

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Е.В. Тимофеев¹, Т.И. Белоусова², Е.В. Вютрих¹, Э.В. Земцовский¹, А.Ю. Ольховик³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³Лабораторная служба «Хеликс», Санкт-Петербург

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., и др. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 42–49. doi: 10.17816/PED8642-49

Поступила в редакцию: 04.10.2017

Принята к печати: 15.11.2017

Цель работы – исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и активности лабораторных маркеров костного метаболизма у юношей с дефицитом питания и марфаноидной внешностью (МВ). **Материалы и методы.** Обследовано 119 лиц мужского пола с пониженной массой тела в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст – $20,4 \pm 1,5$ года). Всем обследуемым были проведены антропометрическое, фенотипическое ЭхоКГ-исследование с целью выявления пролапса митрального клапана (ПМК), изучены маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин) и остеорезорбции (β -CrossLaps), а также выполнена остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (L1-L4). **Результаты.** Выявлено значительное снижение МПКТ у юношей с МВ по сравнению с контролем (Z-критерий $-1,23 \pm 0,73$ и $0,34 \pm 0,80$ STD соответственно, $p < 0,00001$). Значительное снижение МПКТ ($-1,5$ STD) обнаружено у трети лиц с МВ и не встречалось в контрольной группе ($p = 0,01$). При оценке МПКТ у юношей в зависимости от выраженности ПМК статистически достоверных различий получено не было. В то же время для юношей с ПМК в сочетании с признаками МВ характерны наиболее низкие значения МПКТ. При анализе лабораторных показателей обнаружено существенное повышение остеокальцина и щелочной фосфатазы в группе лиц с МВ, что свидетельствует об активности костеобразования у таких пациентов. Вместе с тем у лиц с МВ отмечается повышение уровня β -CrossLaps – маркера остеорезорбции. С повышением активности распада костной ткани ассоциированы такие костные признаки, как долихостеномелия, деформации грудной клетки и аранходактилия. **Заключение.** Костные признаки дизэмбриогенеза, которые используют в диагностике МВ, вносят вклад в нарушение формирования костной ткани у таких пациентов. Для них характерна активация синтеза и распада костной ткани, снижение МПКТ.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани; наследственные нарушения соединительной ткани; марфаноидная внешность; пролапс митрального клапана; костные признаки дизэмбриогенеза.

BONE MINERAL DENSITY AND BONE METABOLIC MARKERS IN LABORATORY IN MEN WITH MARFANOID HABITUS

© E.V. Timofeev¹, N.I. Belousova², E.V. Vutrikh¹, E.V. Zemtsovky¹, A.Yu. Olkhovik³

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²Almazov Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

³Research and Production Firm HELIX, Saint Petersburg, Russia

For citation: Timofeev EV, Belousova NI, Vutrikh EV, et al. Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):42-49. doi: 10.17816/PED8642-49

Received: 04.10.2017

Accepted: 15.11.2017

The aim of the research was the study of bone mineral density (BMD) and activity laboratory markers of bone metabolism in juniors with power shortages and marfanoid habitus (MH). **Materials and methods:** Twenty 119 males are underweight aged 18 to 25 years old (average age of 20.4 ± 1.5 years). All surveyed was conducted anthropometric, phenotypical, Echocardiography study to identify the mitral valve prolapse (MVP), laboratory examination of the bone forming token (Osteocalcin, alkaline phosphatase), and the dissolution of bone tissue (β -CrossLaps), Dual-energy X-ray densitometry (L1-L4). **Results:** Revealed a significant reduction in BMD females with MH as compared to control (Z-criterion -1.23 ± 0.73 and 0.34 ± 0.80 , STD, respectively,

$p < 0.00001$). BMD significant decrease (-1.5 STD) found a third of individuals with MH and not seen in the control group, $p = 0.01$. When assessing young BMD depending on the severity of MVP statistically reliable differences had been received. At the same time that boys with MVP in conjunction with signs MH is characterized by the lowest BMD values. In the analysis of laboratory parameters revealed a significant increase in Osteocalcin and alkaline phosphatase in the Group of persons with MH, indicating bone forming activity in these patients. At the same time, for people with MH is characterized by increasing the level of β -CrossLaps (marker of the dissolution of bone tissue). With the increased activity of the dissolution of bone tissue associated bone such signs as dolychostenomelia, deformations of thorax and arachnodaktylia. **Conclusion:** bone signs dysembriogenesis involved in the diagnostic algorithm MH, contributes to the abnormal formation of bone tissue in these patients. For them is characterized by activation synthesis and dissolution of bone tissue, reducing BMD.

Keywords: bone mineral density; heritable disorders of connective tissue; marfanoid habitus; mitral valve prolapse; signs of bone.

Раннее развитие остеопороза (ОП) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, поскольку частота его осложнений в последние десятилетия существенно возросла. Известно, что в число факторов, играющих важную роль в патогенезе ОП и связанных с ним переломов, входит формирование низкого пика костной массы в молодом возрасте. В связи с этим сенильный остеопороз рассматривается как педиатрическое заболевание, истоки которого лежат в детском возрасте, поскольку до 90 % генетически детерминированной костной массы накапливается в детском и пубертатном возрасте [1]. По этой причине в последние годы в России отмечается повышение интереса к проблеме ОП у детей и подростков.

Внедрение в практику современных методов обследования, в частности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (далее — денситометрия), дало возможность изучать процессы формирования костной массы у детей и юношей. Главными детерминантами пика костной массы являются генетические и средовые факторы (поступление кальция, витамина D и белков, адекватная физическая нагрузка, гормональный статус, морбидный фон, воздействие курения, наркотиков). Были выявлены корреляции между низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и пониженной массой тела. Тем самым была обоснована целесообразность включения в стандарты обследования лиц 15–20 лет с низким индексом массы тела (ИМТ) для денситометрического определения МПКТ [8].

Недостаточность питания является одной из ведущих причин ограничения годности к службе в армии [6, 17]. По данным районных военных комиссий, частота дефицита массы тела среди призывников составляет 25–30 % [13]. Среди лиц с пониженным питанием есть, видимо, достаточное число лиц, у которых снижение ИМТ обусловлено генетическими факторами, в частности мутациями генов фибриллина, ответственных за развитие синдрома Марфана (СМ) и других фибриллинопатий. Наиболее распространенным и изученным на-

следственным нарушением соединительной ткани (ННСТ), относящимся к группе фибриллинопатий, можно назвать марфаноидную внешность (МВ) [3]. Сегодня для распознавания МВ как фенотипа используется алгоритм, изложенный в Российских рекомендациях [9]. В 2017 г. нами уточнены критерии диагностики МВ с учетом специфичности отдельных костных признаков. К таким признакам были отнесены арахнодактилия (АРД), долихостеномелия (ДСМ), деформации грудной клетки (ДГК) и арковидное небо [5]. МВ как диспластический фенотип выявляется, по нашим данным, у 16 % юношей и 9 % девушек. Мы изучили кардиологические аспекты МВ как фенотипа [16]. Известно также, что для лиц с МВ характерны суправентрикулярные и желудочковые аритмии [14], вегетативная дисфункция [11, 12], кардиомиопатии, проявляющиеся снижением циркуферентной систолической деформации левого желудочка уже в молодом возрасте [7].

При СМ имеют место не только костные деформации, но и ОП и остеопения [18]. Установлено, что у лиц с СМ выявляются лабораторные признаки нарушения костеобразования и активации остеорезорбции. К лабораторным показателям, характеризующим процессы костеобразования, относят уровень сывороточных остеокальцина и щелочной фосфатазы (ЩФ). Остеокальцин — это белок неколлагенового происхождения, который синтезируется остеобластами и отражает их метаболическую активность. У лиц с синдромом Марфана отмечается повышение остеокальцина и ЩФ [10, 19].

Наиболее информативным маркером резорбции костной ткани считают β -CrossLaps — продукт деградации коллагена 1-го типа. Известно, что этот показатель повышен при СМ, что является свидетельством патологического увеличения резорбции костной ткани у таких пациентов. Фосфорно-кальциевый обмен регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), вырабатываемым паращитовидными железами. Уровень ПТГ повышается при гиперфосфатемии, что способствует усиленному поступле-

нию кальция в кровь. Это достигается несколькими путями: усилением всасывания кальция в кишечнике, повышением его абсорбции в почках, а также выходом из костной ткани. Согласно литературным данным у лиц с СМ отмечаются снижение ПТГ, гиперфосфатемия, уровень же кальция сыворотки не отличается от нормальных значений. Более подробные данные о связи наследственных нарушений соединительной ткани с ОП изложены в ранее опубликованном нами обзоре [2]. Между тем в группе лиц с МВ процессы регуляции костеобразования и МПКТ ранее не изучались. Остается неизученным также вопрос о том, какие из костных признаков (КП) дизэмбриогенеза наиболее тесно связаны с остеопенией.

Настоящее исследование предпринято с целью выявления взаимосвязи между состоянием МПКТ и отдельными КП, в том числе и с теми, которые используются для диагностики МВ.

ЗАДАЧИ

1. Оценить показатели остеоденситометрии у лиц мужского пола молодого возраста с марфаноидной внешностью.
2. Изучить минеральную плотность костной ткани у молодых мужчин с пролапсом митрального клапана.
3. Определить активность процессов костеобразования и костной резорбции у лиц с марфаноидной внешностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 119 лиц мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст — $20,4 \pm 1,5$ года) из числа обследованных в ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (Санкт-Петербург) с диагнозом «недостаточность питания» (средний ИМТ — $16,38 \pm 1,1$ кг/м²). Всем обследуемым были проведены антропометрическое и фенотипическое обследования, а также выполнено ЭхоКГ-исследо-

вание с целью выявления и уточнения степени пролабирования створок митрального клапана (ПМК). У 80 юношей определяли маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин), а также выполняли остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄). Результаты определения МПКТ пациентов сравнивали с референсной базой данных, которой снабжено программное обеспечение денситометра. Для оценки МПКТ у наших пациентов использовался Z-критерий, представляющий собой число стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста, пола, этнической принадлежности с учетом весоростовых показателей. Денситометрия проводилась на аппарате Lunar Prodigy (General Electrics, США) с программным обеспечением ENCORE-2007, version 6.80.002. 39 юношам с недостаточностью питания, прошедшим фенотипическое обследование, был определен уровень β -CrossLaps (исследование выполнено в лабораторной службе «Хеликс», Санкт-Петербург).

Диагностику МВ осуществляли согласно уточненному нами алгоритму [5]. О МВ говорили при выявлении не менее четырех КП при обязательном наличии арахнодактилии (выявление хотя бы одного из симптомов — симптомы большого пальца и запястья) и долихостеномелии (выполнение хотя бы одного из двух коэффициентов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

МПКТ сравнивали среди лиц с признаками МВ (17 человек) с контрольной группой (13 юношей) и лицами, имеющими четыре и более КП, не удовлетворяющих уточненным критериям МВ. Важно подчеркнуть, что все три группы не различались по значениям индекса массы тела: в группе МВ он составил $16,9 \pm 1,5$, в группе 4 КП — $17,2 \pm 1,3$, в контрольной группе — $17,4 \pm 1,8$ кг/м². Результаты сравнения МПКТ в названных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели минеральной плотности костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Показатели остеоденситометрии	Группа 1 МВ (n = 17)	Группа 2 4 КП (без МВ) (n = 20)	Группа 3 контроль (0–2 КП) (n = 13)	Достоверность различий
Среднее значение МПКТ в STD (Z-критерий)	-1,23 ± 0,73	-0,62 ± 0,76	0,34 ± 0,80	1–3 0,00001 1–2 0,01 2–3 0,001
МПКТ < -1,5 STD	6 — 35,3 %	3 — 15,0 %	0	1–3 0,01 ($\chi^2 = 5,74$)
МПКТ < -2,0 STD	3 — 17,6 %	1 — 5,0 %	0	1–3 0,11 ($\chi^2 = 2,55$)

Как видно из таблицы, у лиц 1-й и 2-й групп по сравнению с контролем имеет место достоверное снижение МПКТ. Наиболее низкие значения МПКТ выявлены у юношей с МВ, оцененной с учетом специфичности отдельных КП (уточненные критерии). При этом снижение МПКТ менее $-1,5$ STD встречается у трети лиц с МВ и не выявляется вовсе у лиц контрольной группы ($p = 0,01$). В два раза реже такое снижение выявлено у лиц с четырьмя КП. Значительное снижение МПКТ (менее $-2,0$ STD) выявлено у трех юношей с МВ и практически не встречалось в двух других группах. Важно еще раз отметить, что в группе лиц с четырьмя КП, не удовлетворяющими критериям диагностики МВ, значения МПКТ хотя и были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, однако выраженное снижение минеральной плотности выявлялось у таких пациентов существенно реже, нежели в группе МВ.

Далее была оценена МПКТ у молодых мужчин в зависимости от наличия пролабирования створок митрального клапана. Признаки ПМК выявлены у половины обследованных (40 человек), из них у 12 юношей определили первичный ПМК (прогиб створок митрального клапана в полость левого предсердия более 2 мм), а у 28 — вероятный ПМК (прогиб на 1–2 мм). При оценке МПКТ у юношей в зависимости от выраженности ПМК статистически достоверных различий получено не было: $-0,63 \pm 0,68$ STD в группе первичного

ПМК, $-0,96 \pm 0,87$ STD в группе вероятного ПМК, $-0,65 \pm 1,14$ STD у лиц без ПМК ($p > 0,05$).

Таким образом, без учета признаков марфаноидной внешности оценить особенности МПКТ у молодых мужчин с ПМК не удалось. В то же время, по нашему мнению, для оценки клинического значения ПМК необходимо учитывать не только степень пролабирования створок митрального клапана, но и сочетание ПМК с признаками МВ [4]. Для проверки этого предположения были сформированы две группы: в первую вошли юноши с любой степенью пролабирования, у которых была выявлена МВ (11 человек), контрольную составили 10 юношей с ПМК, имеющие не более двух КП (табл. 2).

Как видно из таблицы, при сочетании ПМК с признаками марфаноидной внешности по сравнению с изолированными формами ПМК выявляются существенно более низкие значения МПКТ. При этом треть юношей с сочетанием ПМК и МВ имеют значительное снижение МПКТ, в то время как среди молодых мужчин с изолированными формами ПМК снижение минеральной плотности костной ткани не выявлялось вовсе.

Для установления взаимосвязи между МВ и особенностями метаболизма костной ткани были исследованы лабораторные маркеры костеобразования и остеорезорбции. Результаты анализа этих показателей у юношей в зависимости от наличия признаков МВ представлены в таблице 3.

Таблица 2

Показатели минеральной плотности костной ткани у юношей с пролабированием створок митрального клапана в сочетании с марфаноидной внешностью

Показатель остеоденситометрии	ПМК + МВ ($n = 11$)	ПМК изол. (0–2 КП) ($n = 10$)	Достоверность различий
МПКТ в STD (Z-критерий)	$-1,26 \pm 0,69$	$-0,49 \pm 0,68$	0,01
МПКТ $< -1,5$ STD	4 — 36,4 %	0	0,03 ($\chi^2 = 4,49$)

Таблица 3

Лабораторные маркеры метаболизма костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	Марфаноидная внешность ($n = 35$)	Контроль (0–3 КП) ($n = 18$)	Достоверность различий
Остеокальцин, нг/мл	$11,15 \pm 7,55$	$6,72 \pm 1,34$	0,01
Остеокальцин > 14 нг/мл	6 — 17,1 %	0	0,06 ($\chi^2 = 3,48$)
Щелочная фосфатаза, ед/л	$107,14 \pm 51,95$	$79,0 \pm 18,59$	0,03
Щелочная фосфатаза > 150 ед/л	10 — 28,6 %	0	0,01 ($\chi^2 = 6,34$)
Общий белок	$71,38 \pm 3,96$	$71,91 \pm 3,33$	0,62
Тиреотропный гормон	$1,60 \pm 0,84$	$1,57 \pm 0,61$	0,89
Паратиреоидный гормон	$40,11 \pm 15,78$	$49,22 \pm 13,67$	0,04
Кальций	$2,58 \pm 0,11$	$2,55 \pm 0,06$	0,28
Фосфор	$1,38 \pm 0,14$	$1,35 \pm 0,13$	0,45

Как видно из таблицы выделение группы лиц с наиболее значимыми костными признаками позволяет обнаружить статистически достоверные различия в уровне основных маркеров метаболизма костной ткани. Так, у лиц с МВ оказался существенно выше уровень остеокальцина и щелочной фосфатазы, что свидетельствует об активации костеобразовании. Важным представляется и тот факт, что превышение пороговых значений этих показателей выявляется только у юношей с МВ. Значимых различий концентрации фосфора и кальция в сформированных группах установлено не было. В то же время уровень ПТГ оказался достоверно ниже у лиц основной группы, что свидетельствует о нарушении фосфорно-кальциевого обмена. Следует особо отметить, что ни у одного обследуемого с МВ уровень ПТГ не выходил за пределы возрастной нормы.

Для определения активности костной резорбции была определена концентрация в сыворотке крови β -CrossLaps у 39 юношей с недостаточностью питания. В основную группу вошли лица, удовлетворяющие критериям МВ. Контрольную группу составили юноши с единичными костными признаками (не более 3). Результаты представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы у юношей основной группы уровень сывороточного β -CrossLaps оказался недостоверно более высоким, нежели в группе контроля. Однако патологические значения (превышение более 0,584 нг/мл) были выявлены у 84 % лиц основной группы и лишь у трети обследованных группы контроля ($p = 0,002$). Таким образом, для юношей с большим количеством значимых костных признаков (марфаноидная внешность) характерна активация процессов остеорезорбции.

Далее обследованные были разделены на две группы в зависимости от уровня сывороточного β -CrossLaps. Основную группу составили 26 юношей с повышенным уровнем этого показателя, контрольную группу — 13 человек с нормальными значениями параметра. Была оценена распространенность костных признаков. Результаты представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы для юношей с повышенным уровнем маркера костной резорбции (β -CrossLaps) характерно более частое выявление значимых костных признаков дизэмбриогенеза — ДГК, симптома запястья и ДСМ, оцененных согласно рекомендациям РКО (выполнение по крайней мере одного коэффициента) [15]. При этом распространенность АД зависит от избранного

Таблица 4

Концентрация сывороточного β -CrossLaps у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	Марфаноидная внешность (n = 25)	Контроль (0–3 КП) (n = 14)	Достоверность различий
β -CrossLaps, нг/мл	0,84 ± 0,38	0,76 ± 0,45	0,55
β-CrossLaps > 0,584 нг/мл	21 — 84,0	5 — 35,7	0,002 ($\chi^2 = 9,42$)

Таблица 5

Встречаемость костных признаков дизэмбриогенеза у юношей с различным уровнем сывороточного β -CrossLaps

Показатель	Повышение β -CrossLaps > 0,584 нг/мл (n = 26)		Нормальное значение β -CrossLaps (n = 13)		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
Долихостеномелия	23	88,5	7	53,8	0,01 ($\chi^2 = 5,85$)
Деформации грудной клетки	21	80,8	7	53,8	0,07 ($\chi^2 = 3,10$)
Сколиотическая деформация позвоночника	20	76,9	8	61,5	0,32
Лицевые дизморфии	15	57,7	8	61,5	0,81
Синдром запястья	24	92,3	7	53,8	0,005 ($\chi^2 = 7,86$)
Синдром большого пальца	24	92,3	12	92,3	1,0
Арахнодактилия (один симптом)	25	96,5	12	92,3	0,61
Арахнодактилия (оба симптома)	23	88,5	7	53,8	0,01 ($\chi^2 = 5,85$)
Плоскостопие	12	46,2	6	46,2	1,0
Среднее количество КП	4,5 ± 1,2		3,7 ± 1,4		0,07
Марфаноидная внешность	21	80,8	4	30,8	0,002 ($\chi^2 = 9,42$)

диагностического порога. Так, хотя бы один признак (большого пальца или запястья) определялся в сформированных группах с одинаковой частотой, а оба признака АД были выявлены у 88,5 % юношей основной группы и лишь у половины контрольной ($p = 0,01$).

Важно отметить, что сколиотическая деформация позвоночника (СДП), плоскостопие и лицевые дизморфии выявлялись в обеих группах с одинаковой частотой, что еще раз подчеркивает их низкую специфичность в установлении ННСТ. Среднее количество КП в группе с повышенным уровнем β -CrossLaps почти на единицу больше, нежели в контроле ($4,5 \pm 1,2$ и $3,7 \pm 1,4$ соответственно, $p = 0,07$). МВ как диспластический фенотип определялся у подавляющего большинства юношей с повышенным уровнем β -CrossLaps.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более низких значениях минеральной плотности костной ткани у лиц с марфаноидной внешностью, оцененной согласно уточненному алгоритму [5]. Это подтверждается и более частым выявлением в группе молодых мужчин с МВ случаев значительного снижения МПКТ, что не встречается у лиц с единичными костными признаками. Между тем в группе четырех КП, из которой были исключены лица с МВ, значения МПКТ оказались статистически более низкими по сравнению с контрольной. Случаи значительного снижения МПКТ в этой группе определялись существенно реже, нежели у лиц с МВ.

Отсутствие различий в значениях ИМТ в группах МВ и контроля свидетельствует о том, что определяющим фактором в снижении МПКТ является не уровень питания, как это принято считать, а наличие костных признаков. Можно с уверенностью утверждать, что КП, избранные в качестве наиболее специфичных для диагностики МВ, ассоциированы со снижением МПКТ. Это симптомы АД, ДГК, арковидное небо, коэффициенты ДСМ. В то же время такие КП, как СДП, плоскостопие и лицевые дизморфии, не вносят, очевидно, вклада в значение МПКТ.

Было установлено, что определение МПКТ у лиц с ПМК без учета степени вовлечения костной системы не позволяет обнаружить достоверных различий с контрольной группой. Выраженность пролабирования также не влияет на частоту снижения МПКТ, поскольку она оказалась сопоставимой у лиц с первичным и вероятным ПМК и не различалась с контролем. Между тем для юношей с ПМК в сочетании с признаками марфаноидной внешности выявлены

наиболее низкие значения МПКТ. Значительное снижение МПКТ определяется более чем у трети лиц с сочетанием ПМК и МВ.

Были выявлены также существенные изменения биохимических показателей, характеризующих метаболизм костной ткани у лиц молодого возраста в зависимости от наличия признаков МВ. Таким юношам свойственны повышение уровня остеокальцина и щелочной фосфатазы — основных лабораторных маркеров образования костной ткани. Повышение костеобразования у таких пациентов сопровождается увеличением потребностей костной ткани в кальции. Обычно это реализуется через активацию ПТГ, способствующего повышению кальциевой реабсорбции в почечных канальцах и более активному всасыванию его в кишечнике. Между тем у лиц молодого возраста с МВ мы выявили достоверное снижение уровня ПТГ, что, по-видимому, и обуславливает снижение МПКТ у юношей с МВ. Вместе с тем различий в концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нами не обнаружено.

Исследования показали, что активация процессов костеобразования у лиц с МВ сочетается с повышением и обратных процессов — резорбции костной ткани. Об этом свидетельствует значимое повышение у таких юношей в сыворотке крови продуктов деградации коллагена — β -CrossLaps. В результате анализа встречаемости костных признаков у лиц в зависимости от уровня β -CrossLaps было установлено, что такие признаки, как ДСМ, АД и ДГК, достоверно чаще выявляются у лиц с повышенными значениями этого параметра. Марфаноидная внешность при использовании предлагаемого нами алгоритма определяется у лиц с повышенным β -CrossLaps в два с половиной раза чаще, нежели в группе с нормальными значениями этого показателя.

Полученные данные демонстрируют тесную связь между костными признаками дизэмбриогенеза и активностью метаболических процессов костной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Для юношей с марфаноидной внешностью, диагностированной с учетом специфичности костных признаков, характерно выраженное снижение минеральной плотности костной ткани. Со снижением минеральной плотности тесно связаны такие костные признаки, как арахнодактилия, долихостеномелия, деформации грудной клетки и арковидное небо.
2. У лиц с пролапсом митрального клапана наличие и степень остеопении связаны не с выраженно-

стью пролабирования створок, а с признаками марфаноидной внешности.

3. Для молодых мужчин с марфаноидной внешностью характерно повышение активности сывороточных маркеров костеобразования (щелочной фосфатазы, остеокальцина) и деградации костной ткани (β -CrossLaps) на фоне снижения уровня паратгормона, что, по-видимому, и обуславливает дефицит костной ткани у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). – СПб.: Ольга, 1998. [Avrunin AS. *Formation shifts for osteoporosis in the structure of the bone (bone organs, bone structure and its remodeling, the concept of the pathogenesis of osteoporosis, its diagnosis and treatment)*. Saint Petersburg: Olga; 1998. (In Russ.)]
2. Белоусова Т.И., Убелс М.А., Земцовский Э.В. Остеопороз и наследственные нарушения соединительной ткани у лиц молодого возраста // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5. – №3. – С. 145–151. [Belousova TI, Ubels MA, Zemtsovskiy EV. Osteoporosis and heritable connective tissue disorders in individuals of young age. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2013;5(3):145-151. (In Russ.)]
3. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №4. – С. 38–44. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Reeva SV, et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian journal of cardiology*. 2013;(4):38-44. (In Russ.)]
4. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика первичного пролапса митрального клапана // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №9. – С. 54–60. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Reeva SV. Systemic involvement of connective tissue and the heart as important characteristics of primary mitral valve prolapse. *Russian journal of cardiology*. 2014;(9):54-60. (In Russ.)]
5. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – №4. – С. 6–18. [Zemtsovskiy EV, Timofeev EV, Malev EG. Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable? *Pediatr*. 2017;8(4):6-18. (In Russ.)]
6. Куликов В.В., Русанов С.Н., Токарев В.Д., Столяров Г.Б. Психическое здоровье лиц призывного возраста // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328. – №2. – С. 8–12. [Kulikov VV, Rusanov SN, Tokarev VD, Stolyarov GB. Mental health of persons of military age. *Voennno-meditsinskii zhurnal*. 2007;328(2):8-12. (In Russ.)]
7. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – №4. – С. 96–101. [Luneva EB, Malev EG, Korshunova AL, et al. Manifestations of a cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus. *Pediatr*. 2016;7(4):96-101. (In Russ.)]
8. Малинин В.Л. Эпидемиологические аспекты остеопении у подростков и юношей Санкт-Петербурга // Травматология и ортопедия России. – 2006. – №2. – С. 192. [Malinin VL. Epidemiological aspects of osteopenia among adolescents and youths in St. Petersburg. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2006;(2):192. (In Russ.)]
9. Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №1. – С. 1–32. [Anikin VV, Arsent'ev VG, Arutyunov GP. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Russian journal of cardiology*. 2013;(1):1-32. (In Russ.)]
10. Новиков П.В., Недашковский О.В., Семячкина А.Н. Вторичные остеопатии у детей с наследственными болезнями соединительной ткани и способы их терапевтической коррекции // Южно-Российский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С. 24. [Novikov PV, Nedashkovskiy OV, Semyachkina AN. Secondary osteopathy in children with hereditary connective tissue diseases and ways of their therapeutic correction. *Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004;(2):24. (In Russ.)]
11. Реева С.В., Малев Э.Г., Панкова И.А., и др. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №1. – С. 23–27. [Reeva SV, Malev EG, Pankova IA, et al. Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus. *Russian journal of cardiology*. 2013;(1):23-27. (In Russ.)]
12. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В., и др. Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации

- на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №7. – С. 84–88. [Reeva SV, Malev EG, Timofeev EV, et al. Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse. *Russian journal of cardiology*. 2015;(7):84-88. (In Russ.)]
13. Савченко А.А., Савченко Л.М. Болезни одолевают: динамика структуры заболеваемости юношей Курской области за последние 10 лет // Образование и общество. – 2002. – №3. – С. 45–53. [Savchenko AA, Savchenko LM. Disease plague: Dynamics of the structure of morbidity under-Kursk area over the past 10 years. *Obrazovanie i obshchestvo*. 2002;(3):45-53. (In Russ.)]
14. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. [Timofeev EV. *Prevalence of the displastic syndromes and phenotypes and their interrelation with features of a warm rhythm at persons of young age*. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]
15. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности // Трансляционная медицина. – 2013. – №4. – С. 62–69. [Timofeev EV, Zaripov BI, Lobanov MY, et al. Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus. *Translational medicine*. 2013;(4):62-69. (In Russ.)]
16. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – №2. – С. 24–31. [Timofeev EV, Zaripov BI, Malev EG, Zemtsovskiy EV. A marfanoid habitus dyagnostics' algorithm and morfo-functional heart singularities relevant to this dysplastic phenotype. *Pediatr*. 2017;8(2):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8224-31.
17. Щепин О.П., Овчаров В.К. Пути решения проблем здравоохранения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2004. – №1. – С. 3–6. [Shchepin OP, Ovcharov VK. Solutions to health problems. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdoravookhraneniia i istorii meditsiny*. 2004;(1):3-6. (In Russ.)]
18. Peterson M, Schneider R, Davis JG, et al. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *Osteoporos Int*. 2003;14(7):559-563. doi: 10.1007/s00198-003-1433-0.
19. Gray JR, Bridges AB, Mole PA, et al. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgrad Med J*. 1993;69(811):373-5. doi: 10.1136/pgmj.69.811.373.

◆ Информация об авторах

Евгений Владимирович Тимофеев – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: darrieux@mail.ru.

Татьяна Игоревна Белоусова – канд. мед. наук, научный сотрудник, НИЛ соединительнотканых дисплазий сердца. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tat3625964@yandex.ru.

Елена Валентиновна Вютрих – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 273evv6456@mail.ru.

Эдуард Вениаминович Земцовский – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

Андрей Юрьевич Ольховик – специалист технологического отдела. Лабораторная служба «Хеликс», Санкт-Петербург. E-mail: Olhovik.A@spb.helix.ru.

◆ Information about the authors

Evgeny V. Timofeev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: darrieux@mail.ru.

Tatiana I. Belousova – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Heritable Disorders of Connective Tissue. Almazov Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tat3625964@yandex.ru.

Elena V. Vutrich – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 273evv6456@mail.ru.

Eduard V. Zemtsovsky – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

Andrey Yu. Olkhovik – Specialist of Technology Division. Research and production firm "Helix". Saint Petersburg, Russia. E-mail: Olhovik.A@spb.helix.ru.