

# НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО ОБМЕНА И МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Андруша А.Б., Паровина А.В.

*Харьковский национальный медицинский университет*

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – наследственные нарушения соединительной ткани, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением. По самым скромным подсчетам показатели распространенности ДСТ сопоставимы с распространенностью основных социально-значимых неинфекционных заболеваний [2, 5, 7].

Всеобъемлющее распространение в организме соединительной ткани определяет полиорганность поражений при ДСТ: костно-суставные изменения, кожные, мышечные, глазные, сердечно-сосудистые и бронхо-легочные проявления, патология желудочно-кишечного тракта, почек и органов малого таза, внешние малые аномалии развития (дисморфии). Дисплазия соединительной ткани условно разделяется на дифференцированные формы (с выявленным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой – синдром Марфана, несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данлоса и др.) и недифференцированные (НДСТ) – набор фенотипических признаков, не укладывающихся ни в одно из известных заболеваний.

В современной литературе имеется достаточное количество работ, доказывающих усугубляющую роль ДСТ в формировании различных видов соматической патологии [1, 3, 4]. Несмотря на существующее единство взгляда на остеогенез здоровых людей, до сих пор остаются

неизученными отдельные вопросы костного метаболизма разных клинических вариантов недифференцированных дисплазий соединительной ткани. В связи с этим **целью нашего исследования** было провести сравнительную оценку костного обмена, метаболизма соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани при выбранных вариантах внешних и висцеральных проявлений НДСТ (НДСТ с поражением органов желудочно-кишечного тракта и НДСТ без данной висцеральной патологии).

**Материалы и методы.** При выявлении у обследованных пациентов соединительнотканной дисплазии использовали критерии, представленные в рекомендациях по наследственным нарушениям соединительной ткани [3]. Диагноз НДСТ базировался на основании углубленного анализа анамнестических и антропометрических данных, результатов клинического обследования с учетом количества и выраженности фенотипических признаков и лабораторно-инструментальной верификации висцеральных диспластикозависимых нарушений. НДСТ устанавливали при наличии у пациента шести и более признаков дисплазии соединительной ткани. Метаболизм соединительной ткани оценивался биохимическим методом по определению уровня маркеров распада коллагена: оксипролина и гликозаминогликанов (ГАГ) в суточной моче (уровень общих соединений ГАГ сульфатов и их фракционный состав: I фракция – хондроитин-6-сульфат, II фракция – хондроитин-4-сульфат и III фракция – плохо растворимые высокосульфатированные ГАГс, преимущественно кератансульфаты). Исследование костного обмена проводилось биохимическим методом.

мическим методом на основании определения уровня общего кальция и фосфора в сыворотке крови, активности маркера костного формирования (ЩФ – щелочной фосфатазы и ее костного изофермента – КИЩФ) и маркера костной резорбции (ТРКФ – тартратрезистентной кислот фосфатазы).

**Результаты.** Проведено комплексное исследование 41 пациента в возрасте 42–57 лет (17 мужчин и 24 женщины) с НДСТ. Все больные были разделены на 2 группы. В I группу вошло 19 человек с преимущественно висцеральными симптомами НДСТ со стороны ЖКТ (дивертикулез кишечника, долихосигма, недостаточность илеоцекального запирающего аппарата, колоптоз, дуодено-гастральный рефлюкс). II группа пациентов (22 человека) без аномалий со стороны органов ЖКТ, с преимущественными фенотипическими признаками, у которых были внешние кожные проявления (повышенная растяжимость кожи, тонкая, легко ранимая кожа, обилие пушковых волос, широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги), костно-суставные (сколиоз/кифоз, остеохондроз позвоночника, нестабильность, межпозвоночные грыжи, спондилез, спондилолистез, килевидная/воронкообразная деформация грудной клетки), пролапс митрального клапана.

Для получения нормативных показателей была обследована группа практически здоровых лиц (20 человек) соответствующего возраста.

Исследование костного обмена базировалось на изучении минерального гомеостаза и определении маркеров костного ремоделирования. Нами выявлены следующие

особенности фосфорно-кальциевого обмена у обследуемых больных. В обеих группах пациентов отмечались однотипные изменения – нормальный уровень кальция крови в сочетании с гиперфосфатемией, причем уровень повышения сывороточного фосфора существенно отличался между группами пациентов: более высокие цифры преобладали во второй группе больных. Концентрация данного элемента в крови была повышена на 12,5% в первой и на 29,2% – во второй группе больных в сравнении с практически здоровыми лицами (табл. 1).

Изучение маркеров костного метаболизма осуществлялось в двух направлениях – оценивалось образование новой костной ткани и резорбция старой кости (табл. 1). В норме интенсивность этих двух процессов у взрослых сбалансирована, а разобщение их лежит в основе развития остеопороза. У всех обследованных пациентов мы отмечали незначительное повышение уровня общей ЩФ, которое было более существенно и статистически достоверно в группе пациентов с НДСТ с желудочно-кишечными аномалиями (повышение показателя на 15,3% в сравнении с группой практически здоровых лиц). В то же время активность костного изофермента ЩФ оказалась выше в 1,2 раза (на 18,3%) в группе пациентов с НДСТ без проявлений со стороны ЖКТ. Интенсивность резорбтивных процессов в костной ткани оказалась выше нормы у всех пациентов с НДСТ, причем активность ТРКФ была повышена в 2,2 раза во второй группе больных, в то время как в первой отмечалось повышение в 1,9 раза. Таким образом, у пациентов с НДСТ выявлено разобщение процессов костного ремоделирования – повышение костной резорбции на

Таблица 1. Показатели минерального гомеостаза и костного ремоделирования в сыворотке крови обследованных пациентов

Изучаемые показатели	Группа контроля, n=20	I группа, n=19	II группа, n=22
Общий кальций, ммоль/л	2,62±0,03	2,58±0,02	2,60±0,03
Фосфор, ммоль/л	1,44±0,07	1,62±0,05***	1,86±0,06*
ЩФ общая, Ед/л	112,63±5,97	129,82±4,91*	124,74±5,21
ЩФ костная фракция, Ед/л	84,31±4,45	89,20±3,91	99,76±4,52*
ТРКФ, нмоль/(с/л)	12,74±0,36	23,51±0,63***	28,6±0,69*

Примечания: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с аналогичными показателями лиц контрольной группы, II и III групп, \*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с аналогичными показателями лиц II группы.

Таблица 2. Показатели метаболизма соединительной ткани у больных с НДСТ

Исследуемые показатели	I группа, n=19	II группа, n=22	Группа контроля, n=20
ГАГ сульфатов крови, Ед/л	15,76±1,4*,**	19,92±1,2*	11,07±1,1
Оксипролин мочи, мг/сут	30,24±2,1*,**	37,35±2,2*	18,3±1,91

Примечания: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы, II и III групп, \*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями лиц II группы.

фоне умеренного повышения костного формирования в группе пациентов без фенотипических проявлений со стороны органов ЖКТ.

Оксипролин — одна из основных аминокислот коллагена; определяя его количество в моче, мы оценивали распад и выведение из организма этого белка. О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани судили по величине экскреции гликозаминогликанов (в виде соединений с сульфатами) в суточной моче. При исследовании данных показателей у пациентов обеих групп изменения были однотипные – увеличение экскреции оксипролина, а также увеличение концентрации ГАГ сульфатов в сыворотке крови, указывающие на гиперкатаболизм соединительной ткани. Уровни повышения показателей существенно отличались между группами пациентов: концентрация ГАГ сульфатов увеличилась в 1,4 и 1,8 раза, а экскреция оксипролина с мочой – в 1,6 и 2 раза в I и II группе пациентов соответственно в сравнении с группой контроля. Повышение уровня ГАГ отмечалось преимущественно за счет третьей фракции у обеих групп пациентов, но доля данной фракции во II группе больных была достоверно выше, чем в I группе (табл. 2).

Дефицит кальция лежит в основе практически любого типа остеопороза. Нарушения гомеостаза кальция приводят к привлечению в процесс костной ткани, которая является основным депо кальция в организме. Обеднение костных запасов кальция приводит к возникновению остеопороза. Но описанный механизм развития остеопороза актуален для патологии ЖКТ, не связанной с НДСТ. Отсутствие изменений кальциевого гомеостаза в группах больных с НДСТ указывает на иной механизм нарушений костного обмена. Данную особенность минерального метаболизма, в сочетании с

умеренным повышением активности костного формирования, существенной активацией костной резорбции и одновременным существованием остеопении, возможно, можно объяснить следующим. У пациентов с НДСТ имеются дефекты минерализации скелета, причина которых кроется не в дефиците содержания кальция в организме, а в генетически детерминированной коллагенопатии, степень выраженности которой более существенна у пациентов с НДС без аномалий со стороны ЖКТ, но с преобладанием внешних кожных и костно-суставных проявлений. Увеличение экскреции свободного оксипролина у лиц с НДС отражает интенсивность катаболизма коллагена, а в сочетании с увеличением концентрации в сыворотке крови ГАГ – наличие структурного дефекта экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Повышение ГАГ преимущественно за счет доли III фракции свидетельствует о более раннем старении соединительной ткани с деструктивными изменениями в тканях суставов и позвоночника. Выявленные изменения более ярко проявляют себя во II группе больных (без аномалий ЖКТ).

**Выводы.** Костный обмен и метаболизм соединительной ткани у больных с НДСТ претерпевают изменения, степень выраженности которых зависит от клинических вариантов заболевания – наличия/отсутствия висцеральных патологий, вовлечения той либо иной системы. Более существенные изменения в гомеостазе наблюдаются при доминирующей локализации соединительно-тканых аномалий в костно-суставном аппарате, внешних кожных проявлениях на фоне отсутствия аномалий со стороны ЖКТ.

## Литература

1. Ключникова М.А., Барышев Ю.А., Ключников С.О. Хронический гастродуоденит – заболевание, ассоциированное с соединительнотканной дисплазией.

- Возможные пути коррекции с помощью биологически активных добавок // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т.2, №1. – С. 46-47.
2. Кулешова О.Н., Зайдман А.М., Садовая Т.Н., Лукаша Е.Б. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии патологии позвоночника, сочетающейся с ювенильной глаукомой и миопией // Хирургия позвоночника. – 2008. – №1. – С. 80-85.
  3. Мозес К.Б., Осипова И.А., Солодовник А.Г. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Прилож. № 17: Материалы 8-ой Рос. гастроэнтерол. недели, Москва, 18-21 нояб. 2002 г. – М., 2002. – Т. XII, №5. – С.164.
  4. Нестеренко З.В., Нестеренко Е.Ю. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей // Укр. пульмонолог. журнал. – 2000. – № 2, дополнение. – С. 65.
  5. Нечаева Г.И., Викторова И.В., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 116.
  6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С. 2-6.
  7. Омельченко Л.І., Ошляньська О.А., Скибан Г.В., Ніколаєнко В.Б. До питання про поширеність дисплазій сполучної тканини у дітей // Перинатологія і педіатрія. – 2007. – №3. – С. 80.