детей с дисплазией соединительной ткани часто встречается дефицит кремния (у 100%), селена (у 95,6%), калия (у 83,5%), кальция

(у 64,1%), меди (у 58,7%), марганца (у 53,8%), магния (у 47,8%) и железа (у 46,7%) [25]. Все указанные макроэлементы, как известно, принимают активное участие в минерализации костной ткани, синтезе и созревании коллагена.

Магний является четвертым (после натрия, калия и кальция) по распространенности ионом в организме человека. Он выполняет множество функций, в том числе стабилизирует структуру транспортной РНК. При дефиците магния снижается синтез белков, в соединительной ткани замедляется синтез всех структурных молекул: протеогликанов, гликозаминогликанов, коллагена и эластина. В результате механические свойства соединительной ткани ухудшаются. Кроме того, дефицит магния может приводить к снижению активности гиалуронансинтеза и повышению активности гиалуронидаз (вследствие прекращения действия ингибиторов при недостатке магния), что приводит к частичной деградации геля экстрацеллюлярного матрикса [17].

Как известно, кремний является кофактором синтеза гликозаминогликанов, эластина, коллагена, необходим для образования внеклеточного матрикса соединительной ткани, минерализации костной и хрящевой ткани, построения эпителиальных клеток. Хром обеспечивает транспорт глюкозы через клеточные мембраны, участвует в синтезе лецитина, холестерина, жирных кислот, детоксикации организма, способствует увеличению мышечной массы и силы сокращения мышц. Медь — незаменимый микроэлемент внеклеточного созревания коллагена. Марганец необходим для построения плотной и рыхлой соединительной ткани, активации ферментов митохондрий, повышения содержания в организме аскорбиновой кислоты. Дефицит железа чреват развитием анемии, сухости кожи, ломкости ногтей, нарушением синтеза цитохромов. Цинк входит в состав более 200 металлоферментов организма, в том числе матриксных металлопротеиназ. Содержится преимущественно в мышечной и костной тканях. При его дефиците отмечаются нарушения минерализации костной ткани, состояния кожи, волос, ногтей.

У детей с дисплазией соединительной ткани гипермобильность суставов ассоциируется со снижением содержания кальция, кремния и повышением содержания алюминия в тканях; гиперрастяжимость кожи чаще наблюдается у детей с дефицитом кремния, селена, железа и повышением уровня алюминия; геморрагический синдром — с дефицитом магния в сыворотке крови, серы и хрома в волосах. При этом наиболее выраженные нарушения наблюдаются у детей 12–18 лет [25]. Интересно, что исследователями не получено подтверждения взаимосвязи содержания магния и кальция в волосах и уровня данных макроэлементов в сыворотке крови, что следует учитывать в практической деятельности врача [25].

На вооружении ученых сейчас имеются генетические методы исследования. При врожденной патологии соединительной ткани на мембранах лейкоцитов определяется повышенное представительство антигенов гистосовместимости HLA — A28, B35, Cw5, Cw52, сниженное — A2, B12, Cw3 [26]. HLA B35 и B12 обнаружены у детей с пролапсом митрального клапана и гипермобильностью суставов. Повышенная экспрессия антигена B35 системы HLA приводит к нарушению метаболизма коллагена вследствие низкого содержания внутритканевого магния. Антигены гистосовместимости I и II классов не только ассоциированы с предрасположенностью к развитию дисплазии соединительной ткани и особенностями ее клинических проявлений, но и определяют наличие отклонений в иммунной системе, что указывает на важную роль генетических факторов в патогенезе данного состояния [26, 27]. В то же время не все исследуемые гены связаны с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Проведенный анализ G—T полиморфизма генов коллагена I типа *COL1a1* у 35 детей с дисплазией соединительной ткани выявил наличие функционально неполноценного аллеля s лишь у 37,1% из них, что не отличается от частоты в популяции [28].

Принципы ведения детей с дисплазией соединительной ткани в настоящее время четко не разработаны. Лечение должно быть направлено на ликвидацию выявленных изменений. Детям показаны продукты, богатые белком, витаминами, макро- и микроэлементами. Так как только диета не может восполнить дефицит указанных веществ, то рекомендуется использовать поливитаминные препараты (аскорбиновая кислота, витамины А, Е, РР, группы В) и препараты, содержащие макро- и микроэлементы (магний, медь, цинк, марганец, селен и др.) [10, 27, 29—31]. Большинство из них является кофакторами биохимических реакций на путях внутри- и внеклеточного созревания коллагена и других структурных элементов соединительной ткани.

Для коррекции хронического дефицита магния показаны препараты, содержащие соли данного металла. Преимущество следует отдавать органическим солям, таким как магния оротат, магния цитрат, магния глюконат, магния лактат, которые лучше усваиваются, всасываясь из кишечника в кровь путем простой диффузии, легче переносятся детьми, чем неорганические соли (серноокислая магнезия). Биодоступность магния выше, если он поступает в организм в комплексе с фиксатором, роль которого могут выполнять витамины или витаминоподобные вещества.

С учетом описанных выше патогенетических изменений для биоэнергетической коррекции показано назначение лекарств, содержащих фосфорные соединения (АТФ, фосфаден, фитин, рибоксин,

инозит). Предлагаются разные схемы назначения препаратов, например, рибоксин, лимонтар, кудесан 1,5 мес для стимуляции энергопродукции; далее 1,5 мес олиговит, магнерот, элькар с целью восполнения дефицита коферментов и субстратов; на третьем этапе — предуктал в течение 3 мес для накопления синтезированной энергии в виде АТФ [15]. Терапия, включающая Магнерот®, у детей и подростков с соединительнотканной дисплазией сердца приводит к уменьшению признаков пролапса клапанов, частоты выявления митральной регургитации, уменьшению выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции, частоты желудочковых аритмий, сопровождается повышением уровня внутриэритроцитарного магния [32—36].

Медикаментозная терапия должна быть направлена на стимуляцию коллагенообразования (хондроитин, структум, хондроксид, ДОНА), коррекцию нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизацию минерального обмена, коррекцию уровня свободных аминокислот крови, улучшение биоэнергетического состояния организма [2]. Детям с дисплазией соединительной ткани показан адекватный режим, минимизирующий риск травм, лечебная физкультура, массаж, плавание для улучшения трофики мышц. Желательно обеспечить постоянное медицинское наблюдение за детьми и их семьями.

Таким образом, при изучении современной литературы мы сталкиваемся с высоким интересом исследователей к проблеме влияния дисплазии соединительной ткани на состояние здоровья. Многочисленные работы доказали, что дисплазия соединительной ткани является фактором, влияющим на формирование патологии различных систем органов у детей. Биохимические методы исследования выявили значительные изменения в обмене соединительной ткани и энергетическом обмене. Изменения лабораторных показателей нередко выявляются на доклинических стадиях развития дисплазии соединительной ткани и могут служить маркерами для ранней диагностики патологических состояний. В то же время результаты исследований неоднозначны, порой противоречивы. Различия в результатах могут быть обусловлены отсутствием единой общепринятой классификации дисплазии соединительной ткани у детей, использованием различных исследовательских методик. Предпринятые попытки изучения механизмов реализации влияния дисплазии соединительной ткани на развитие различной патологии у детей не разрешили все имеющиеся вопросы и предполагают продолжение исследований. Помочь медицинскому сообществу выработать единые подходы к проблеме могли бы единые рекомендации, формулирующие четкие диагностические критерии дисплазии соединительной ткани у детей.

Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ**<sup>®</sup>



[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

**Защищает Ваше сердце**

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чемоданов В.В., Краснова Е.Е.* Фибропластический диатез. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2011; 92—97.
2. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. Ст-Петербург: Элбис-СПб 2009; 704.
3. *Сидорович О.В., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Королева И.В.* Особенности развития и течения заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста. Саратов научно-мед журн 2011; 1: 123—126.
4. *Steinmann V., Royce P.M., Superti-Furga A.* Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects. New York, 1993; 351—407.
5. *Рахматуллина З.А.* Соединительнотканнные дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 24.
6. *Трутнива Л.А.* Клинико-анамнестическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей школьного возраста с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 24.
7. *Гулнева М.Ю., Шилкина Н.П., Малафеева Э.В.* Микробиоценоз кишечника при системных заболеваниях соединительной ткани. Клин мед 2007;8: 50—54.
8. *Челтаченко О.Е.* Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003; 20.
9. *Фролова Т.В., Охаткина О.В.* Клінічні особливості прогрідентного перебігу системної дисплазії сполучної тканини у дітей. Вісник проблем біології та медицини 2008; 4: 96—100.
10. *Викторова И.А.* Клинико-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 1993; 29.
11. *Кильдиярова Р.Р., Иванова И.Л., Чернышева Т.Е.* Обмен соединительной ткани у подростков в норме и при дисплазии соединительной ткани. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2011; 52—57.
12. *Краснова Е.И., Дерюгина Л.А., Нестерова Е.М.* Клинико-биохимическая характеристика состояния соединительной ткани у детей с врожденным obstructивным мегауретером. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2011; 358—363.
13. *Леонова Л.В.* Патологическая анатомия врожденных obstructивных уротатий у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2009; 54.
14. *Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Черкасов Н.С., Тарасов А.Н.* Роль антител к коллагену I и II типа при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с риском заболевания туберкулезом. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2011; 76—81.
15. *Чернозубова Н.Ю.* Комплексная оценка эффективности энерготропной терапии при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани у детей. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2011; 97—103.
16. *Сависько А.А., Василенок А.В.* Особенности метаболических процессов, характеристики кардиогемодинамики у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2011; 250—255.
17. *Торшин И.Ю., Громова О.А.* Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. Кардиология 2008; 10: 57—64.
18. *Taranta-Janusz K., Zoch-Zwierz W., Wasilewska A. et al.* Serum and urinary concentration of selected metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with vesicoureteral reflux. Polski merkuriusz lekarski organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego 2010; 170: 29: 88—92.
19. *Malemud C.J.* Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. Front Biosci 2006; 11: 1696—1701.
20. *Saltis J., Agrotis A., Bobil A.* Regulation and interaction of transforming growth factor — beta 1 with cardiovascular cells: Implications of development and disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23: 3: 193—200.
21. *Hellerstein S.* Urinary tract infections in children: pathophysiology, risk factors and management. Infect Med 2001; 19: 554—560.
22. *Язык С.П., Сенцова Т.Б., Фомин Д.К., Шарков С.М.* Патогенез хронического obstructивного пиелонефрита у детей и подростков. М: МИА 2007; 176.
23. *Хрущева Н.А., Сафронова Л.Е., Андреева Д.М., Миронова Н.В.* Особенности течения патологии органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 1. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2010; 295—302.
24. *Смирнова Е.В.* Состояние системы гемостаза и особенности клинического течения хронического гастроуденита у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 24.
25. *Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н.* Элементный статус и особенности течения дисплазии соединительной ткани у детей. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. М—Тверь—Ст-Петербург: РГ «ПРЕ100» 2011; 39—46.
26. *Глотов А.В.* Клинико-иммунологическая характеристика некоторых форм дисплазии соединительной ткани: синдрома Марфана и врожденной деформации грудной клетки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 1991; 20.
27. *Нечаева Г.И., Викторова И.А.* Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: «Типография Бланком» 2007; 188.
28. *Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В. др.* Полиорганные нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Педиатрия 2009; 1: 135—138.
29. *Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н.* Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. Леч врач 2010; 4: 17—19.
30. *Рычкова Т.И.* Физиологическая роль магния и значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей. Педиатрия 2011; 2: 114—120.

31. Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф. и др. Роль магния в дисплазии соединительной ткани. *Вопр соврем педиат* 2009; 4: 26: 44—46.
32. Нечаева Г.И., Конев В.П., Друк И.В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. М: ООО «РГ ПРЕ100» 2011; 39—46.
33. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА 2009; 140.
34. Соединительная ткань у детей при патологии. Под ред. Р.Р. Кильдияровой. Ижевск 2011; 210.
35. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей. *Вопр соврем педиат* 2008; 1: 129—133.
36. Гнусаев С.Ф., Федерякина О.Б., Капустина Л.В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 6: 41—46.

Поступила 08.05.12