

**На правах рукописи**

**КАЛАЕВА**

**Ганна Юрьевна**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ**

**14.01.08 – педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**ТОМСК-2018**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Деев Иван Анатольевич

доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

Рябиченко Татьяна Ивановна

профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук

Гнусаев Сергей Федорович

заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Защита состоится \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Агеева Татьяна Сергеевна

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) посвящено множество научных работ, что связано, прежде всего, как с ее высокой распространенностью в популяции, так и со значительным риском развития полиорганной патологии [Simmonds J.V., 2008; Акатова Е.В., 2016; Иванова И.И., 2016]. Считается, что нарастание признаков НДСТ приходится на возраст 11–14 лет, который некоторые авторы называют «критическим» периодом физического развития человека, когда происходит рост ребенка, что обуславливает особую роль соединительной ткани, и ее несостоятельность приводит к нарушению структуры и функциональным расстройствам различных органов, способствуя формированию основных болезней взрослых. [Генова О.А., 2011; Иванова Е.А. 2012; Пашинская Н.Б., 2013].

Однако до сих пор не существует единых стандартов выявления НДСТ, что определяет значительную вариабельность имеющихся в литературе сведений по ее распространенности у детей и подростков и обуславливает невозможность их сопоставления [Арсентьев В.Г., 2013; Жамлиханов Н.Х., 2014]. Так, по данным разных авторов, отдельные признаки НДСТ у лиц молодого возраста могут встречаться с частотой от 14% до 85% [Арсентьев В.Г., 2013; Чемоданов В.В., 2015; Аббакумова Л.Н., 2016]. Имеющиеся в настоящее время критерии и алгоритмы диагностики НДСТ трудоемки, зачастую субъективны и предполагают наличие специальных знаний, что делает их малопригодными для скрининга и, соответственно, обуславливает существенную вариабельность данных по распространенности НДСТ у детей и подростков [Кадурина Т.И., 2014]. Большинство биохимических и молекулярно-генетических методов верификации болезней соединительной ткани в настоящее время недоступно практическому врачу, поэтому выявление признаков НДСТ приобретает высокую практическую и социальную значимость [Обрубов С.А., 2009].

Так как соединительная ткань в организме человека выполняет множество функций, аномалии ее развития характеризуются выраженным полиморфизмом клинико-морфологических нарушений, что способствует формированию вторичных (ассоциированных) патологических состояний со стороны внутренних органов и систем [Кадурина Т.И., 2009]. Выраженные поражения при НДСТ претерпевают органы и системы с высоким содержанием коллагена: костно-суставная система, сердечно-сосудистая система (пролапсы и миксоматозные изменения клапанов сердца, аномалии хордального аппарата сердца, ангиодисплазии, варикозное расширение вен нижних конечностей), органы зрения (миопия, астигматизм, гиперметропия), происходят изменения внутренних органов в виде аномалий строения (гипоплазия, перегиб, долихосигма, мегаколон), спланхноптозов, дивертикул, грыж [Арсентьев В.Г., 2014].

**Степень разработанности темы исследования.** Сложность диагностики НДСТ обусловлена не только отсутствием общепринятых диагностических критериев, но и точного определения характера, количества и специфичности признаков [Арсентьев В.Г., 2010]. При этом в основе верификации НДСТ лежат

клинические данные [Кадурин Т.И., 2009]. Вместе с тем, на практике существует некоторая неопределенность в оценке отдельных проявлений нарушений соединительной ткани, а часть из них оспариваются как маркеры НДСТ (в частности, гипермобильность суставов, плоскостопие, сколиоз) [Баранов В.М., 2004]. Нет в полной мере понимания наличия признаков НДСТ у подростков с позиции распространенности, клинических особенностей и патогенетических механизмов, то есть различные нарушения со стороны органов и систем у подростков рассматриваются преимущественно как самостоятельные заболевания, патогенез которых не связан с НДСТ.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме НДСТ, вопросы диагностики, распространенности, патогенеза и прогнозирования развития НДСТ остаются актуальными. Результаты, полученные различными исследователями в разных регионах России, невозможно сопоставить между собой, при этом зачастую полученные данные недостаточно полно отражают суть проблемы. Также нет достаточной ясности ассоциации наличия НДСТ с различными патологическими состояниями и влияния данного синдрома на течение и прогноз патологических состояний [Евтушенко С.К., 2009; Сертакова А.В., 2011].

**Цель исследования:** Установить клинико-эпидемиологическую характеристику недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков для верификации факторов риска развития ассоциированных патологических состояний.

**Задачи исследования:**

1. Разработать и стандартизировать инструмент скрининговой оценки распространенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков.

2. Изучить распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани в популяции подростков в зависимости от пола, возраста.

3. Изучить особенности клинической и лабораторной характеристик подростков, имеющих признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

4. Провести анализ факторов риска, ассоциированных с наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани, определить предиктивное значение исследуемых факторов в отношении изучаемого состояния.

**Научная новизна исследования.** В рамках проведенного диссертационного исследования впервые разработан инструмент скрининговой оценки НДСТ у подростков - диагностический вопросник, который позволяет быстро, с 81,5% диагностической чувствительностью и 79,3% специфичностью установить наличие диспластического фенотипа (патент РФ № 2641839 от 22.01.2018г.).

Установлено, что сочетание таких фенотипических признаков НДСТ как гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи в подростковом возрасте ассоциированы с повышенной вероятностью развития сколиоза в 2,5 раза; плоскостопия, миопии и дискинезии желчевыводящих путей в 1,4 раза.

Совокупность трех признаков (гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа и арахнодактилия) увеличивает риск плоскостопия, вегето-сосудистой дистонии, миопии и дискинезии желчевыводящих путей более чем в 1,5 раза.

Обосновано, что вероятность НДСТ у подростков возрастает при сочетании миопии с дискинезией желчевыводящих путей в 2,5 раза; дефицита массы тела со сколиозом в 3,6 раз и плоскостопия с заболеваниями органов пищеварения в 4,2 раза. Совокупность сколиоза, миопии и заболеваний органов пищеварения увеличивает вероятность НДСТ в 8,6 раз.

Получены новые данные о предиктивных факторах в отношении НДСТ: течение беременности на фоне раннего гестоза (ОШ=10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемии беременной (ОШ=8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), преэклампсии (ОШ=6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хронической гипоксии плода (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83) и хронических заболеваний у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания), (ОШ=3,6; ДИ 95% 0,86–15,48). Сочетание факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего признаки НДСТ к подростковому возрасту более чем в 6,5 раз.

Приоритетными являются данные о нарушении процессов костного ремоделирования у подростков с НДСТ в виде снижения концентрации маркеров синтеза костной ткани и относительного повышения резорбции.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Разработанный инструмент скрининговой оценки НДСТ у подростков может быть использован для масштабных эпидемиологических исследований и позволяет получить сопоставимые данные. Показана необходимость выявления признаков НДСТ у детей для своевременного формирования групп риска по развитию патологических состояний опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов зрения. Предложенное уравнение бинарной логистической регрессии, учитывающее неблагоприятные факторы антенатального периода, может быть использовано для прогнозирования формирования НДСТ у ребенка к подростковому возрасту. Комплексное исследование маркеров костного ремоделирования у подростков с признаками НДСТ позволяет оценить состояние костного метаболизма и может быть использовано в ранней диагностике остеопении.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена на основе результатов сплошного обследования и анализа амбулаторных карт учеников в возрасте от 10 до 14 лет четырех школ г. Ленинска-Кузнецкого. Для решения поставленных задач использованы методы: анамнестический, клинический, самотестирования, лабораторной, функциональной и лучевой диагностики. Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность НДСТ в популяции подростков г. Ленинск-Кузнецкий с использованием разработанного скринингового вопросника составила 61,9% (девочки – 65,1%, мальчики – 58,4%). НДСТ встречается на 7,4% чаще в когорте детей 14-летнего возраста в сравнении с 10-летними детьми. НДСТ характеризуется отклонением физического развития за счет дефицита массы тела

у 52,3% подростков, вероятность данного признака у мальчиков с НДСТ в 1,4 раза выше, чем без НДСТ (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,20–1,76).

2. Сочетание таких клинических проявлений НДСТ как гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи и арахнодактилия в разных комбинациях ассоциировано с повышенной вероятностью развития сколиоза, миопии, вегето-сосудистой дистонии и дискинезии желчевыводящих путей более чем в 1,4 раза (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,09–1,68).

3. Сочетание антенатальных факторов (ранний гестоз, анемия беременной, преэклампсия, хроническая гипоксия плода и наличие хронических заболеваний у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания)) в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего признаки НДСТ к подростковому возрасту более чем в 4,4 раза (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83).

**Степень достоверности результатов.** Все научные положения и выводы обоснованы применением системного анализа представленной проблемы, информативных методов оценки прогностических факторов, достаточным объемом фактического материала, подвергнутого адекватному статистическому анализу. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании.

**Внедрение результатов исследования.** Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практику детской поликлиники и отделения педиатрии № 1 ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров» г. Ленинска-Кузнецкого; кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ (г. Томск); кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «КемГМУ» МЗ РФ (г. Кемерово).

**Апробация материалов диссертации.** Материалы исследования доложены и обсуждены на XV, XVI, XVII Всероссийских научно-практических конференциях «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2011, 2012, 2013); I Международном форуме, посвященном 65-летию Новосибирского НИИТО «Инновации в медицине: основные проблемы и пути решения» (Новосибирск, 2011); XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2012); VII Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2015); II Конгрессе «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2016); XX Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. Интегративная медицина. 10 лет журналу «Политравма» (Ленинск-Кузнецкий, 2017); XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017).

**Публикации.** По теме диссертации опубликована 21 работа, из них 1 патент РФ № 2641839 от 22.01.2018г., 11 тезисов, 9 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК РФ (9 полнотекстовых статей в российских изданиях).

**Личный вклад автора.** Анализ публикаций по теме диссертации, формирование программы исследования, сбор клинического материала, анализ амбулаторных карт, статистическая обработка и анализ полученных результатов, написание научных статей и диссертации выполнено лично автором.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц, иллюстрирована 11 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов, библиографического списка, включающего 238 источников, из них 114 – зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено в соответствии с протоколом, который одобрен комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГЛПУ «НКЦ ОЗШ» №110 от 29.11.2009г. и этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России № 5683 от 18.12.2017г. на базе детской поликлиники Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров» (ГАУЗ КО ОКЦ ОЗШ), г. Ленинск-Кузнецкий. В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования выделены четыре основных этапа (схема исследования представлена на рисунке 1).

В рамках первого этапа исследования проведено обследование учеников, в возрасте 10-14 лет (n=110) МОУ «Основная общеобразовательная школа № 19» г. Ленинска-Кузнецкого Кемеровской области. Разработан инструмент скрининговой оценки распространенности НДСТ у подростков. На втором этапе исследования для оценки распространенности НДСТ у подростков проведено сплошное когортное исследование, заключающееся в самотестировании учеников (возрасте 10-14 лет) с помощью диагностического вопросника трех общеобразовательных средних школ в г. Ленинск-Кузнецкий (n=1560). Целью третьего этапа исследования стало изучение антенатальных факторов развития обследуемых подростков и определение предиктивного значения исследуемых факторов в отношении НДСТ. На четвертом этапе определяли наличие у детей (n=110) заболеваний и диспластических изменений внутренних органов. Исследовали метаболические показатели и маркеры костного ремоделирования.

**Методы исследования:** Анамнестический метод. Анализ медицинских амбулаторных карт, дородовых патронажей и выписок из роддомов, прикрепленных к амбулаторным картам (антропометрические параметры при рождении; социальный статус; трудовая занятость матерей; акушерско-гинекологический анамнез; наличие вредных привычек у матерей; наличие острых/хронических заболеваний) проводился на III этапе исследования.

Антропометрический метод. В рамках I и II этапов исследования проводили антропометрические измерения (масса тела, рост), согласно стандартной методике (физическое развитие оценивали по общепринятым критериям с использованием таблиц перцентильных величин массы (кг) при различной длине тела (см) среди подростков одного возраста и пола).



Рисунок 1. Схема исследования

Показатель рост к возрасту (HAZ) оценивали по Z-score, заключающийся в расчете числа стандартных отклонений (Standard Deviation Score, SDS), на которое показатель отличается от медианы стандартной популяции. Для оценки гармоничности физического развития рассчитывали индексы Кетле и Варги.

Метод объективного осмотра. Оценку состояния кожных покровов, выявление скелетных аномалий (долихостеномелии, арахнодактилии, гипермобильности суставов, патологии позвоночника (сколиоз)) проводили на I этапе исследования.

Разработка вопросника для скрининга недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков. В рамках I этапа исследования разработан вопросник для скрининга НДСТ у подростков (табл. 1). Вопросник состоит из оценки семи признаков НДСТ, которые отражены в 12 вопросах, часть вопросов дополнена рисунками. На каждый вопрос нужно было отвечать «да» или «нет», определяя соответствующие баллы, с помощью которых оценивались признаки. По сумме баллов определяли наличие (13 и более баллов) или отсутствие (0-12 баллов) признаков НДСТ. При выборе маркеров дисплазии учитывали простоту, доступность, скорость, объективность и воспроизводимость тестов. По предложенному вопроснику, выраженность гипермобильности суставов может принять 5 баллов (по сумме пяти последних тестов). От тестов, отражающих переразгибание в коленных и локтевых суставах, решено было отказаться в связи с субъективностью визуальной оценки угла разгибания. Для выявления арахнодактилии включили в вопросник два теста – «тест запястья» и «тест большого пальца» (в сумме 7 баллов). Кроме того, в вопросник включены: наличие тонкой кожи (4 балла), гиперэластичности кожных покровов (5 баллов), грубых рубцов (3 балла), мягких ушных раковин (3 балла), голубых склер (4 балла). Также вопросник предусматривал внесение информации о дате рождения, пол ребенка, массе тела, росте. Помимо этого была представлена краткая информационная справка для родителей, а также согласие (подпись) одного из родителей.

Метод самотестирования. Заполнение диагностического вопросника подростками совместно с родителями проводили на II этапе исследования.

Плантографический метод. Скрининговое обследование стоп – на I этапе.

Рентгенологический метод. Рентгенологическое исследование позвоночника (по показаниям) проводили на I этапе исследования.

Биохимический метод. На IV этапе исследования проводили исследование метаболических показателей (липидного спектра крови (общий холестерол, триацилглицеролы, холестерол липопротеинов высокой плотности, холестерол липопротеинов низкой плотности и холестерол липопротеинов очень низкой плотности; углеводного (глюкоза), пуринового (мочевая кислота), белкового обмена (общий белок, альбумин, небелковые азотистые компоненты крови – креатинин, мочевины), минерального обмена (общий кальций, неорганический фосфор, магний, железо), активность ферментов (лактатдегидрогеназа, аланин- и аспартаттрансферазы, креатинфосфокиназа, липаза, щелочная фосфатаза), определение в сыворотке крови маркеров костного ремоделирования (остеокальцин, P1NP и  $\beta$ -CrossLaps).

Таблица 1. Вопросник для скрининга НДСТ у подростков

Вопрос	Рисунок	Да	Нет
Имеется ли у ребенка видимая сосудистая сеть (на груди, спине, конечностях) (тонкая кожа)	_____	4	0
Возможно ли безболезненное оттягивание кожи на 2–3 см в области тыла кисти		5	0
Имеются ли грубые, выступающие рубцы после перенесенных операций или травм		3	0
Получается ли свернуть ушные раковины в трубочку	_____	3	0
Какого цвета склеры у глазных яблок: голубоватые белые, желтоватые	_____	4 0	0 0
Может ли ребенок: уложить большой палец любой кисти поперек ладони так, чтобы он выступал за край ладони		2	0
- обхватить запястье кистью другой руки так, чтобы при этом мизинец и большой палец соприкасались		5	0
- отвести мизинец правой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- отвести мизинец левой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- согнуть кисть правой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- согнуть кисть левой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- коснуться ладонями пола при наклоне туловища вперед (при прямых ногах)		1	0
Сумма баллов			

Статистическая обработка полученных результатов. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica 6.0 (“StatSoft, Inc.”) и IBM SPSS Statistics 20,0. Для проверки характера распределения полученных количественных показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При несоответствии данных закону нормального распределения результаты представлены в виде Me (LQ-UQ), где Me – медиана и (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (25%-75%). Если соответствует – в виде среднего арифметического  $\pm$  стандартное отклонение. Качественные признаки представлены в виде абсолютной (n) и относительной величины (%).

Для выявления различий между группами по количественным показателям в случае их нормального распределения использовали параметрический критерий Стьюдента, в случае множественных сравнений – однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. При несоответствии данных нормальному распределению различия выявляли с помощью непараметрических критериев (Краскела-Уоллиса – для нескольких групп с последующей процедурой множественного сравнения Даннетта при выявлении различий и Манна-Уитни – для сравнения двух групп). Межгрупповое сравнение категориальных данных осуществляли с учетом объема выборки с помощью критерия долей  $\chi^2$  или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценку взаимосвязей качественных признаков осуществляли с помощью двухстороннего критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера по таблицам сопряженности с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Взаимосвязи между количественными признаками устанавливали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Выявление прогностических факторов – с использованием метода бинарной логистической регрессии с последующим построением рабочей характеристической кривой (ROC-анализ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИНСТРУМЕНТА СКРИНИНГОВОЙ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ (I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

В рамках I этапа были обследованы все ученики в возрасте от 10 до 14 лет одной из школ г. Ленинска-Кузнецкого, всего 110 человек, из них 57 мальчиков (52%) и 53 девочки (48%). Наличие НДСТ выявляли по шкале балльной оценки значимости фенотипических критериев с оценкой суммарной величины баллов с помощью Байесовского классификатора по Кадуриной, Горбуновой. Были сформированы 2 группы подростков: с наличием НДСТ (при сумме баллов 12 и более,  $n=81$  (73,6%)) и без НДСТ (условно здоровые, при сумме баллов от 0 до 11,  $n=29$  (26,4%)).

Среди внешних признаков дисплазии соединительной ткани у подростков группы с НДСТ чаще, чем в группе условно здоровых встречались тонкая кожа (51,8% против 20,7%), гиперэластичность кожных покровов (35,8% против 17,2%), мягкие ушные раковины (75,3% против 31%), асимметрия лопаток (77,8%

против 27,6%) и голубые склеры (54,3% против 24,1%) –  $p < 0,05$ . Эти симптомы в среднем в 2-3 раза чаще наблюдались в группах детей с НДСТ. Кроме того, в среднем в 1,5 раза чаще наблюдали наличие долихостеномелии (60,5% и 37,9%) и в 2 раза чаще – арахнодактилии (37% и 17,2% соответственно) –  $p < 0,05$ .

Известно, что физическое развитие является одним из ведущих показателей состояния здоровья подрастающего поколения [Кретова И.Г., 2011]. Проведенный в данном исследовании анализ средних величин показателя рост к возрасту (HAS) по Z-score у подростков показал незначительное смещение его параметров в обеих группах в сторону повышения относительно эталонной популяции: они имели положительные значения (+ 0,26 SDS – в группе с НДСТ и + 0,23 SDS – в группе условно здоровых,  $p = 0,677$ ), но находились в пределах допустимого диапазона колебаний. Положительные значения показателя HAS свидетельствуют о том, что рост исследуемых подростков несколько выше, чем в стандартной популяции.

При этом в результате анализа показателя HAS Z-score обнаружено, что рост, соответствующий возрасту, выявлен у большинства подростков обеих групп (91,4% подростков с НДСТ и 86,3% – в группе условно здоровых). С одинаковой частотой при отсутствии гендерных различий в группах встречались как высокорослость (7,4% случаев в группе с НДСТ и без НДСТ – 10,3%), так и низкорослость (1,2% случаев и, соответственно, 3,4% случаев).

### **Разработка инструмента скрининговой оценки недифференцированной дисплазии соединительной ткани**

Учитывая литературные данные и результаты собственного исследования, был разработан диагностический вопросник для скрининга НДСТ у подростков. В отличие от известных диагностических шкал, представленный вопросник состоит из оценки всего семи признаков НДСТ, которые отражены в 12 вопросах, сформулированных так, чтобы можно было ответить на них неспециалисту. Апробацию вопросника провели на выборке подростков, осмотренных и обследованных в рамках I этапа (рис. 1). Вопросник подросткам раздавали в детской поликлинике, куда они были приглашены, заполняли дома совместно с родителями, отвечая на вопросы «да» или «нет».

По результатам самотестирования у 73 подростков сумма баллов составила 13 и более, они были включены в основную группу (с признаками НДСТ); у 37 подростков сумма баллов не превысила 12, они составили контрольную группу (условно здоровые). По соотношению мальчиков и девочек, по частоте встречаемости отдельных маркеров дисплазии существенной разницы между группами с НДСТ, сформированными на основании осмотра и в результате самотестирования, не установлено (табл. 2).

Диагностическую эффективность разработанного вопросника оценивали путем анализа характеристической кривой (ROC-анализ). Площадь под кривой составила 0,877 (ДИ: 0,810–0,945;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о достаточно высокой диагностической точности. Сумма баллов, равная 13 и более, позволяет установить наличие НДСТ. Диагностическая чувствительность – 81,5%, диагностическая специфичность – 79,3%. Коэффициент ранговой корреляции

Спирмена между суммами баллов, полученных при самотестировании по вопроснику и с помощью способа определения степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей и подростков, составил  $\rho=0,74$  ( $\rho<0,001$ ).

Таблица 2. Сравнительная характеристика подростков по результатам осмотра и самотестирования

Признаки	Распределение подростков после осмотра абс. (%)		Распределение подростков после самотестирования абс. (%)	
	Группа с НДСТ (n=81)	Группа без НДСТ (n=29)	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=37)
Пол, девочки / мальчики	42/39 (51,9/48,1)	11/18 (37,9/62,1)	38/35 (52,1/47,9)	15/22 (40,5/59,5)
Гипермобильность суставов	81 (100) *	0 (0)	73 (100)#	4 (10,8)
Тонкая кожа	42 (51,8)*	6 (20,7)	43 (58,9)#	5 (13,5)
Гиперэластичная кожа	29 (35,8) *	5 (17,2)	33 (46,6)#	1 (2,7)
Келоидные рубцы	18 (22,2) *	5 (17,2)	20 (27,4)#	3 (8,1)
Голубые склеры	44 (54,3)*	7 (24,1)	47 (64,4)#	4 (10,8)
Мягкие ушные раковины	61 (75,3)*	9 (31,0)	62 (84,9)#	8 (21,6)
Арахнодактилия	30 (37,0)*	5 (17,2)	34 (46,6)#	1 (2,7)

Примечание:

\* – статистически значимые различия между группами после осмотра

# – статистически значимые различия между группами после самотестирования

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПОПУЛЯЦИИ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА (II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

В рамках II этапа исследования было проведено самотестирование 1560 подростков в возрасте 10-14 лет трех общеобразовательных средних школ г. Ленинска-Кузнецкого методом сплошной выборки с помощью разработанного вопросника. При статистическом анализе учитывали тот вопросник, который соответствовал критериям включения: наличие информированного согласия родителей, положительная реакция подростка на проведение исследования, вопросник заполнен в полном объеме (ответы «да» или «нет» на все 12 вопросов).

Анализ результатов анкетирования показал высокую распространенность отдельных признаков НДСТ у подростков, в 61,9% случаев (965 человек) сумма баллов превысила пороговое значение (13 баллов и выше), что позволило отнести таких подростков в группу с НДСТ. При этом от 0 до 12 баллов было у 595 (38,1%) подростков, они составили группу без НДСТ (условно здоровые). В группе с НДСТ преобладали девочки (54,5%), у подростков без НДСТ – мальчики (52,6%,  $\rho=0,006$ ). Установлено, что подростки с признаками НДСТ статистически значимо старше по возрасту условно здоровых сверстников ( $12,1\pm 1,48$  лет и  $11,9\pm 1,45$  соответственно,  $\rho=0,003$ ).

Среди отдельных признаков в группе с НДСТ чаще встречались мягкие ушные раковины (81,7%), гиперэластичная кожа (71%), голубые склеры (68,9%),

гипермобильность суставов (68,9%) и арахнодактилия (55,3%) – табл. 3. Подростки из группы без НДСТ часто отмечали у себя наличие мягких ушных раковин и гипермобильности суставов (в 46,6% и 34,1% случаев, соответственно). Наиболее патогномичными признаками для подростков с НДСТ были арахнодактилия и гиперэластичность кожи, обнаруженные у значительно большего числа детей, чем в группе условно здоровых (55,3% против 9,6% и 71% против 15,6%).

При анализе гендерных различий в группе с НДСТ у девочек преобладали гипермобильность суставов (77,4%, против 58,8%,  $p < 0,001$ ) и арахнодактилия (59,5% против 50,3%,  $p = 0,004$ ). У мальчиков – наличие келоидных рубцов (24,8% против 16,7%,  $p = 0,002$ ) и мягких ушных раковин (85,4% против 78,5%,  $p = 0,006$ ). В группе условно здоровых подростков у девочек также чаще встречались гипермобильность суставов (40,8% против 28,1%,  $p = 0,001$ ) и голубые склеры (39% против 23,6%,  $p < 0,001$ ). Для мальчиков было характерно наличие гиперэластичной кожи (19,2% против 11,7%,  $p = 0,012$ ). В целом, у девочек чаще встречались гипермобильность суставов (64,4%), голубые склеры (59,3%) и арахнодактилия (42,1%). Келоидные рубцы в 19,1% и мягкие ушные раковины в 70,7% случаев – у мальчиков.

Таблица 3. Структура признаков НДСТ у подростков, включенных во II этап исследования

Признаки	Подростки с НДСТ (n=965), абс. (%)	Подростки без НДСТ (n=595), абс. (%)	p
Тонкая кожа	292 (30,3)*	41 (6,9)	0,001
Гиперэластичная кожа	685 (71, 0)*	93 (15,6)	0,001
Келоидные рубцы	197 (20,4)*	55 (9,2)	0,001
Голубые склеры	665 (68,9)*	184 (30,9)	0,001
Мягкие ушные раковины	788 (81,7)*	277(46,6)	0,001
Арахнодактилия	534 (55,3)*	57 (9,6)	0,001
Гипермобильность суставов	665 (68,9)*	203 (34,1)	0,001

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами

### **Физическое развитие подростков, включенных во II этап исследования**

Анализ антропометрических показателей выявил статистически значимые различия между группами по росту и по массо-ростовым индексам (Кетле, Варги): в среднем, подростки с НДСТ более высокие ( $153,9 \pm 11,67$  против  $152,4 \pm 11,47$ ),  $p = 0,023$ . Наличие НДСТ у 52,3% подростков (девочки – 33,5%, мальчики – 18,8%), сопровождается отклонением физического развития за счет дефицита массы тела (индекс Кетле  $< 18,5$ ), в том числе выраженного в 22,8% случаев (индекс Варги  $< 1,5$ ), в сравнении с 42,4% условно здоровых ( $p < 0,001$ ). При этом установлено, что у мальчиков с НДСТ дефицит массы тела встречался чаще в 1,4 раза, чем без НДСТ (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,20–1,76). У подростков без НДСТ, наоборот, чаще отмечали избыток массы тела – индекс Кетле=25-29 кг/м<sup>2</sup> (в 7,3% случаев против 3,9%,  $p = 0,008$ ).

### **Половозрастная характеристика подростков, включенных во II этап исследования**

При оценке распространенности НДСТ в зависимости от возраста установлено, что она чаще встречалась в старшем возрасте (в среднем, на 7,4% (58,8% – в возрасте 10 лет и 66,2% – в возрасте 14 лет),  $p < 0,05$ ). Соотношение мальчиков и девочек не отличалось в различных возрастных группах. По росту статистически значимых различий между группами в разные возрастные периоды не было. При этом отклонение физического развития за счет дефицита массы тела (индекс Кетле  $< 18,5$ ) характерным оказалось для младшего подросткового возраста (у 10-летних встречали в 62,7% случаев и у 14-летних в 32,9%,  $p < 0,05$ ), в то время как избыток массы тела (индекс Кетле=25-29), наоборот – для старшего возраста (1,6% и 6,8% соответственно,  $p < 0,05$ ). Также у подростков в старшем возрасте чаще, чем в младшем встречалась арахнодактилия (31,7% у 10-летних и 44,5% у 13-14-летних,  $p < 0,05$ ), а гипермобильность суставов, наоборот, реже (соответственно, 63,1% и 52,2%,  $p < 0,05$ ). По наличию других признаков НДСТ (тонкая кожа, гиперэластичная кожа, наличие келоидных рубцов, голубых склер и мягких ушных раковин) возрастных отличий не установлено.

При оценке половозрастного состава групп подростков с признаками НДСТ и без НДСТ отмечали статистически значимые различия по соотношению мальчиков и девочек в возрасте 14 лет: 113 (58,2%) девочек в группе с НДСТ против 35 (35,4%) – без НДСТ и мальчиков, соответственно, 81 (41,8%) против 64 (64,6%) человек ( $p < 0,001$ ). По среднему росту различий между группами не было, однако были различия по массе тела у подростков 12 и 13 лет – больше была в группе без НДСТ. В частности, в группе с НДСТ у 12-летних подростков масса тела составляла  $43,4 \pm 9,9$  кг, тогда как в группе без НДСТ –  $46,3 \pm 11,2$  кг ( $p = 0,027$ ). В 13 лет у детей с признаками НДСТ масса тела –  $49,3 \pm 9,8$  кг и без НДСТ, соответственно,  $52,3 \pm 12,9$  кг ( $p = 0,034$ ).

### **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ ПРИЗНАКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

В результате анализа 1211 медицинских амбулаторных карт у существенно большего числа подростков с НДСТ, по сравнению с группой условно здоровых, наблюдали нарушение осанки и/или сколиотическую деформацию позвоночника I степени (табл. 4). Патология органа зрения (миопия) зарегистрирована у 19,5% подростков с НДСТ и у 11,7% – без признаков дисплазии ( $p = 0,001$ ), вегето-сосудистая дистония – у 13,5% и 10%, соответственно ( $p = 0,001$ ). Подростки с НДСТ чаще имели заболевания органов пищеварения (хронический гастродуоденит, холецистит, дискинезии желчевыводящих путей – 30,5% подростков с НДСТ против 22,6% условно здоровых детей ( $p = 0,003$ )).

### **Риск формирования патологических состояний**

#### **в исследуемых группах (по данным амбулаторных медицинских карт)**

Известно, что существует взаимосвязь между наличием признаков НДСТ и дисфункцией одного или нескольких органов и систем [Нечайкина С.А., 2011]. Анализ данных показал, что у подростков с признаками НДСТ риск развития

сколиоза и плоскостопия больше в 2,3 (ДИ 95% 1,80–2,91) и 1,7 раз (ДИ 95% 1,23–2,31). Также установлена большая вероятность вегето-сосудистой дистонии (ОШ=1,9; ДИ 95% 1,29–2,74), миопии (ОШ=1,7; ДИ 95% 1,29–2,74), заболеваний органов пищеварения (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,11–1,65), в том числе и дискинезии желчевыводящих путей (ОШ=1,8; ДИ 95% 1,25–2,53) в сравнении с подростками без признаков НДСТ.

Таблица 4. Структура патологических состояний у подростков

Заболевания	Подростки с НДСТ (n=750), абс. (%)	Подростки без НДСТ (n=461), абс. (%)	p
Нарушение осанки, сколиоз	<b>253 (33,7)</b>	<b>68 (14,8)</b>	<b>0,001</b>
Плоскостопие	<b>126 (16,8)</b>	<b>46 (10,0)</b>	<b>0,001</b>
Миопия	<b>146 (19,5)</b>	<b>54 (11,7)</b>	<b>0,001</b>
Вегето-сосудистая дистония	<b>101 (13,5)</b>	<b>33 (7,2)</b>	<b>0,001</b>
Частые ОРЗ	<b>104 (13,9)</b>	<b>43 (9,3)</b>	<b>0,019</b>
Заболевания органов пищеварения			
- Дискинезия желчевыводящих путей	<b>229 (30,5)</b> <b>110 (14,7)</b>	<b>104 (22,6)</b> <b>38 (8,2)</b>	<b>0,003</b> <b>0,001</b>
Заболевания органов дыхания	51 (6,8)	29 (6,3)	0,729
- Бронхиальная астма	19 (2,5)	8 (1,8)	0,379
Заболевания почек	36 (4,8)	15 (3,3)	0,193

Кроме того, при анализе взаимосвязей между наличием фенотипических признаков НДСТ и патологии у подростков установлено, что гипермобильность суставов вместе с гиперэластичностью кожи ассоциированы с повышенной вероятностью развития сколиоза (ОШ=2,5; ДИ 95% 2,12–2,90), плоскостопия (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,18–1,76), миопии (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,13–1,67) и дискинезии желчевыводящих путей (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,09–1,68). При этом наличие трех фенотипических признаков НДСТ таких как гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа и арахнодактилия увеличивает риск диагноза плоскостопие в 1,5 раза (ОШ=1,5; ДИ 95% 1,13–2,07), вегето-сосудистая дистония в 1,7 раз (ОШ=1,7; ДИ 95% 1,27–2,37), миопия в 1,8 раз (ОШ=1,8; ДИ 95% 1,40–2,40) и дискинезия желчевыводящих путей в 1,6 раз соответственно (ОШ=1,6; ДИ 95% 1,17–2,19). Установлено, что сочетание таких факторов, как миопия и дискинезия желчевыводящих путей, дефицит массы тела и сколиоз, плоскостопие и заболевания органов пищеварения сопряжены с повышенной вероятностью НДСТ у подростков в 2,5 раза (ОШ=2,5; ДИ 95% 1,01–5,97), 3,6 раз (ОШ=3,6; ДИ 95% 2,19–5,91) и 4,2 раза соответственно (ОШ=4,2; ДИ 95% 1,80–9,82). Вместе с тем, совокупность сколиоза, миопии и заболеваний органов пищеварения увеличивает вероятность НДСТ в 8,6 раз (ОШ=8,6; ДИ 95% 1,14–65,22).

#### **АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ФАКТОРОВ В ОТНОШЕНИИ ИЗУЧАЕМОГО СОСТОЯНИЯ (III ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

В рамках III этапа исследования анализ акушерско-гинекологического анамнеза по данным родовых патронажей и выписок из роддомов,

прикрепленных к амбулаторным картам, выявил статистически значимые различия факторов его отягощения у матерей подростков из группы с НДСТ. В частности, в группе с НДСТ беременность в 61,7% случаев протекала на фоне анемии, против 31% – в группе без НДСТ; угрозы прерывания (42,0% и 27,6% соответственно), хронической гипоксии плода (42,0% и 13,8%) и хронической фетоплацентарной недостаточности – в 33,3% случаев с НДСТ и в 10,3% – без НДСТ, ранний гестоз зарегистрирован у 59,3%, против 31%, женщин, преэклампсия – у 25,9% с НДСТ и 10,3% – без НДСТ ( $p < 0,05$ ). У большего числа матерей детей из группы с НДСТ, по сравнению с группой без НДСТ, отмечали с одинаковой частотой наличие патологии сердечно-сосудистой системы (вегето-сосудистая дистония, артериальная гипертензия, гипотензия) и других хронических заболеваний (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) – в 35,8% случаев. Для выявления прогностически значимых факторов антенатального периода в развитии НДСТ был проведен множественный логистический регрессионный анализ.

### **Прогностическая значимость антенатальных факторов в развитии недифференцированной дисплазии соединительной ткани**

Пошаговое включение переменных в модель с использованием критерия Вальда позволило выделить наиболее значимые переменные (табл. 5).

Таблица 5. Коэффициенты (В) уравнения бинарной логистической регрессии

Признаки, включенные в модель	Коэффициент В	Стд. ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	р	ОШ	95%ДИ
Ранний гестоз	-2,39	0,67	12,74	0,001	10,90	2,94-40,49
Анемия	-2,16	0,65	11,05	0,001	8,64	2,42-30,81
Преэклампсия	-1,88	0,84	5,02	0,025	6,53	1,27-33,71
Хроническая гипоксия плода	-1,49	0,71	4,35	0,037	4,41	1,09-17,83
Хронические заболевания у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания)	-1,29	0,74	3,06	0,08	3,64	0,86-15,48
Константа	7,18	1,49	23,18	0,001	0,001	-

Среди факторов, исключенных из модели – возраст матери, наличие у нее сердечно-сосудистой патологии, миопии, поздняя беременность, поздние роды, хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности. Установлено, что предикторами формирования НДСТ к подростковому возрасту являются: течение беременности на фоне раннего гестоза (ОШ=10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемии беременной (ОШ=8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), преэклампсии (ОШ=6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хронической гипоксии плода (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83) и хронических заболеваний у матери

(ОШ=3,6; ДИ 95% 0,86–15,48). Причем сочетание анемии беременной как с хронической гипоксией плода, так и с ранним гестозом увеличивает вероятность наличия НДСТ у ребенка к подростковому возрасту в 7,2 раза (ОШ=7,2; ДИ 95% 1,01–50,99) и 10,4 раза (ОШ=10,4; ДИ 95% 1,48–72,82); хронических заболеваний у матери с хронической гипоксией плода – в 6,8 раз (ОШ=6,8; ДИ 95% 1,95–48,57).

Подставляя значения коэффициентов «В» для каждого из факторов в уравнение бинарной логистической регрессии, можно рассчитать вероятность рождения ребенка, имеющего к подростковому возрасту НДСТ по формуле:

$$p = 1/1+e^{-Z},$$

где  $e$  – это математическая константа, равная 2,72

$$Z=7,18-2,4\times(\text{Ранний гестоз})-2,16\times(\text{Анемия})-1,88\times(\text{Преэклампсия})-1,48\times(\text{Хроническая гипоксия плода})-1,29\times(\text{Хронические заболевания у беременной}),$$

где отсутствие признака закодировано как «1», наличие – «0».

Если для «р» получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события. Модель статистически значима:  $\chi^2=39,09$  (степень свободы 5),  $p<0,001$ . Общая точность модели составила 80,9%. Использование порога классификации 0,5 позволяет с 96,3% точностью прогнозировать НДСТ к подростковому возрасту при низкой точности классификации группы условно здоровых – 37,9%. Поэтому эффективность полученной модели для прогнозирования НДСТ к подростковому возрасту в дальнейшем оценивалась путем ROC анализа. Для порога 0,6 диагностическая чувствительность и специфичность модели составили 75%. Площадь под ROC кривой составила 0,85 (ДИ: 0,778–0,923), что свидетельствует о достаточной эффективности модели.

### **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (IV ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Для реализации данного этапа исследования использована шкала балльной оценки значимости фенотипических критериев [Кадурин Т.И., Горбунова В.Н., 2009], согласно которой подростки с признаками НДСТ ( $n=81$ ) по степени выраженности дисплазии были распределены на 2 группы: с выраженной НДСТ (I группа) – 41 подросток с суммой баллов 24 и более, и с умеренной НДСТ (II группа) – 40 человек (12–23 балла). В группе с выраженной НДСТ преобладали девочки (63,4%), тогда как в двух других группах – мальчики (60% – в группе с умеренной НДСТ и 62,1% – условно здоровых). Подростки с умеренной НДСТ были младше детей из группы с выраженной НДСТ, средний возраст составил 11,0 (10-12) лет против 12,0 (11-14) лет,  $p<0,05$ . При анализе антропометрических показателей установлено, что подростки с умеренной НДСТ были ниже по росту в сравнении с детьми из группы с выраженной НДСТ: 150 (144,0-158,2) см, против 163 (152,0-163,0) см,  $p<0,05$ .

По большинству исследуемых метаболических показателей статистически значимых различий между группами не выявлено.

### **Особенности метаболизма костной ткани у подростков с выраженной недифференцированной дисплазией соединительной ткани**

Поскольку установлены статистически значимые различия между подростками II группы и двух других групп по возрасту и росту, исследование костных маркеров было проведено только у представителей групп без НДСТ и группы с выраженной НДСТ. При формировании выборки учитывали: сопоставимость по возрасту, полу, массо-ростовым показателям, отсутствие нарушений функции щитовидной железы, органов пищеварения и выделения, сахарного диабета, бронхиальной астмы.

В результате исследования выявлено, что у подростков с НДСТ концентрация в сыворотке крови маркеров формирования кости – PINP и остеокальцина ниже, чем у подростков без НДСТ, соответственно, на 27,2% и 39,5% (табл.6).

Таблица 6. Показатели костно-минерального обмена у подростков

Показатели	Выраженная НДСТ (n=17)	Подростки без НДСТ (n=16)	p
β-CrossLaps, пг/мл	1201,0 (961,0-1354,0)	1250,0 (1057,0-1799,0)	0,49
Total PINP, нг/мл	660,2 (506,3-904,3)	907,1 (719,0-1156,0)	0,028
Остеокальцин, нг/мл	15,5 (10,9-26,1)	25,6 (19,7-42,1)	0,047
PINP / β-CrossLaps	529,2 (436,6-668,4)	705,9 (602,0-817,3)	0,037
Остеокальцин/β-CrossLaps	13,8 (9,6-22,8)	22,6 (13,4-30,3)	0,053
Кальций, ммоль/л	2,4 (2,40-2,67)	2,4 (2,33-2,43)	0,153
Фосфор, ммоль/л	1,38 (1,35-1,45)	1,42 (1,32-1,45)	0,574
Магний, ммоль/л	0,88 (0,87-0,97)	0,83 (0,82-0,90)	0,247

При этом не выявлено статистически значимой разницы по уровню маркера резорбции кости β-CrossLaps. О соотношении процессов синтеза и резорбции костной ткани могут свидетельствовать расчетные коэффициенты: отношение концентраций маркеров костеобразования (PINP и остеокальцин) к маркеру разрушения кости β-CrossLaps. Значения указанных коэффициентов у подростков с НДСТ оказались ниже, чем в группе без НДСТ, что подтверждает наличие у них относительного превалирования процессов резорбции над процессами синтеза костной ткани, что нехарактерно для данного возраста.

### **Корреляционные связи маркеров костного ремоделирования**

Результаты корреляционного анализа показали достаточно высокую сбалансированность составляющих костного ремоделирования у подростков обеих групп, о чем свидетельствовали зарегистрированные прямые корреляционные связи между концентрациями маркеров костеобразования (особенно, PINP) и β-CrossLaps, более сильные в группе условно здоровых (рис.2). Одновременно у детей без НДСТ наблюдали умеренную корреляционную связь между возрастом, ростом и уровнем β-CrossLaps, а у детей с НДСТ – между β-CrossLaps и массой тела. По-видимому, в норме у подростков интенсивность костной резорбции регламентируется скоростью роста, а несостоятельность

соединительной ткани приводит к нарушению согласованности данных процессов.

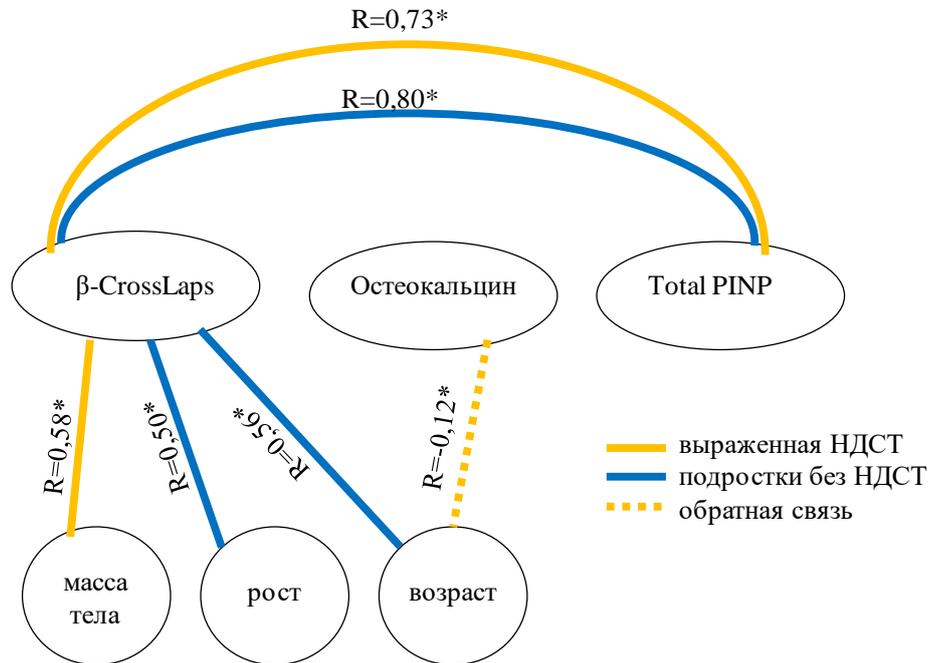


Рисунок 2. Корреляционные связи маркеров костного ремоделирования

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить факторы-предикторы формирования НДСТ к подростковому возрасту, которые могут быть использованы для разработки индивидуальных программ диспансеризации. Разработанный вопросник скрининга НДСТ у подростков рекомендован для использования в широкой педиатрической практике, а также для популяционных исследований.

## КОНЦЕПЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день данные литературы свидетельствуют о значительной вариабельности по распространенности отдельных признаков НДСТ у подростков (от 14 до 85%). Известно, что нарушение строения соединительной ткани предрасполагает к формированию функциональных, органических и впоследствии хронических патологических состояний, которые сопряжены со значительным расходом государственного бюджета на мероприятия по диагностике этих состояний, лекарственному обеспечению, профилактике и лечению осложнений, и реабилитации пациентов. Данные факты, в свою очередь, диктуют необходимость поиска способа доступной донозологической диагностики НДСТ, предикторов формирования НДСТ к подростковому возрасту и ассоциированных патологических состояний.

В результате проведенного нами исследования установлено, что вероятность формирования НДСТ к подростковому возрасту увеличивается при течении беременности на фоне раннего гестоза, анемии беременной,

преэклампсии, хронической гипоксии плода и хронических заболеваний у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания). Сочетание этих факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность НДСТ в подростковом возрасте более чем в 6,5 раз.

Известно, что в патогенезе НДСТ лежит нарушение структуры коллагена, которое запускает каскад механизмов формирования патологических состояний.

Во-первых, дефекты компонентов соединительной ткани сопровождаются изменениями структуры и нарушениями фиксации органов с формированием функциональной и соматической патологии (миопия, патология гепатобилиарной системы и др.). При этом вегетативная дисфункция, которая может быть как самостоятельным нарушением в подростковом возрасте, так, и связана с наличием НДСТ, а именно особенностями лимбико-ретикулярного комплекса и нарушением трофики центральной и вегетативной нервной систем, обусловленного изменением структуры коллагена, приводит как к усугублению течения соматической патологии, так и артериальной гипертензии или гипотензии.

Во-вторых, изменение свойств сосудистой стенки под влиянием как аномального коллагена, так и вегетативной дисфункции является еще одним фактором, способствующим формированию сердечно-сосудистых заболеваний.

В-третьих, поскольку 50% запаса коллагена приходится на костную ткань, дефекты его строения обуславливают высокую распространенность патологий опорно-двигательного аппарата (гипермобильность суставов, плоскостопие, сколиоз), которые могут усугубляться при наличии дисбаланса процессов костного ремоделирования (что было установлено в ходе исследования).

Полученные данные диктуют необходимость раннего выявления и прогнозирования НДСТ у подростков для профилактики развития патологических состояний, сопряженных с дисплазией соединительной ткани.

## **ВЫВОДЫ**

1. В рамках диссертационного исследования разработан вопросник (диагностическая чувствительность – 81,5% , специфичность – 79,3%), который может быть использован для скрининга НДСТ у подростков (патент РФ № 2641839 от 22.01.2018г.).

2. Распространенность НДСТ в популяции подростков г. Ленинск-Кузнецкий составляет 61,9% (девочки – 65,1%, мальчики – 58,4%). НДСТ встречается на 7,4% чаще в когорте детей 14-летнего возраста в сравнении с 10-летними детьми. НДСТ характеризуется отклонением физического развития за счет дефицита массы тела у 52,3% подростков, вероятность данного признака у мальчиков с НДСТ в 1,4 раза выше, чем без НДСТ (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,20–1,76).

3. НДСТ у подростков характеризуется большей вероятностью развития сколиоза в 2,5 раза (ОШ=2,5; ДИ 95% 2,12–2,90), а плоскостопия, миопии и дискинезии желчевыводящих путей в 1,4 раза (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,09–1,68) при сочетании таких клинических признаков как гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи.

4. Основными предиктивными факторами в отношении НДСТ являются:

ранний гестоз во время беременности (ОШ=10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемия беременной (ОШ=8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), преэклампсия (ОШ=6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хроническая гипоксия плода (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83) и хронические заболевания у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) – ОШ=3,6; ДИ 95% 0,86–15,48. Сочетание факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего признаки НДСТ к подростковому возрасту более чем в 6,5 раз (ОШ=6,8; ДИ 95% 1,95–48,57).

5. НДСТ ассоциирована с нарушением процессов костного ремоделирования, характеризующееся снижением содержания в сыворотке крови маркеров костеобразования (PINP и остеокальцин) при нормальном уровне маркера разрушения кости ( $\beta$ -CrossLaps).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный диагностический вопросник может быть рекомендован как для популяционных исследований, так и для скрининга НДСТ у подростков на первичном амбулаторном приеме педиатра.

2. Положительный результат скрининга НДСТ по разработанному вопроснику предполагает проведение комплекса диагностических обследований, включающего ультразвуковое исследование внутренних органов, эхокардиографию, лабораторные исследования (определение маркеров костного ремоделирования) для выявления органных изменений и уточнения диагноза.

3. Выявление внешних признаков НДСТ (гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, арахнодактилия) у подростков может быть использовано с прогностической целью развития патологии костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопии, вегето-сосудистой дистонии и дискинезии желчевыводящих путей.

4. Выявление признаков НДСТ у детей необходимо для формирования групп риска по развитию ассоциированных патологических состояний и своевременного проведения профилактических и оздоравливающих мероприятий.

5. Для прогнозирования и профилактики формирования НДСТ у ребенка к подростковому возрасту необходимо выявлять и нивелировать неблагоприятные факторы антенатального периода (ранний гестоз, анемия у беременных, преэклампсия, хроническая гипоксия плода и хронические заболевания у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания)).

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Калаева, Г. Ю. Клинико-анамнестические проявления дисплазии соединительной ткани у детей младшей подростковой группы [Текст] / Г.Ю. Калаева, Т.А. Бочкова, О.И. Хохлова // Сборник тезисов XV Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения». – Ленинск-Кузнецкий, 2011. – С. 256-257.
2. Дисплазия соединительной ткани и патология опорно-двигательного аппарата у детей младшего подросткового возраста [Текст] / Г.Ю. Калаева, Т.А. Бочкова, О.И. Хохлова // **Политравма**. – 2011. – № 3. – С. 76-80 (0,465).

3. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г.Ю. Калаева, А.Х.Зайцева, О.И. Хохлова, И.В. Власова, М.Н. Вахрушева // **Педиатрия**. – 2012. – № 2. – С. 135-139 (0,581).
4. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова // Сборник тезисов XVI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2012. – С. 311.
5. Показатели костного метаболизма у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.М. Устьянцева // Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов «Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2012. – С. 82-83.
6. Выявление малых аномалий сердца у детей в младшем подростковом возрасте при дисплазии соединительной ткани [Текст] / И.В. Власова, Г.Ю. Калаева // Сборник тезисов III международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2012. – С. 54.
7. Состояние здоровья подростков и недифференцированная дисплазия соединительной ткани [Текст] / О.И. Хохлова, Г.Ю. Калаева, А.Х. Зайцева, И.М. Устьянцева // Вестник Кузбасского научного центра «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению». – Кемерово, 2012. – С. 163-165.
8. Показатели костного метаболизма у подростков [Текст] / О.И. Хохлова, Г.Ю. Калаева, И.М. Устьянцева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №. 9.– С. 78.
9. Особенности вегетативной нервной системы у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, Н.Д. Васильева, И.В. Власова // **Мать и Дитя в Кузбассе**. – 2013. – № 1. – С. 13-17 (0,581).
10. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании хронической патологии у подростков [Текст] / О.И. Хохлова, Г.Ю. Калаева // Сборник тезисов XVII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения». – Ленинск-Кузнецкий, 2013. – С. 295.
11. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.М. Устьянцева // Сборник тезисов VI съезда травматологов и ортопедов Армении с международным участием. – Ереван, 2014. – С. 206-207.
12. Состояние здоровья подростков допризывного возраста [Текст] / А.Х. Зайцева, О.И. Хохлова, Г.Ю. Калаева, И.В. Власова, М.Н. Вахрушева // **Российский педиатрический журнал**. – 2014. – № 1. – С.41-45 (0,523).
13. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / О.И. Хохлова, Г.Ю. Калаева, И.М. Устьянцева // **Физиология человека**. – 2014. – № 3. – С. 101-108 (0,930).

14. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2014. – Т. 59. – № 5. – С. 52-58 (0,813).
15. Особенности липидного обмена у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / О.И. Хохлова, Г.Ю. Калаева, И.М. Устьянцева // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2015. – №8, с.58.
16. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2016. – №2. – С. 35-44 (1,162).
17. Эпидемиологическая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков г. Ленинск-Кузнецкий [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев // *Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии"*. Москва, 2017. – С. 124.
18. Распространенность дисплазии соединительной ткани у подростков г. Ленинска-Кузнецкого [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев // *Сборник тезисов XX Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Интегративная медицина»*. – Ленинск-Кузнецкий, 2017. – С. 256.
19. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев, Ю.Г. Самойлова // **Педиатрическая фармакология**. – 2017. – № 5. – С. 379-386 (0,813).
20. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков: пат. 2641839 Рос. Федерация: МПК51 А61В 5/00 / И.А. Деев, **Г.Ю. Калаева**, О.И. Хохлова; заявители и патентообладатели: заявители и патентообладатели: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ГАУЗ КО ОКЦОЗШ. – № 2016121349/16, заявл. 30.05.2016г., опубл. 22.01.2018г. – Бюлл. № 3 – 2 с.
21. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев, Г.А. Михеенко // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2018. – № 2. – С. 41-48 (0,93).

#### СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	доверительный интервал
НДСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ОШ	отношение шансов
HAZ	Height-for-Age Z-score
PINP	(N-terminal propeptid of type I collagen), общий аминотерминальный пропептид проколлагена I-го типа
ROC-анализ	Receiver Operator Characteristic
SDS	Standard Deviation Score
$\beta$ -CrossLaps	( $\beta$ -isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I), карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа