

АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И МАРКЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПЕРТЕСА

© *И.Л. Лобов¹, А.В. Мальков², Н.И. Лобов²*

¹ ОБУЗ «Детская областная клиническая больница», Иваново;

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

Статья поступила в редакцию: 04.09.2017

Статья принята к печати: 25.04.2018

Введение. Причина болезни Пертеса до конца не выяснена. По нашему мнению, изучение физического развития, внешних и внутренних маркеров соединительнотканых дисплазий имеет большое значение для установления патогенеза заболевания.

Цель — провести анализ отклонений физического развития и соединительнотканной дисплазии у детей с болезнью Пертеса для раскрытия ее фенотипа.

Материал и методы. Были обследованы 52 пациента и 36 детей, составивших контрольную группу, в возрасте 4–17 лет. Мы оценили и сравнили их физическое и пропорциональное развитие при помощи центильных таблиц и индекса Вервека. Определили внешние и внутренние проявления дисплазии соединительной ткани в основных органах, системах и анатомо-топографических областях. Произвели сбор генеалогического анамнеза с составлением родословных 52 пробандов, включая клиническое обследование 136 родственников I и II степеней родства.

Результаты. Выявлено выраженное отклонение физического развития у 33 пациентов (63,5 %). У 27 больных (51,9 %) длина тела в возрасте 4–12 лет колебалась в пределах I–II коридоров (3–10 %) и была достоверно ниже по сравнению с группой контроля (V коридор) ($p < 0,5$), а у 6 детей (11,6 %) она была выше среднего (VII коридор) (75–90 %). Однако индекс Вервека у 34 (65,4 %) детей соответствовал 1,25–0,85 и отражал мезоморфию, а в остальных 18 случаях умеренную брахи- и долихоморфию. Первое место из патологии внешних органов и систем заняла скелетная аномалия — 36 (69,2 %) случаев, второе — дермальная — 23 (44,2 %) случая, третье — органы зрения — 9 (17,3 %) случаев, а из внутренних (висцеральных) нарушений на первом месте были сердечно-сосудистые заболевания — 17 (32,7 %) случаев, на втором — хирургическая и урологическая патология — 7 (13,5 %) случаев, на третьем — нарушения пищеварительной системы — 5 (9,6 %) случаев. Основным способом наследования болезни был спорадический — 48 случаев (92,3 %).

Заключение. Фенотип болезни Пертеса относится к коллагенопатиям недифференцированной формы.

Ключевые слова: дети; болезни тазобедренного сустава; болезнь Пертеса; физическое развитие; стигмы дизэмбриогенеза соединительной ткани; способ наследования.

ANALYSIS OF THE PHYSICAL GROWTH AND MARKERS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PATIENTS WITH PERTHES DISEASE

© *I.L. Lobov¹, A.V. Malkov², N.I. Lobov²*

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Ivanovo, Russia;

² Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2018;6(2):12-21

Received: 04.09.2017

Accepted: 25.04.2018

Introduction. The pathogenesis of Perthes disease is not fully understood and requires a greater understanding of the physical development, external and internal markers of connective tissue dysplasia.

Objective. To analyze the deviations in physical development and connective tissue dysplasia in children with Perthes disease to determine its phenotypes.

Materials and methods. We examined 52 patients and 36 children (control group) aged of 4–17 years. We estimated and compared their physical and proportional growth by using centile charts and Vervec's index and defined external and internal manifestations of connective tissue dysplasia in major organs, systems, and topographic regions. Complete genealogical histories were taken by with examining the genealogies of 52 probands, including clinical examination of 136 first and second degree relatives.

Results. Deviations in physical growth were observed in 33 patients (63.5%). The body height of 27 (51.9%) patients aged 4–17 years ranged from 1–2 lines (3–10%) and was significantly lower than that of the control group within 5 lines ($p < 0.5$). Six (11.6%) children had body lengths higher than the average 7th line (75–90%). Vervec's index in 34 (65.4%) children ranged from 1.25–0.85 and represented mesomorphy, moderate brachy, or dolichomorpha. The primary pathology of external organs and systems was skeletal anomalies in 36 (69.2%) children, followed by dermal in 23 (44.2%) and organs of vision in 9 (17.3%). Among visceral disorders, the primary pathology was cardiovascular diseases in 17 (32,7%) children followed by surgical and urological pathologies in 7 (13.5%) and digestive system disorders in 5 (9.6%). Disease inheritance was sporadical in 48 (92.3%) children.

Conclusion. The Perthes disease phenotype was related to the undifferentiated form of collagenopathies.

Keywords: children; hip joint diseases; Perthes disease; physical growth; stigmas of dysembryogenesis; types of inheritance.

Введение

Этиопатогенез болезни Пертеса до сих пор до конца не изучен. Отраднo, что за последнее десятилетие встречается все больше научных исследований, посвященных патогенезу болезни Пертеса, так как ключ к успеху адекватного лечения столь сложной ортопедической патологии лежит именно в раскрытии механизма остеонекроза. Одни авторы считают, что нарушение (задержка) энхондрального окостенения на фоне конституциональной предрасположенности (отставание в росте) приводит к снижению механической прочности головки бедренной кости у пациентов с болезнью Пертеса [1–4]. Она связана с неправильной дифференцировкой костной ткани контролирующим геном *COL2A1*. Его первичная мутация запускает целый каскад патологических реакций, вызывающих нарушение коллагенообразования в виде внутритканевых аномалий (маркеры дисплазии соединительной ткани) в различных органах, системах и анатомо-топографических областях индивидуума [5–7]. Остеонекроз возникает за счет наруше-

ния межклеточного взаимодействия (osteoblast (osteocyte) — osteoclast) в сторону активизации остеокластов [8]. Другие говорят, что он происходит на фоне сосудистой патологии у мальчиков с гиперстеничной конституцией в период активного роста. Недостаток кровотока приводит к ишемическому инфаркту пораженного эпифиза бедренной кости [9–11]. Еще один из возможных сценариев развития остеонекроза — это врожденное недоразвитие спинного мозга в поясничном отделе (миелодисплазия). Нарушение иннервации тазобедренного сустава (ТБС) изменяет калибр и число сосудов, вследствие чего кровотоков в тканях ТБС хронически понижен и ткани испытывают дефицит питания [12, 13]. Во II стадии болезни Пертеса происходит уменьшение размера проксимального эпифиза бедренной кости, в III — он частично или полностью (тотально) подвергается резорбции. В IV стадии проксимальный эпифиз восстанавливается, но не полностью. При этом формируются многоплоскостные деформации проксимального отдела бедренной кости (рис. 1, 2).



Рис. 1. Рентгенограмма тазобедренного сустава в передне-задней проекции пациента Т., 4 года. Диагноз: «Болезнь Пертеса справа, II стадия», при поступлении Catterall II



Рис. 2. Рентгенограмма тазобедренного сустава в передне-задней проекции пациента Т., 5 лет. Диагноз: «Болезнь Пертеса справа, III стадия. Тотальное поражение проксимального эпифиза правой бедренной кости»

Длительность заболевания составляет 3–5 лет с переходом в коксартроз. В доступной литературе крайне редко встречаются работы, посвященные оценке отклонений в физическом развитии и систематизации маркеров внешних и внутренних проявлений дисплазии соединительной ткани у детей с болезнью Пертеса. Поэтому целью исследования было проанализировать отклонения физического развития и соединительнотканной дисплазии у детей с болезнью Пертеса для раскрытия ее фенотипа.

Материал и методы

Обследовано 52 пациента в возрасте 4–17 лет, которые проходили лечение в отделении детской ортопедии 2005–2016 гг. В начале исследования мы получили добровольное согласие родителей детей и подростков, не достигших 15 лет, а также совершеннолетних пациентов с данным заболеванием на участие в исследовании и обработку их персональных данных. Мальчиков было 43 (82,7 %), а девочек — 9 (17,3 %). Поражение правого тазобедренного сустава (ТБС) составило 26 случаев (50 %), левого — 24 случая (48,1 %), а двух ТБС — 1 случай (1,9 %). Антропометрию у пациентов с болезнью Пертеса осуществляли ежегодно до достижения ими 17 лет. Длину тела измеряли в сантиметрах при помощи ростомера, массу — в килограммах, используя напольные весы, а окружность груди — в сантиметрах при спокойном дыхании в положении стоя с опущенными руками. Измерительную ленту проводили сзади под нижними углами лопаток. Отклонения в физическом развитии пациентов с болезнью Пертеса оценивали при помощи центильных таблиц с определением их коридора или интервала. При этом физическое развитие считалось средним или нормальным, если табличные значения колебались в пределах IV–VI коридоров (25–75 % интервал). Значения, входящие в III коридор (10–25 % интервал), указывали на уровень развития ниже среднего, значения VII коридора (75–90 % интервал) — выше среднего, а показатели I–II коридоров (3–10 % интервал) или VIII коридора (< 75–90 % интервал) указывали на выраженные отклонения в физическом развитии с риском развития висцеральных нарушений.

Пропорциональное или гармоничное развитие индивидуума рассчитывали посредством индекса Вервека (ИВ):

$$\text{ИВ} = \frac{\text{Длина тела, см}}{2 \cdot \text{масса тела, кг} + \text{окружность груди, см}}$$

Величина индекса свыше 1,35 свидетельствует о выраженном вытягивании (долихоморфии), величина в интервале 1,35–1,25 — об умеренном преобладании роста в длину, интервал 1,25–0,85 отражает гармоничное (мезоморфия) развитие, величина индекса в пределах 0,85–0,75 свидетельствует об умеренной брахиморфии, а ниже 0,75 — о выраженной брахиморфии (то есть преимущественно о поперечном росте). Универсальность ИВ заключается в том, что его значения не зависят от возраста. Полученные данные сравнивали с показателями группы контроля, состоящей из 36 здоровых детей 4–17 лет. Об особенностях проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) судили по накоплению внешних и внутренних фенотипических признаков у 36 пациентов в костно-мышечной, дермальной, офтальмологической, пищеварительной, мочеполовой и сердечно-сосудистой системах (ССС), включая малые аномалии развития (МАР) в различных анатомо-топографических областях. Наличие их в количестве шести и более считали наиболее достоверным. Костно-мышечная патология: позвоночный столб, нижние конечности, гипермобильность суставов (ГМС), а также грудная клетка. Позвоночный столб: увеличение или уменьшение его физиологических изгибов (гиперкифоз и лордоз, плоская спина), сколиоз, крыловидные лопатки, *spina bifida*. Увеличение расстояния от задней поверхности туловища до углов лопаток свыше 3 см расценивали как крыловидные лопатки. Плоская спина — уменьшение физиологического кифоза или поясничного лордоза. Для определения величины и степени сколиоза, гиперкифоза, лордоза и плоской спины использовали рентгенологическое обследование в стандартных укладках по классификациям Фергюссона и Кобба, измеряя деформацию в градусах. Рентгенологически I степень сколиоза соответствовала 0–10°; II степень — 11–25°; III степень — 26–40°; IV степень — свыше 40°; I степень гиперкифоза и лордоза — 31–40°; II степень — 41–50°; III степень — 51–70°. I степень плоской спины считали 19–10° и II степенью — 9–0°. Об отсутствии сращения между дужками L₄-позвонка (*spina bifida*) судили по увеличению ширины рентгенологической щели между ними свыше 2 мм. Сращение поперечных отростков L₄-позвонка с боковыми массами крестца определяли по отсутствию рентгенологической щели. О патологии нижних конечностей свидетельствовали варусная или вальгусная деформация и патология стоп. Величину деформаций нижних конечностей оценивали ангулометрически. Об изменении среднего свода стоп судили по подометрическому индексу, который представлял

собой отношение высоты стопы к ее длине, выраженное в процентах. Индекс нормального свода стопы колебался в пределах 31–29 %, его снижение до 29–25 % указывает на плоскостопие I степени, ниже 25 % — на плоскостопие II–III степеней. Вальгусное отклонение тела пяточной кости оценивали ангулометрически по изменению угла линий, соединяющих середину голени в верхней ее трети с вершиной апофиза пяточной кости. Его нормальное физиологическое отклонение у детей в возрасте 3 лет составляет 6,4°, 6 лет — 4,5° по классификации М. Пфайффера [14]. О формировании плоско-вальгусной деформации стоп I степени судили по уменьшению подометрического индекса до 25 % и увеличению угла отклонения тела пяточной кости от средней линии свыше 7–5°. К внешним проявлениям вовлечения мышечной системы отнесены пупочные, паховые грыжи и снижение мышечного тонуса в мышцах туловища и нижних конечностях. Для выявления ГМС измеряли объем пассивных движений в крупных и мелких суставах конечностей в градусах с оценкой по 9-балльной системе Бейтона [7]: 1) пассивное переразгибание мизинца на угол, превышающий 90°; 2) пассивное приведение большого пальца кисти к предплечью; 3) гиперэкстензию в локтевом суставе на угол, превышающий 10°; 4) переразгибание в коленном суставе более 10°; 5) наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони должны коснуться пола. За выполнение каждого отдельного диагностического теста давался 1 балл, а максимальная сумма равнялась 9 баллам. Выраженность ГМС определяли по следующим показателям: 0–2 балла — ее отсутствие; 3–4 — легкая степень; 5–8 — выраженная; 9 — генерализованная. Деформация грудной клетки была представлена двумя вариантами: воронкообразной и килевидной. Степень воронкообразной деформации определяли клинически по увеличению расстояния между вершиной ее впавшей части и истинным расположением грудины в сантиметрах. При I степени расстояние между ними не превышало 2 см; при II степени глубина была не более 4 см; при III степени — свыше 4 см. Килевидную деформацию грудной клетки оценивали рентгенологически по классификации Баирова – Фокина. Об аномалиях кожных покровов судили по наличию дополнительных множественных образований (невусов и пигментных пятен), которые оценивали визуально, а келоидные рубцы, кожные узелки и гиперрастяжимость кожи на 2–3 см выше ее поверхности в области ключиц — пальпаторно. Неправильную форму черепа, короткую шею относили к краниоцефальной деформации.

МАР кистей рук включали в себя короткие мизинцы с их девиацией в локтевую сторону более чем на 5° и диспропорцию размеров пальцев кисти, когда четвертый палец меньше второго на 3 мм. Отклонение V лучей кистей рук оценивали при помощи кистевого транспортира, а диспропорцию размеров лучей кисти — штангенциркуля, отмечая расстояние от головки пястной кости до бугристости ногтевой фаланги в миллиметрах. МАР стоп: сандалевидная щель — увеличение расстояния первого межпальцевого промежутка стопы свыше 5 мм. К аномалиям полости рта относили «готическое небо», нарушение роста зубов, рост зубов вне зубного ряда, аномалию прикуса. Аномалии ЛОР-органов включали искривление носовой перегородки, дефекты ушных раковин и частые носовые кровотечения. Эпикант свидетельствовал об аномалиях параорбитальной области. Для выявления внешних маркеров ДСТ у пациентов использовали специальную карту, в которой фиксировали обнаруженные фенотипические аномалии. Об особенностях висцеральных проявлений ДСТ у пациентов с урологической, хирургической, пищеварительной и офтальмопатологией, а также ССС судили из листа заключительных (уточненных) диагнозов индивидуальной карты амбулаторного пациента. Урологическая патология была представлена варикоцеле и фимозом, хирургическая — пупочными и паховыми грыжами, пищеварительная — функциональными расстройствами толстого отдела кишечника. Офтальмопатология включала миопию, нарушения рефракции, деструкцию стекловидного тела, голубые склеры, ангиопатию сетчатки. Стигмы кардиогенеза (МАРС) оценивали при помощи аппаратных методов: электрокардиографии, эхокардиографии. Для определения способа наследования болезни Пертеса был собран генеалогический анамнез с составлением родословных 52 пробандов, включая клиническое обследование 136 родственников I и II степеней родства.

Результаты и их обсуждение

Анализируя полученные результаты физического развития пациентов с болезнью Пертеса, мы установили, что выраженное отклонение длины тела у 27 больных в возрасте 4–12 лет (21 мальчик и 6 девочек) составляло 51,9 %. Значения длины тела колебались в пределах I–II коридоров и были достоверно ниже по сравнению с группой контроля у 25 детей (69,4 %) того же возраста, что соответствовало V коридору ($p < 0,5$) (рис. 3).

Тогда как в 13–15 лет у детей с болезнью Пертеса отмечено увеличение длины тела до по-



Рис. 3. Антропометрическое исследование: пациент Г, 6 лет, диагноз: «Болезнь Пертеса слева, II стадия»; длина тела — 106 см (соответствует I коридору)

казателей, соответствующих III коридору, но с сохранением достоверной разницы с показателями контрольной группы ($p < 0,01$), и только к 16–17 годам длина тела достигала своего максимума, то есть значений IV коридора (рис. 4).

При оценке длины тела у 19 пациентов с болезнью Пертеса (36,5 %) было установлено, что она достоверно не отличалась от идентичных показателей группы контроля, а у 6 больных (11,6 %) была увеличена до значений VII коридора. Масса тела у 27 пациентов с очень низким ростом до 8 лет соответствовала значениям III коридора и была достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,01$), но ИВ колебался в интервале 0,85–1,25, что отражало мезоморфию. Начиная с возраста 9–13 лет масса тела увеличилась до значений IV–V коридоров, но развитие детей оставалось также гармоничным и пропорциональным. Одна-

ко по достижении возраста 15–17 лет у 15 (55,5 %) пациентов лиц мужского пола масса тела соответствовала значениям VI–VII коридоров и была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), а величина ИВ равнялась 0,85–0,75, что отражало умеренную брахиморфию. У 19 пациентов с нормальным показателем длины тела констатировали, что масса их тела соответствовала нормальным показателям вне зависимости от возраста. Поэтому их физическое развитие расценено как среднее. У 6 детей с длиной тела выше среднего в возрасте 4–8 лет отмечено увеличение массы тела до значений VII коридора, что было достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,01$), и их физическое развитие было выше среднего. Однако ИВ колебался в интервале 0,85–1,25 и отражал гармоничное развитие. Тогда как к возрастному промежутку 13–15 лет масса тела в трех случаях соответствовала значениям IV коридора, а величина ИВ равнялась 1,25–1,35, что свидетельствовало об умеренном преобладании роста в длину (долихоморфии).

Частота встречаемости внешних фенотипических маркеров ДСТ у пациентов с разным физическим развитием была неодинакова. В дебюте заболевания у всех 20 обследованных (38,4 %) детей 4–8 лет с низкорослостью (15 мальчиков и 5 девочек) достоверно преобладали скелетные аномалии. Из патологии позвоночного столба были выявлены грудной кифоз I степени (6 пациентов), крыловидные лопатки (6 пациентов) и плоская спина (2 пациента). У 6 пациентов подометрический индекс был уменьшен до 29–25 %, а у 4 детей вальгусное отклонение задних отделов стоп — до 5°. ГМС была выявлена у 8 детей с общей суммой у каждого обследованного 3–5 баллов, что означало легкую степень гипермобильности. Она регистрировалась в основном у мальчиков в период их роста. Дермальная патология занимала второе место — 16 случаев (30,8 %), в том чис-

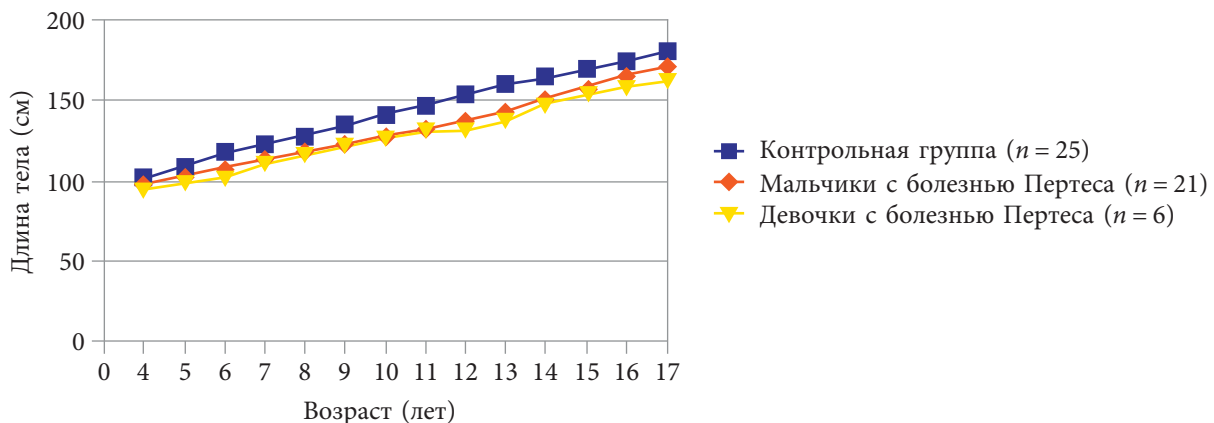


Рис. 4. Сравнительные показатели длины тела у мальчиков и девочек с болезнью Пертеса и группой контроля

ле пигментные пятна отмечены у 10 пациентов, а гиперрастяжимость кожи — у 6. Офтальмопатология была на третьем месте: зарегистрированы 2 случая (3,8 %) миопии. Изучая распространенность возрастных и половых особенностей формирования внешних фенотипических признаков ДСТ в этом возрасте, мы пришли к заключению, что их накопление обусловлено физиологической незрелостью коллагенообразования и гипотонией мышц туловища и стоп. Несмотря на увеличение оссификации в разных частях скелета и созревание соединительнотканых структур у 14 мальчиков с болезнью Пертеса в возрасте 9–12 лет происходил переход скелетных аномалий в более грубые формы: сколиоз I степени — 6 (18,7 %); неправильная форма черепа — 5 (9,6 %), плосковальгусная деформация стоп I степени — 3 случая (5,8 %). Дермальные изменения были дополнены узловатой эритемой у одного пациента. Офтальмопатология увеличилась (нарушение рефракции, деструкция стекловидного тела, ангиопатия сетчатки) — 6 случаев (11,5 %). Таким образом, в препубертатном периоде происходит трансформация ДСТ в другие органы-мишени, в основном позвоночный столб, кости черепа и глаза. В возрасте 13–17 лет процесс стабилизации соединительной ткани считается завершенным, однако у 15 (28,8 %) лиц мужского пола выявлена различная скелетная патология: варусная деформация нижних конечностей — 8 подростков (15,4 %); статический сколиоз I степени за счет укорочения пораженной нижней конечности — 6 случаев (11,5 %); гиперкифоз I степени — 1 пациент (1,9 %). Дермальная и офтальмопатология статически не изменилась. МАР были представлены короткой шеей — 5 (9,6 %); гипертелоризмом глаз — 5 (9,6 %); сандалевидной щелью — 3 (5,8 %); аномалией прикуса — 2 (3,8 %); рецидивирующими носовыми кровотечениями — 2 (3,8 %); повышенной кровоточивостью — 2 (3,8 %); готическим небом — 1 (1,9 %); эпикантом — 1 (1,9 %); ростом зубов вне зубного ряда — 1 (1,9 %).

У 10 обследованных мальчиков в возрасте 4–8 лет (19,2 %) с нормальным физическим развитием достоверно преобладала скелетная патология пояснично-крестцового отдела позвоночного столба (ПКОП). Чаще всего встречались плоская спина I степени — 6 случаев, *spina bifida* L_v-позвонка — 4 случая. Новой патологии со стороны кожных покровов и глаз не обнаружено. В возрасте 9–12 лет у 6 детей отмечено прогрессирование плоской спины до II степени. Ее формирование и прогрессирование, по нашему мнению, связано с мышечной гипотонией ПКОП. В возрасте 13–17 лет у 6 пациентов выявлены сколиоз

поясничного отдела I степени и сакрализация — 4 случая. Наличие в этом возрасте *spina bifida* и сакрализации является достоверным маркером дисплазии ПКОП. МАР были представлены множественными родинками — 10 (19,2 %); нарушением роста зубов — 5 (9,6 %); дефектами ушных раковин — 5 (9,6 %). У 6 обследованных (4 девочки и 2 мальчика) с физическим развитием выше среднего в возрасте 4–8 лет преобладала скелетная патология: ГМС 3–5 баллов и S-образный сколиоз I степени. В возрасте 9–12 лет у всех девочек выявлена вальгусная деформация нижних конечностей, а в возрасте 13–17 лет скелетная патология у них проявлялась более грубыми деформациями — S-образным сколиозом II степени и воронкообразной деформацией грудной клетки I степени (4 случая), а у одного молодого человека был отмечен манубриокостальный тип килевидной деформации. Общая сумма ГМС равнялась 5–8 баллам, что соответствовало выраженной степени. Из дермальной патологии чаще всего визуализировались келоидные рубцы после ожогов и оперативных вмешательств — 5 (9,6 %); тонкая кожа — 2 (3,8 %) случая. Офтальмопатология была обнаружена в 1 (1,9 %) случае в виде голубых склер. МАР были представлены девиацией мизинцев — 6 (11,5 %) и диспропорцией роста II пальца — 6 (11,5 %). По результатам обследования детей с болезнью Пертеса дошкольного и младшего школьного возраста можно заключить, что этот возраст необходимо выделять как критический период прогрессирования дисплазии соединительной ткани.

При анализе сопутствующих заболеваний у 29 (55,8 %) пациентов с болезнью Пертеса обнаружена различная висцеральная патология диспластической природы. Она была также несхожа у детей с разным физическим развитием. Первое место у 17 (32,7 %) больных занимали стигмы кардиогенеза. Электрокардиографически у 11 детей (21,1 %) с низкорослостью в возрасте 4–8 лет зарегистрированы изменение биоэлектрической активности миокарда, снижение процессов реполяризации желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия. Эхографически у 8 детей этого же возраста обнаружены МАРС в предсердии, межжелудочковой перегородке и аорте. Однако они не вызывали выраженных кардиогемодинамических нарушений. У пациентов в возрасте 9–12 лет отмечено достоверное уменьшение их частоты. Это связано с совершенствованием дифференцировки соединительнотканых структур сердца и сосудов. В возрасте 13–17 лет новых аномалий не обнаружено. Аппаратная диагностика ССС у 10 детей и подростков

Таблица 1

Частотный анализ маркеров дисплазии соединительной ткани у детей с болезнью Пертеса

Пациенты с низкорослостью <i>n</i> = 20	Пациенты со средним физическим развитием <i>n</i> = 19	Пациенты с высоким ростом <i>n</i> = 6
Сколиоз I ст.; неправильная форма черепа; плоско-вальгусная деформация стоп I ст.; варусная деформация нижних конечностей <i>n</i> = 20	Плоская спина II ст.; поясничный сколиоз I ст.; <i>spina bifida</i> и сакрализация ПКОП — 10	Сколиоз I–II ст.; ГМС; вальгусная деформация нижних конечностей; деформация грудной клетки <i>n</i> = 6
Гиперрастяжимость кожи; пигментные пятна <i>n</i> = 16	Паховые и пупочные грыжи; фимоз <i>n</i> = 5	Стигмы кардиогенеза (МАРС) <i>n</i> = 6
Нарушение рефракции; деструкция стекловидного тела; миопия <i>n</i> = 7	Функциональные нарушения толстого отдела кишечника <i>n</i> = 5	Кожные покровы: келоидные рубцы; тонкая кожа <i>n</i> = 6
МАР: короткая шея; гипертелоризм глаз <i>n</i> = 5; МАРС <i>n</i> = 8	МАР: множественные родинки <i>n</i> = 10; нарушение роста зубов — 5, дефекты ушных раковин — 5	МАР: девиация мизинцев; диспропорция роста II пальца кисти <i>n</i> = 6

Примечание: ПКОП — пояснично-крестцовый отдел позвоночного столба; МАР — малые аномалии развития; ГМС — гипермобильность суставов.

с нормальным физическим развитием не выявила достоверного накопления стигм кардиогенеза. У 6 пациентов с физическим развитием выше среднего в возрасте 4–8 лет МАРС встречались в трикуспидальном, митральном клапанах и аорте. В возрасте 9–12 и 13–17 лет их количество не уменьшилось, что свидетельствовало об усилении диспастических процессов в ССС. Второе место занимала хирургическая и урологическая патология — 7 (13,5 %) случаев. У детей и подростков с низкорослостью она не зарегистрирована. У 5 детей с нормальным физическим развитием в возрасте 4–8 лет выполнены оперативные вмешательства по иссечению грыж и крайней плоти. Хирургической и урологической патологии у детей с физическим развитием выше среднего до 13 лет не обнаружено. Тогда как двум подросткам в возрасте 14 лет выполнено оперативное лечение по методике Иванисевича. На третьем месте располагались нарушения пищеварительной системы — 5 (9,6 %) случаев. У пациентов с отклонением физического развития патологии со стороны желудочно-кишечного тракта не выявлено. Тогда как 5 подростков с нормальным физическим развитием в возрасте 13–17 лет состояли на учете у гастроэнтеролога по поводу функционального нарушения толстого отдела кишечника. Во время сбора анамнеза было выявлено, что восемь пациентов с низкорослостью до одного года состояли на учете у ортопеда с диагнозом «дисплазия ТБС».

Всем им проведено консервативное лечение с хорошим клинико-рентгенологическим результатом. Ретроспективно обратили внимание, что во всех случаях недоразвитое ядро окостенения головки бедра всегда совпадало с будущим поражением того же ТБС. Одна пациентка до установления болезни Пертеса состояла на учете у врача-генетика с синдромом Шерешевского – Тернера (мозаичная форма). Таким образом, совокупность достоверного отклонения физического развития, внешних и внутренних фенотипических маркеров ДСТ дает право отнести болезнь Пертеса к неклассифицируемому фенотипу или недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Наиболее достоверные внешние и внутренние маркеры дисплазии в зависимости от физического развития пациента зафиксированы в табл. 1.

Как видно из табл. 1, частота встречаемости и количество маркеров ДСТ и МАР отличались у пациентов с разным физическим развитием.

Анализируя способ наследования у пациентов с болезнью Пертеса по составленным родословным, нам удалось выяснить, что чаще всего он был спорадическим — 48 (92,3 %) случаев и только в 4 (7,7 %) — доминантным. Кроме того, у всех 27 детей с низким ростом прослеживается формирование семейно-генетической низкорослости по линии матери, и, наоборот, у 6 больных с высоким ростом отмечена семейно-генетическая



Рис. 5. Семейно-генетическая низкорослость у детей с болезнью Пертеса по линии матери: *а* — рост дочери Т., 11 лет, — 112 см (3 % интервал, I коридор); *б* — рост матери Т. Е., 36 лет, — 157 см (10 % интервал, II коридор); *в* — рост умершей бабушки М. С., 67 лет, — 154 см (10 % интервал, II коридор)

высокорослость также по материнской линии (рис. 5, *а*, *б*).

Обследование 76 родственников I и II степеней родства детей с болезнью Пертеса показало достоверное увеличение количества заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА): деформирующий остеоартроз — 21 (27,6 %), остеохондроз — 15 (19,7 %), артралгии неясной этиологии крупных суставов в детском и подростковом возрасте — 13 (17,1 %), врожденный вывих бедра — 3 случая (3,9 %). Их накопление в семейной популяции служит основным доказательством формирования скелетных аномалий у пробандов.

При обсуждении полученных результатов мы пришли к выводу, что главным олицетворением здоровья ребенка является его физическое развитие. С одной стороны, оно непрерывно и динамично, а с другой — на каждом возрастном этапе развития оно тесно связано с генетическим потенциалом его родителей. Выраженные отклонения в физическом развитии (I–II и VIII коридоры) говорят о морфологических нарушениях в различных органах и системах пациента, в том числе и в опорно-двигательном аппарате. Клинически они проявляются в накоплении маркеров дисплазии соединительной ткани и MAP [5–7]. Основные виды соединительной ткани (хрящевая, костная, кровеносная и лимфоидная ткань, а также их гладкая мускулатура) происходят из среднего зародышевого листка — мезодермы,

поэтому их строение одинаковое. Дифференцировка тканей очень сложна, контролируется множественными генами, в том числе *COL2A1*, и заканчивается по окончании костного созревания. Основной структурной единицей всех основных видов соединительной ткани является коллаген, он принимает участие в онто- и органогенезе, а также в агрегации тромбоцитов. Его главная функция — поддерживающая [9]. Созревание и формирование основных видов соединительной ткани у пациентов с болезнью Пертеса зависят от семейно-генетических особенностей. У пациентов с семейно-генетической низкорослостью главным наследственно обусловленным фактором коллагенопатии служит нарушение энхондрального окостенения, а приобретенным — физиологическое удлинение нижних конечностей в возрасте 3–7 и 10–13 лет [1–4, 8]. Гемодинамические и реологические нарушения у них вторичны из-за прогрессирования асептического воспаления [10]. Тогда как, по мнению ряда авторов, у больных с высоким ростом главным врожденным фактором является гипо- и аплазия медиальной и/или латеральной огибающих шейки бедра артерий пораженного ТБС [6, 9–11]. Производящими факторами являются повышенная физическая активность ребенка во время спортивных нагрузок с реализацией в ишемический инсульт в верхнелатеральной части пораженной головки бедренной кости. У детей с нормальным физическим развитием лидирующим наследственно обусловленным факто-

ром следует признать миелодисплазию [12]. Она провоцирует нарушение иннервации (изменение сосудистого тонуса) артерий и вен, окружающих ТБС. Приобретенными факторами являются воспаление синовиальной оболочки пораженного ТБС после перенесенных острых респираторных заболеваний, обострение хронической инфекции носоглотки, а также незначительная по силе травма.

Заключение

Таким образом, отклонение физического развития у пациентов с болезнью Пертеса в сочетании с накоплением внешних и внутренних фенотипических признаков ДСТ в различных органах, системах и анатомо-топографических областях дает право говорить о формировании у них полиорганной недифференцированной коллаgenoпатии. Недостаточность коллаgenoобразования у пациентов с низким физическим развитием приводит к уменьшению механической прочности костных структур и формированию очага остео-некроза. Врожденная несостоятельность синтеза коллагена в интима медиальной или латеральной огибающих артерий бедра у больных с физическим развитием выше среднего обуславливает развитие их стенозирования. Тогда как у детей со средним физическим развитием существенные нарушения развития спинного мозга приводят к хроническому понижению гемодинамики и изменению реологических свойств крови с реализацией в остео-некроз. Максимально быстрое восстановление пораженного участка костной ткани в ТБС позволит сократить сроки лечения данной патологии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа проведена при поддержке ОБУЗ «Ивановская детская клиническая больница» и ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Райзер М., Бауэр-Мельник А., Гласер К. Лучевая диагностика. Костно-мышечная система. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. [Rayzer M, Bauer-Mel'nik A, Glaser K. *Radiodiagnosics. Musculoskeletal system*. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.)]
2. Dillman JR, Hernandez RJ. MRI of Legg-Calve-Perthes disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(5):1394-1407. doi: 10.2214/AJR.09.2444.
3. Kohler G, Hesse B. Epiphyseal dysplasia – symptoms and differential diagnostic aspects. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2004;142(4):397-402. doi: 10.1055/s-2004-822663.
4. Su P, Zhang L, Peng Y, et al. A histological and ultrastructural study of femoral head cartilage in a new type II collagenopathy. *Int Orthop*. 2010;34(8):1333-1339. doi: 10.1007/s00264-010-0985-9.
5. Богосьян А.Б. Дистрофические заболевания тазобедренного сустава у детей и подростков (вопросы патогенеза и лечения): Дис. ... д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2005. [Bogosian AV. *Dystrophic diseases of the hip joint in children and adolescents (pathogenesis and treatment)*. [dissertation] Nizhniy Novgorod; 2005. (In Russ.)]
6. Крючок В.Г. Роль врожденной сосудистой гипоплазии в этиологии болезни Пертеса / V Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии»; 2005; Санкт-Петербург. — СПб., 2005. [Kryuchok VG. The role of congenital vascular hypoplasia in the etiology of Perthes disease. In: *Proceedings of the 5th Russian scientific conference «Actual questions of pediatric traumatology and orthopedics»*; 2005; Saint Petersburg. Saint Petersburg; 2005. (In Russ.)]
7. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. – Иваново, 2010. [Chemodanov VV, Krasnova EE. Features of the course of diseases in children with connective tissue dysplasia. Ivanovo; 2010. (In Russ.)]
8. Fanord F, Fairbairn K, Kim H, et al. Bisphosphonate-modified gold nanoparticles: a useful vehicle to study the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Nanotechnology*. 2011;22(3):035102. doi: 10.1088/0957-4484/22/3/035102.
9. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. – СПб.: Элби-СПб, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. *Connective tissue dysplasia*. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2009. (In Russ.)]
10. Лобов И.Л., Кутырева О.И., Кульбанская С.Е., Филиппова Л.Н. Особенности гемодинамических и реологических показателей у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17. – № 1. – С. 33–36. [Lobov IL, Kutyreva OI, Kul'banskaya SE, Filippova LN. The peculiarities of hemodynamic and rheologic indices in children with Legg-Calve-Perthes disease. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2012;17(1):33-36. (In Russ.)]
11. Kitoh H, Kitakoji T, Kawasumi M, Ishiguro N. A histological and ultrastructural study of the iliac crest apophysis in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(4):435-439. doi: 10.1097/BPO.0b013e318173ed54.
12. Барсуков Д.Б. Болезнь Пертеса // Terra Medica Nova. – 2009. – № 3. – С. 24–30. [Barsukov DB. Perthes disease. *Terra Medica Nova*. 2009;(3):24-30. (In Russ.)]

13. Лобов И.Л., Кульбанская С.Е., Уронова М.А. Алгоритм ранней диагностики и тактика лечения заболеваний, сопровождающихся коксалгией, у детей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – № 2. – С. 67–71. [Lobov IL, Kulbanskaya SE, Uronova MA. Algorithm for Early Diagnosis and Treatment Tactics of Diseases Accompanied by Coxalgia in Children. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2009;(2):67-71. (In Russ.)]
14. Мицкевич В.А. Ортопедия первых шагов. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2015. [Mitskevich VA. *Orthopedics of the first steps*. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2015. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Илья Львович Лобов — канд. мед. наук, травматолог-ортопед, ОБУЗ ОДКБ, поликлиническое отделение, Иваново. E-mail: Lobov-67@yandex.ru.

Александр Васильевич Мальков — канд. мед. наук, врач-педиатр, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново. E-mail: av.malkov@mail.ru.

Николай Ильич Лобов — студент, педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново. E-mail: nicolaylobovrus@gmail.com.

Ilya L. Lobov — MD, PhD, Orthopedic and Trauma Surgeon, Ivanovo Regional Children's Clinical Hospital, Ivanovo, Russia. E-mail: Lobov-67@yandex.ru.

Alexander V. Malkov — MD, PhD, Associate Professor of Department of Children Diseases of the Pediatric Faculty, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia. E-mail: av.malkov@mail.ru.

Nikolay I. Lobov — Student of the Pediatric Faculty, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia. E-mail: nicolaylobovrus@gmail.com.