

ВНЕШНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ

Аверьянова Н.И., Коломеец Н.Ю., Семерикова А.И., Старкова А.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», Пермь, e-mail: pdb-averyanova@rambler.ru

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – наследуемые или врожденные нарушения соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующиеся большим разнообразием проявлений, степенью их выраженности и генетической неоднородностью. Проведено исследование распространенности и наиболее частой локализации внешних фенотипических признаков недифференцированных дисплазий соединительной ткани – малых аномалий развития (МАР) у младших школьников. Результаты работы свидетельствуют о высокой стигматизации современных школьников: более 60% из них имеют 4 и более МАР, причем высокую степень стигматизации – 7 и более МАР – имеют 13,7% детей, достоверно чаще это дети низкого роста, но без достоверных различий по полу. Наиболее частая локализация МАР – опорно-двигательный аппарат (гипермобильность суставов, деформации стоп), а также уши, полость рта и кожа. В связи с тем, что МАР могут оказывать отрицательное влияние на качество жизни и здоровье, а повышенная наружная диспластическая стигматизация имеет высокую степень корреляции с висцеральной диспластической стигматизацией вплоть до грубых пороков развития, малые аномалии развития требуют раннего выявления и констатации их наличия при проведении углубленных осмотров детей.

Ключевые слова: дети, внешние фенотипические признаки недифференцированных дисплазий соединительной ткани, малые аномалии развития, физическое развитие.

EXTERNAL UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAS IN YOUNGER SCHOOLCHILDREN

Averyanova N.I., Kolomeets N.Y., Semerikova A.I., Starkova A.I.

FGBOU VO «Perm State Medical University named after the Academician E.A. Vagner Ministry of Health of Russia», Perm, e-mail: pdb-averyanova@rambler.ru

Connective tissue dysplasias (CTD) – inherited or congenital disorders of connective tissue of multifactorial origin, characterized by great variety of manifestations, their intensity and genetic heterogeneity. The research has been conducted in morbidity and the most common localization of external phenotypic characters of undifferentiated connective tissue dysplasias – minor development abnormalities (MDA) in younger schoolchildren. Results of the research demonstrate high stigmatization in present schoolchildren: more than 60% of them have 4 and more MDA, along with this 13,7% of children have high degree of stigmatization – 7 and more MDA, definitely children with short stature, but without definite sex distinctions. The most common localization of MDA – musculoskeletal system (joint hypermobility, talipes), as well as ears, oral cavity and skin. Taking into consideration that MDA can have a negative influence on life quality and health and excessive external dysplastic stigmatization have a high degree correlation with visceral dysplastic stigmatization up to major deformities, the minor development abnormalities need to be early detected and established during profound medical examination of children.

Keywords: children, external phenotypic characters of undifferentiated connective tissue dysplasias, minor development abnormalities, physical development.

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – это наследуемые нарушения соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующиеся большим разнообразием проявлений, степени их выраженности и генетической неоднородностью. На основе общности внешних и/или висцеральных признаков они объединены в синдромы и фенотипы. В научной литературе, и прежде всего в зарубежной, обычно используется термин не «дисплазия», а «наследственные нарушения соединительной ткани» [1-3].

Соединительная ткань – производная мезенхимы, является «конституциональной базой организма», составляет более 50% массы тела, участвует в формировании и поддержании постоянства внутренней среды организма, входит в состав всех систем и органов, образует скелет и кожные покровы, регулирует метаболические и трофические процессы. В ее состав входят клетки (фибробласты, макрофаги, тучные, жировые, пигментные, лейкоциты), волокна (коллагеновые и эластические, обеспечивающие прочность и растяжимость тканей) и аморфное вещество (неволокнистый компонент – гелеобразная субстанция, окружающая клетки, волокна, нервные и сосудистые элементы). Волокна и аморфное вещество образуют экстрацеллюлярный матрикс соединительной ткани [1, 4, 5].

Изучением нарушений соединительной ткани стали заниматься относительно недавно. В 1955 г. Виктор МакКьюсик впервые ввел понятие «врожденные заболевания соединительной ткани». В 1988 г. Питер Бейтон (P. Beighton) впервые использовал термин «дисплазии соединительной ткани» (ДСТ), под которым подразумевал нарушения соединительной ткани мультифакторной природы [4, 5].

В 1996 г. были опубликованы Гентские критерии диагностики ДСТ, которые включали всего 15 внешних и висцеральных признаков, значимость каждого из них была дана в баллах. К наиболее значимым внешним признакам тогда были отнесены: признак запястья и большого пальца, килевидная деформация грудной клетки и вальгусная деформация стопы. В 2012 г. на VII конгрессе терапевтов были утверждены российские рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани», координатором которых среди педиатров был профессор С.Ф. Гнусаев [6, 7].

За годы изучения ДСТ было установлено, что в их основе лежат мутации генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса [4, 6]. По данным разных авторов, 35–50% населения планеты имеют неодионочные проявления ДСТ. Тем не менее истинные данные о распространенности ДСТ разноречивы, что обусловлено неоднозначными и нередко противоречивыми диагностическими и классификационными подходами [3, 8, 9].

На основании анализа данных литературы [6, 10, 11] и собственного опыта мы считаем, что все разнообразие наследственных нарушений соединительной ткани можно представить в следующем виде.

1. Наследственные дифференцированные нарушения соединительной ткани, которые являются диагнозами и включены в МКБ-10, к ним относятся: синдром Марфана, первичный пролапс митрального клапана, MASS-синдром, синдром Элерса–Данло, несовершенный остеогенез и еще целый ряд редко встречающихся синдромов.

2. Диспластические фенотипы, рассматривающиеся как неполные наследственные дифференцированные синдромы, – генетически гетерогенная группа с конституциональными особенностями соединительной ткани, которые составляют основу для формирования патологии различных органов. К ним относятся наследуемые нарушения соединительной ткани мультифакториальной природы, характеризующиеся относительно доброкачественным течением, также объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков, но не используемые в качестве самостоятельного диагноза и не включенные в МКБ-10. Это марфаноидная внешность, MASS-подобный фенотип, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов и целый ряд висцеральных синдромов.

3. Недифференцированные формы ДСТ (неклассифицируемые фенотипы), которые сначала в литературе назывались «стигмы дизэмбриогенеза», позднее – «малые аномалии развития (МАР)». Сюда относится разнообразная наружная и висцеральная диспластическая стигматизация, которая не позволяет классифицировать ни один из дифференцированных синдромов и фенотипов. Эти формы являются самыми распространенными, и их количество до настоящего времени не установлено. Одни из них не оказывают влияния на здоровье человека как таковое, являясь лишь косметическими дефектами, которые сами по себе не имеют клинического значения. Другие могут оказывать отрицательное влияние на качество жизни и здоровье, нарушая функции систем и органов, предрасполагая к хронической патологии, поэтому требуют раннего выявления. Известно, что повышенная наружная диспластическая стигматизация имеет высокую степень корреляции с висцеральной диспластической стигматизацией и грубыми врожденными пороками развития. Существует мнение о целесообразности, помимо основного и сопутствующего диагнозов ребенка, констатации конституциональных особенностей, в том числе недифференцированных форм ДСТ [4, 9, 11].

Критерии оценки недифференцированных форм ДСТ до настоящего времени нечетки и размыты, не базируются на единой терминологии: в литературе практически одинаково распространены термины: «недифференцированные формы ДСТ», «внешние признаки недифференцированных ДСТ», «малые аномалии развития (МАР)», «диспластическая стигматизация», «стигмы дизэмбриогенеза» [4, 12]. Одни исследователи в своих работах берут за основу несколько фенотипических признаков или исследуют пациентов с каким-то ведущим признаком (гипермобильностью суставов, особенностями позвоночника, черепа, ушей), другие вообще не описывают принципов формирования выборки [9, 10, 11]. Существуют разные подходы и к оценке выраженности стигматизации человека: только по количеству фенотипических признаков или же с использованием балльной оценки,

отражающей степень выраженности каждого признака [3, 6, 12]. Шкалы признаков также разнообразны: оцениваются от нескольких десятков до сотни и более признаков, при этом в одну шкалу могут быть включены только внешние признаки или же внешние и висцеральные.

Цель работы: исследование распространенности и наиболее частой локализации внешних фенотипических признаков недифференцированных дисплазий соединительной ткани (МАР) у учащихся младших классов гимназии.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное обследование 175 детей (82 мальчиков и 93 девочек) в возрасте 7–10 лет, учащихся начальных классов гимназии.

При осмотре детей для краткости и удобства в работе мы использовали термин МАР. Проведены: объективное обследование детей с полным осмотром и выявлением МАР, оценка физического развития, анализ заключений узких специалистов (офтальмолога, стоматолога) в школьных медицинских картах и обследование стоп на компьютерном плантографе с использованием электронного бароподометра PadProfessional. Предварительно, с учетом данных литературы [10, 12, 13], был составлен перечень наиболее распространенных внешних фенотипических признаков недифференцированных дисплазий соединительной ткани, распределенных в зависимости от локализации на 7 групп: аномалии кожных покровов и придатков кожи, мышечной системы, опорно-двигательного аппарата, мозгового и лицевого черепа, ушей и ушных раковин, аномалии со стороны глаз и ротовой полости. На основании этого перечня составлены анкеты, которые заполнялись индивидуально на каждого ребенка. Всего в перечень включено 100 МАР (табл. 1).

Статистический анализ материала проведен с применением пакета прикладных программ Statistica 6, пакета «Microsoft Excel 2010». При сравнительном анализе качественных признаков использовали непараметрический метод для таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона. Сравнение количественных признаков проводили по непараметрическому критерию Манна–Уитни. За уровень статистической значимости был взят $p < 0,05$.

Таблица 1

Внешние фенотипические признаки недифференцированных дисплазий соединительной ткани – малых аномалий развития (МАР) у детей

Локализация	МАР
Кожные покровы и придатки кожи	<p>Сухость, шелушение кожи пигментные пятна невусы гиперпигментация депигментация гиперэластичность кожи атрофические стрии поперечная ладонная складка синячковость, (+) проба щипка телеангиэктазии гемангиомы гирсутизм низкий рост волос на лбу и на шее две макушки (два завитка на затылке) гипоплазия ногтей</p>
Мышечная система	<p>гипоплазия мышц птозы грыжи диастазы мышц</p>
Опорно-двигательный аппарат	<p>грудная клетка: воронкообразная килевидная грудная клетка уменьшение переднезаднего размера грудной клетки позвоночник: сутулость сколиоз кифоз кифосколиоз синдром «прямой спины» короткая шея длинная шея кисти рук: брахидактилия арахнодактилия синдактилия полидактилия утолщение ногтевых фаланг стопы: продольное плоскостопие поперечное плоскостопие варусная деформация стопы вальгусная деформация стопы врожденная косолапость вальгусная деформация 1-го пальца стопы плосковальгусная стопа брахидактилия арахнодактилия синдактилия полидактилия асимметрия длины пальцев сандалевидная щель гипермобильность суставов: переразгибание в локтевых, лучезапястных суставах</p>

	<p>симптом большого пальца переразгибание коленных суставов сгибание стопы $>45^{\circ}$</p>
4. Мозговой и лицевой череп	<p>диспластичная форма черепа микрокrania макрокrania долихоцефалия брахицефалия скошенный лоб скошенный подбородок низкий лоб широкая переносица гипотелоризм гипертелоризм седловидный нос искривление носовой перегородки</p>
5. Уши	<p>макротия – большие уши микротия – маленькие уши оттопыренность ушных раковин плоская ушная раковина асимметрия ушей низкое расположение асимметрия длины неправильная архитектоника завитков отсутствие трагуса приросшие мочки отсутствие мочки ухо сатира бугорок Дарвина ухо макаки наличие придатков ушной раковины</p>
6. Глаза	<p>дистихиаз (двойной рост ресниц) косоглазие миопия дальнозоркость анизокария голубые склеры колобомы эпикант гетерохромия радужки подвывих хрусталика</p>
7. Полость рта	<p>толстые губы с бороздами расщелина языка «рыбий» рот анкилоглоссия – короткая уздечка языка длинная уздечка языка складчатый язык раздвоенный язык высокое готическое нёбо плоское нёбо нарушение роста и развития челюстей аномалии прорезывания постоянных зубов</p>

Результаты исследования и их обсуждение

МАР выявлены у всех детей, их количество варьировало в пределах от 1 до 9. В зависимости от количества МАР все обследованные дети были разделены на три группы.

Минимальное количество – от 1 до 3 признаков – имели 63 ребенка (36%). Согласно литературным данным в человеческой популяции практически нет особей с полным их отсутствием, и их количество от 1 до 3, выявленное при достаточно полном обследовании, считается нормой [3, 5, 12]. От 4 до 6 МАР имели 88 детей (50,3%), 24 ребенка (13,7%) имели 7 и более МАР (рис. 1).

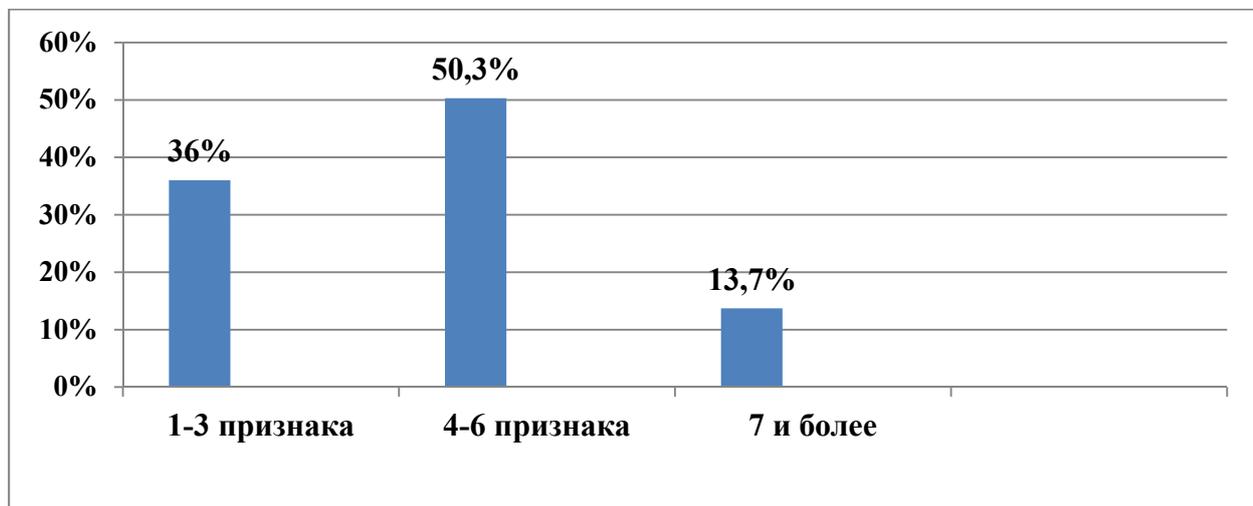


Рис. 1. Частота встречаемости внешних признаков дисплазии (МАР) у обследованных детей

Анализ распространенности МАР в зависимости от пола показал, что от 1 до 3 признаков имел 41,5% мальчиков и 31,2% девочек ($p < 0,05$), от 4 до 6 признаков – 45,1% мальчиков и 54,8% девочек ($p < 0,05$), 7 и более признаков – 13,4% мальчиков и 14% девочек ($p > 0,05$), т.е. от 1 до 3 МАР достоверно чаще встречается у мальчиков, в то время как по 7 и более МАР имеют практически одинаковое, относительно небольшое количество мальчиков и девочек (рис. 2).

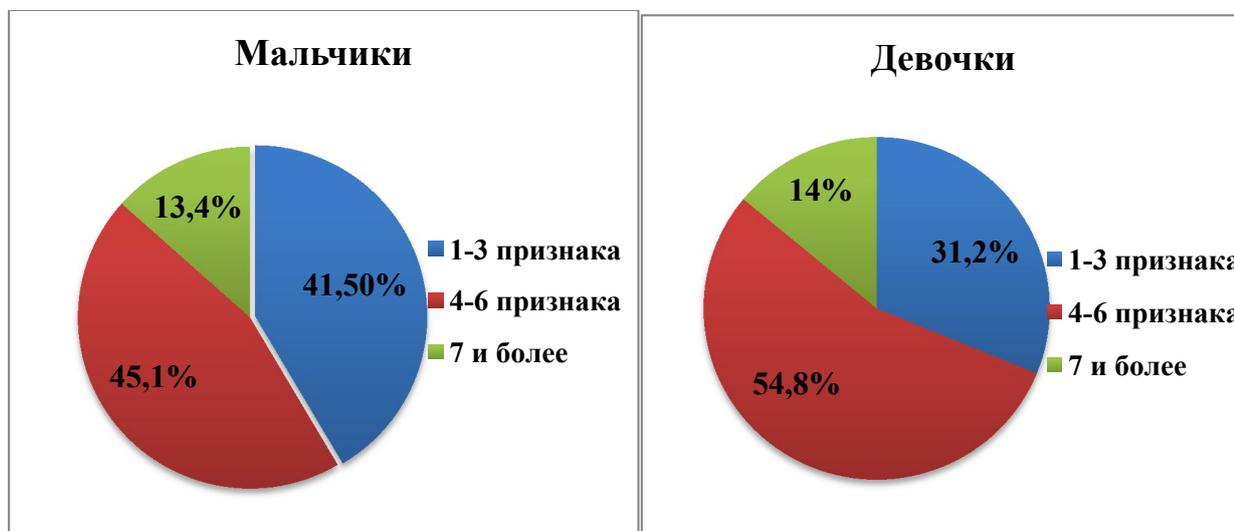


Рис. 2. Частоты встречаемости внешних признаков дисплазии (МАР) в зависимости от пола

Анализ наиболее часто встречающихся МАР и их распространенности в зависимости от пола (табл. 2) показал, что самой частой локализацией является опорно-двигательный аппарат: у 131 ребенка (74,8%) выявлены симптомы гипермобильности суставов, относящиеся к большим диагностическим критериям дисплазий, при этом у девочек (83,9%) достоверно чаще ($\chi^2=9,6$ $p=0,001$) встречалась гипермобильность суставов верхних конечностей (переразгибание в локтевых и лучезапястных суставах, симптом большого пальца). Гипермобильность суставов нижних конечностей (переразгибание коленных суставов, сгибание стопы $>45^\circ$, симптом большого пальца) в целом встречалась значительно реже, без достоверных различий от пола. У 105 детей (60%) выявлены различные деформации стоп, в том числе плоскостопие диагностировано у 51 ребенка (29,2% от общего числа обследованных детей) – у 34,1% мальчиков и 24,7% девочек ($\chi^2=7,2$; $p=0,005$). Нарушения осанки (сколиоз, кифоз, кифосколиоз, синдром «прямой спины», сутулость) диагностированы у 63 детей (36%) – у 40,1% мальчиков и 32,1% девочек ($\chi^2=2,3$; $p=0,22$). На втором месте по частоте встречаемости выявлены аномалии ушной раковины (108 детей (61,8%), без достоверных различий по полу). Из 15 МАР, включенных в эту локализацию, чаще встречались: оттопыренные и низко расположенные уши, неправильная архитектура завитка, плоская ушная раковина, присосшие мочки, наличие придатков ушей.

Со стороны кожи и ее придатков наиболее часто, без достоверных различий по полу, встречались синячковость, положительный симптом щипка и склонность к кровотечениям – у 21,1% детей. Сухая шелушащаяся кожа выявлена у 18,2% обследованных, причем достоверно чаще у девочек ($\chi^2=17,5$ $p=0,001$). Кроме этого, выявлены единичные случаи гирсутизма, низкого роста волос, гипоплазии ногтей, некрупные гемангиомы, пигментные пятна и наличие двух верхушек.

Число детей, имеющих МАР лицевого и мозгового черепа, составило 13,7% (гипертелоризм, диспластический череп, брахицефалия, низкий лоб, скошенный подбородок) без достоверных различий в зависимости от пола.

Со стороны глаз ведущим признаком была миопия легкой и среднетяжелой степени, которая, по данным окулиста, диагностирована у 43 (24,6%) обследованных детей, без достоверных различий по полу. В единичных случаях выявлены косоглазие, дальнорзоркость, голубые склеры.

При обследовании полости рта наиболее часто встречались аномалии прорезывания постоянных зубов (13,1%), нарушения роста и развития челюстей (9,7%), высокое готическое нёбо (12,5%). Остальные МАР были единичны или отсутствовали.

Со стороны мышечной системы признаков дисплазии соединительной ткани выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости внешних фенотипических признаков недифференцированных дисплазий соединительной ткани (МАР) у учащихся младших классов

Признаки	Количество детей n = 175		Мальчики n = 82		Девочки n = 93		Коэффициент Пирсона (χ^2)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Синячковость	37	21,1	16	19,5	21	22,6	($\chi^2 = 1,8$; p=0,19)
Сухость, шелушение	32	18,2	11	13,5	21	22,6	($\chi^2 = 7,3$; p=0,005)
Гипермобильность суставов:	131	74,8	53	64,6	78	83,9	($\chi^2 = 8,1$; p=0,001)
а) верхних конечностей	94	53,7	37	45,1	57	61,3	($\chi^2 = 9,7$; p=0,001)
б) нижних конечностей	37	21,1	16	19,5	21	22,6	($\chi^2 = 2,3$; p=0,16)
Деформация стоп:	105	60,0	53	64,6	52	55,9	($\chi^2 = 2,0$; p=0,18)
а) плоскостопие	51	29,2	28	34,1	23	24,7	($\chi^2 = 7,2$; p=0,005)
б) другие деформации	54	30,8	28	34,1	26	27,9	($\chi^2 = 1,55$; p=0,27)
Нарушения осанки	63	36,0	33	40,1	30	32,1	($\chi^2 = 2,3$; p=0,22)
МАР ушей	108	61,8	50	61,0	58	62,4	($\chi^2 = 1,5$; p=0,17)
МАР черепа	24	13,7	13	15,8	11	11,8	($\chi^2 = 2,3$; p=0,18)
МАР глаз:	51	29,1	24	29,3	27	29,0	($\chi^2 = 1,9$; p=0,26)
а) близорукость (миопия)	43	24,6	19	23,2	24	25,8	($\chi^2 = 1,6$; p=0,36)
б) другие аномалии	8	4,5	5	6,1	3	3,2	($\chi^2 = 2,0$; p=0,14)
МАР полости рта:	67	38,3	33	40,2	34	36,6	($\chi^2 = 2,3$; p=0,17)
а) аномалии прорезывания зубов	23	13,1	12	14,6	11	11,8	($\chi^2 = 2,0$; p=0,31)
б) аномалии роста и развития челюстей	17	9,7	7	8,5	10	10,7	($\chi^2 = 1,9$; p=0,24)
в) высокое готическое нёбо	22	12,5	9	11,0	13	14,0	($\chi^2 = 1,3$; p=0,17)
г) другие аномалии	5	2,8	3	3,6	2	2,1	($\chi^2 = 1,6$; p=0,34)

По мнению ряда авторов [6, 12], высокий и низкий рост также можно отнести к МАР. Мы провели оценку физического развития обследованных детей. Нормальный рост был у 58% обследованных, низкий рост – у 10%, высокий – у 32% детей. Анализ количества МАР в зависимости от роста показал, что 7 и более МАР достоверно чаще имели дети с низким ростом, различий в количестве МАР у детей с нормальным и высоким ростом не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Количество внешних признаков дисплазий соединительной ткани (МАР) в зависимости от роста школьников

Количество дисплазий	Рост						Достоверность
	низкий (n=18)		нормальный (n=101)		высокий (n=56)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
от 1 до 3	5	33,3	35	34,7	23	41,1	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
от 3 до 6	9	4,5	51	50,5	28	50	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
7 и более	4	22,2*	15	14,8	5	8,9	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий детей низкого роста и нормального, p_2 – достоверность различий детей высокого роста и нормального.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о высокой стигматизации современных школьников, более 60% из них имеют 4 и более МАР, причем высокую степень стигматизации – 7 и более МАР – имеют 13,7% детей, достоверно чаще это дети низкого роста, без достоверных различий по полу. МАР могут не только значительно снижать качество жизни ребенка, но и оказывать отрицательное влияние на его здоровье. При проведении диспансеризации и углубленных профилактических осмотров особое внимание следует уделять пациентам с повышенной наружной диспластической стигматизацией в связи с тем, что она имеет высокую степень корреляции с висцеральной стигматизацией, вплоть до грубых пороков развития.

Список литературы

1. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3. № 3. С. 34-45.
2. Арсентьев В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей. автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2013. 40 с.
3. Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб: СпецЛит, 2015. 231 с.
4. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть // Вестник аритмологии. 2011. № 63. С. 61-65.
5. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., Иванова И.И., Кадурина Т.И., Трисветова Е.Л., Чемоданов В.В., Чухловина М.Л. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 7. № 2. С. 5-11. DOI: 10.17816/PED725-39.
6. Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани // Клинический и экспериментальный журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2015. № 2. С. 5-17.
7. Locus B.L, Dietz H.C., Braverman A.C. The reviset Ghent nosology for the Marfan syndrome. Med Gent 2010. Vol. 47 (7). P. 476-785.
8. Иванова И.И., Макарова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Иванов А.А. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей // Экология человека. 2016. № 3. С. 24-29.
9. Лученко Ю.А., Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Ледяев М.Я., Макухина Л.П. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Вестник ВолгГМУ. 2019. № 3 (71). С. 58-61.
10. Зинченко В.Д. Распространенность признаков дисморфогенеза твердых и мягких тканей головы у лиц юношеского возраста ХМАО-Югры // Научный медицинский вестник Югры. 2019. № 2 (19). С. 21-23. DOI: 10.25017/2306-1367-2019-19-2-21-22.
11. Волчкова Н.С, Субханкулова С.Ф., Субханкулова А.Ф. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных // Ульяновский медико - биологический журнал. 2016. № 1. С. 8-15.
12. Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Бурдаев Н.И. Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики // Consilium Medicum. 2015. Т. 17. № 6. С. 68–72.