

Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков

И.Н. Захарова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Т.М. Творогова^{1,2}, e-mail: tvort@mail.ru

Е.А. Соловьева¹, ORCID: 0000-0001-5266-1714, e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Л.Л. Степурина¹, e-mail: larisastepurina@yandex.ru

А.С. Воробьева², e-mail: tvort@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение: кроме генетической предрасположенности, значимым экзогенным фактором формирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) является дефицит остеотропных микронутриентов, таких как витамины (D, A, C, E, K), макроэлементы (кальций, фосфор, магний), микроэлементы (медь, марганец, цинк, бор, селен, кремний), столь необходимых для соединительнотканного матрикса, и прежде всего для костной ткани. Немногочисленные исследования остеотропных микронутриентов и состояния костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани послужили основанием для настоящего комплексного исследования.

Материалы: рандомизированное исследование 130 подростков в возрасте 10–16 лет 1–2-й группы здоровья. Первая группа (основная) – 90 человек с выявленной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вторая группа (сравнительная) – 40 человек с отсутствием признаков дисплазии.

Методы включали определение: витамина D – 25(OH)D; микроэлементов; суточного потребления кальция: денситометрию позвоночного столба на уровне L_{II}–L_{IV}; уровня физического развития и психоэмоционального напряжения.

Нарушения обеспеченности 25(OH)D, низкое потребление кальцийсодержащих продуктов, дефицит магния, сдвиги в содержании микроэлементов коррелировали с денситометрическими данными, выявившими снижение МПКТ у 75% подростков 1-й группы, тогда как во 2-й группе только у 27,5%.

Результаты комплексного исследования показали, что дефицит остеотропных микронутриентов является серьезным экзогенным триггером развития и прогрессирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани с формированием остеопении/остеопороза. Остеопения/остеопороз, низкое физическое развитие, нарушения в психоэмоциональной сфере свидетельствуют о серьезности прогноза недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, остеотропные микронутриенты, остеопения, остеопороз, макро- и микроэлементы, витамин D

Для цитирования: Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Степурина Л.Л., Воробьева А.С. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков. *Медицинский совет.* 2020;(1):30-40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-30-40.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации», поддержка не повлияла на результаты исследования.

Connective tissue dysplasia: a risk factor for osteopenia in children and adolescents

Irina N. Zakharova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Tat'yana M. Tvorogova^{1,2}, e-mail: tvort@mail.ru

Ekaterina A. Solov'yeva¹, ORCID: 0000-0001-5266-1714, e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Larisa L. Stepurina¹, e-mail: larisastepurina@yandex.ru

Aleksandra S. Vorob'yeva², e-mail: tvort@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction: in addition to genetic predisposition, a significant exogenous factor in the formation of Undifferentiated connective tissue dysplasia (UDCTD) is the deficiency of osteotropic micronutrients such as vitamins (D, A, C, E, K); macroelements (calcium, phosphorus, magnesium), trace elements (copper, manganese, zinc, boron, selenium, silicon), so essential for the connective tissue matrix and, above all, for bone tissue. A small number of studies of osteotropic micronutrients and the state of bone tissue in adolescents with UDCTD served as the basis for this comprehensive study.

Materials: a randomized study of 130 adolescents aged 10–16 years in the 1–2 health groups. The first group (primary) was 90 subjects with detected UDCTD. The second group (comparative) was 40 people with no signs of dysplasia.

Methods: included the definition of: vitamin D – 25(OH)D: trace elements; calcium ductation: spinal column densitometry at L_{II}–L_{IV} level; physical development and psycho-emotional stress levels.

Availability disorders of 25(OH)D, low calcium consumption, magnesium deficiency, and shifts in micronutrient content correlated with densitometric data showing a 75% decrease BMD in Group 1 adolescents, while in Group 2 only 27.5%.

The results of a comprehensive study showed that osteotropic micronutrient deficiency is a serious exogenous trigger for the development and progression of UDCTD with osteopenia/osteoporosis formation. Osteopenia/osteoporosis, low physical development, disorders in the psycho-emotional sphere indicate the seriousness of the prognosis of UDCTD in adolescents.

Keywords: connective tissue dysplasia, osteotropic micronutrients, osteopenia, osteoporosis, macro- and microelements, vitamin D

For citation: Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Solov'yeva E.A., Stepurina L.L., Vorob'yeva A.S. Connective tissue dysplasia: a risk factor for osteopenia in children and adolescents. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):30-40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-30-40.

Conflict of interest: The article is published with the support of Pfizer Innovations. Support did not affect the study results.

ВВЕДЕНИЕ

Соединительнотканная дисплазия (СТД) – это группа полиморфных патологических состояний, обусловленных наследственными или врожденными дефектами синтеза коллагена и сопровождающихся нарушением функций опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. СТД включает генетически обусловленные дифференцированные синдромы (синдром Марфана, Элерса – Данло, несовершенный остеогенез, синдром Билса, синдром Стиклера и др.) и недифференцированную дисплазию соединительной ткани (НДСТ), которая также имеет генетическую основу, но проявляется под влиянием мультифакториальных воздействий в эмбриональном и постнатальном периодах.

Распространенность синдромных форм невелика. Так, частота синдрома Марфана в популяции – 1:10000–1:15000 [1]. Популяционная частота НДСТ в России составляет 8,5%, однако отдельные ее признаки определяются у 60–70% населения. У детей в популяции НДСТ наблюдается у 20–70% [2–4]. В источниках иностранных авторов данные о распространенности НДСТ отсутствуют.

НДСТ из-за полиморфизма клинических проявлений стала междисциплинарной проблемой, касающейся не только педиатров, но и врачей других специальностей (ревматологов, кардиологов, ортопедов, гастроэнтерологов и т.д.). К сожалению, практические врачи недостаточно информированы о сущности НДСТ, о распознавании ее признаков даже при первом осмотре, следствием чего является отсутствие грамотных конкретных рекомендаций пациенту по физической активности, лечению, профилактике прогрессирования дисплазии соединительной ткани. Клинические проявления НДСТ чрезвычайно многообразны (табл. 1).

Динамика признаков НДСТ имеет прогредиентный характер, в основном до 35-летнего возраста. В раннем возрасте симптоматика НДСТ минимальна: в возрасте 4–5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов сердца; в 5–7 лет – деформации грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, миопия; в подростковом и молодом возрасте – гипермобильность суставов, вегетативная дисфункция, сосудистый синдром [1, 5, 6]. Критическим периодом является подростковый возраст, когда прирост количества признаков дисплазии соединительной ткани

- **Таблица 1.** Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков
- **Table 1.** Manifestations of UDCTD in children and adolescents

Внешний вид
<p>Высокорослость Длинные верхние и нижние конечности Арахнодактилия, синдром большого пальца Эпикантус, большие глаза, голубые склеры, торчащие уши Нарушения прикуса и роста зубов, высокое нёбо</p>
Опорно-двигательный аппарат
<p>Нарушения осанки Деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная, плоская) Деформации позвоночника (сколиоз, кифосколиоз) Гипермобильность суставов Щелчки в суставах Вывихи и подвывихи Плоскостопие Остеопения/остеопороз</p>
Кожа, мышцы, апоневрозы
<p>Тонкая, легко растяжимая кожа Множественный рост пушковых волос Келлоидные рубцы Мышечная гипотония Грыжи различной локализации</p>
Внутренние органы и нервная система
<p>Сердечно-сосудистая система: пролапсы, аневризмы перегородок сердца, варикозное расширение вен у подростков (в т. ч. варикоцеле) ЖКТ: птозы, рефлюксы, грыжа пищевого отдела диафрагмы, аномалии билиарного тракта и дискинезии, долохосигма, дивертикулы и кисты Мочевая система: нефроптоз Нервная система: вегетативная дисфункция</p>

максимален, что обусловлено «скачком» роста с увеличением общей массы соединительной ткани. В возрасте старше 35 лет риск появления нового признака НДСТ маловероятен и основную проблему составляют осложнения дисплазии (варикоз вен, тромбоз вен, тромбоз вен, привычные вывихи, пролапсы клапанов 2–3 ст., дивертикулярная болезнь кишечника и т.д.)¹ [1, 3, 5].

¹ Патология соединительной ткани – причина большинства болезней. Режим доступа: <http://nsp.ayurveda-land.ru/p0233.htm>.

Известно, что соединительная ткань составляет более 50% массы тела, ее строение хорошо изучено. Основная функция соединительной ткани – структурная поддержка, своего рода «экзоскелет» для всех других тканей организма [7]. В отличие от других тканей, соединительная ткань имеет избыток внеклеточной матрицы при достаточно небольшом количестве клеток (остеобластов, хондробластов и фибробластов).

Внеклеточная матрица состоит из макромолекул коллагенов, эластина, протеогликанов. В матрице преобладает содержание коллагенов. Синтез коллагенов в организме кодируется более 50 генами, в отношении которых описано свыше 1300 видов мутаций². Это обуславливает многообразие клинических проявлений НДСТ.

С биохимических позиций коллагеновые волокна формируются из белков – аминокислот (лизина, глицина, пролина), которые синтезируются клетками матрицы и микробиотой кишечника. Коллагеновые волокна, взаимодействуя друг с другом и с клетками матрицы, обеспечивают структурную целостность и прочность соединительной ткани. К настоящему времени выделено 20 типов коллагеновых волокон с различной локализацией, из которых основными являются:

- коллаген I типа, локализация: кость, хрящ, сухожилия; коллаген II типа – хрящ;
- коллаген III типа – внеклеточная матрица соединительной ткани;
- коллаген IV типа – базальный слой эпителия.

Таким образом, созревание полноценного коллагена обеспечивается соответствующими генами и белками. Дисплазия соединительной ткани может возникать на различных этапах формирования коллагена, в частности при нарушениях в синтезе, чрезмерной его деградации, недостаточной поперечной сшивки волокон [6].

Непосредственными причинами НДСТ выступают различного рода воздействия на плод, приводящие к генетически детерминированному изменению внеклеточного матрикса. К ним относятся отягощенное течение беременности, неблагоприятная экологическая обстановка, неполноценное питание, вредные привычки, стрессы, заболевания будущей матери. У детей и подростков генетический дефект может проявиться при воздействии таких триггерных факторов, как несбалансированные физические нагрузки, психоэмоциональное перенапряжение, неблагоприятная экология, белково-энергетическая недостаточность при нерациональном питании.

Однако одним из самых мощных факторов является дефицит микронутриентов, столь необходимый для соединительнотканного матрикса, и прежде всего для костной ткани. Ее матрикс (остеоид) приблизительно на 90% состоит из коллагена. Кость – это не только орган опоры. С современных позиций кость представляет собой динамичную живую ткань с высокой чувствительностью к различным регуляторным механизмам, а также к эндо- и экзозлияниям [8]. От структуры и функционального состо-

яния костного матрикса во многом зависит процесс преципитации и накопления минералов, т. е. минерализации костной ткани.

В пубертате наблюдается максимальный прирост костной массы, которая повышается более чем в 2 раза в возрасте 10–17 лет [9, 10]. Для накопления костной массы, прежде всего, необходима нутритивная поддержка организма остеотропными микронутриентами (витаминами D, A, C, E, K; макроэлементами – кальцием, фосфором, магнием; микроэлементами – медью, марганцем, цинком, бором, селеном, кремнием) [11].

В литературе широко освещен синергизм влияния кальция, фосфора и витамина D на минерализацию костной ткани. Однако значительно менее известен факт влияния витамина D на соединительную ткань. Результаты исследований генетических эффектов рецепторов витамина D показали, что активные формы витамина могут приводить к изменениям и экспрессии более 400 генов, в т. ч. и тех, функция которых прямо или косвенно связана со структурой различных типов соединительной ткани [12].

Витамин С необходим для образования коллагена и стимуляции дифференцировки остеобластов.

Биологические эффекты витаминов группы В (В1, В2, В3, В6) обусловлены тем, что их производные являются кофакторами более 120 белков, в т. ч. необходимых для синтеза коллагена. В настоящее время В6 (пиридоксин) отнесен к остеотропным микронутриентам, непосредственно участвующим в остеогенезе, а точнее в синтезе коллагена костного матрикса. Экспериментальные исследования подтвердили тот факт, что дефицит пиридоксина ухудшает механические свойства соединительной ткани и приводит к дисплазии. Установлено, что дефицит пиридоксина нарушает стабильность коллагена за счет ослабления связей между коллагеновыми волокнами [13]. Отмечено, что пиридоксин является синергистом магния, способствуя поступлению элемента в клеточные структуры [14]. Несмотря на то что пиридоксин встречается в большом количестве продуктов, дефицит витамина широко распространен в России, особенно среди школьников. Нормальная обеспеченность витамином В6 отмечается всего лишь у 36% детей [15].

Витамин А необходим для полноценного развития и роста костной ткани начиная с внутриутробного периода. Обладая анаболическим действием, витамин способствует формированию скелета плода [16]. Активные метаболиты витамина регулируют сложные взаимодействия генов, принимающих участие в процессах роста и дифференцировки клеток, в т. ч. и соединительнотканного матрикса. Витамин А замедляет процесс распада коллагена и эластина [17].

Витамин Е, являясь биологическим антиоксидантом, блокирует перекисное окисление липидов клеточных мембран и предотвращает повреждение клеток и субклеточных структур. Это способствует внутриклеточной аккумуляции и удержанию кальция внутри клеток, что особенно важно для мышечной ткани. Нельзя исключить, что дефицит витамина Е является одной из причин мышеч-

² Патология соединительной ткани – причина большинства болезней. Режим доступа: <http://nsp.yurveda-land.ru/p0233.htm>.

ной гипотонии, столь типичной для ДСТ. Ранее в экспериментальных исследованиях было доказано, что витамин Е участвует в созревании и сохранении устойчивости коллагена за счет стабилизации внутри- и межмолекулярных связей.

К остеогенным витаминам относится **жирорастворимый витамин К**. Роль витамина К в процессах метаболизма настолько значима, что за открытие и установление его химической структуры датский биохимик Хенрик Дам был удостоен Нобелевской премии. Данные многочисленных исследований, проведенные в последние годы, показали, что витамин незаменим для костной ткани. Витамин существует в двух жизненно важных формах: К1 (*филлохинон*) и К2 (*менахинон*). Функции двух форм различны: К1 отвечает в основном за свертываемость крови, а также принимает участие в поддержке когнитивных функций, К2 ответственен за метаболизм и формирование костной ткани³.

К2 активирует основные белки костного матрикса (остеокальцин, протеин S, Gla-протеин), стимулирует дифференцировку остеобластов и вызывает апоптоз клеток резорбции костной ткани, активизирует минерализацию, направляя кальций «по назначению» в костную ткань и препятствуя его отложению в мягких тканях и сосудах [8]. Более того, К2 обеспечивает взаимодействие кальция с витамином D, без которого усвоение кальция невозможно⁴.

Витамин К2 практически не поступает в организм с продуктами питания, но активно вырабатывается микробиотой кишечника. Единственный известный на сегодня пищевой источник К2 – это натто, традиционная японская пища, которая готовится из сброженных соевых бобов. Из них изготавливаются и препараты К2.

Не менее важны для процессов коллагенообразования и, соответственно, минерализации костной ткани макро- и микроэлементы [11, 18, 19]. Важной нутритивной поддержкой кости является обеспеченность организма магнием – элементом, регулирующим минерализацию, равномерный рост и прочность костной ткани. Дефицит магния обуславливает снижение костной массы и, как следствие, развитие остеопороза [14, 20]. Кроме того, значимость магния в формировании и поддержке структуры кости связана с тем, что при его хроническом дефиците нарушается важнейший фактор минерализации костной ткани – соотношение Mg:Ca (в норме 1:3, т.е. на 1000 мг Ca – 350–400 мг Mg). При снижении соотношения в сторону дефицита магния процессы минерализации костной ткани резко замедляются.

Исследованиями показано, что «здоровье» соединительной ткани напрямую связано с содержанием магния в организме. Механизм воздействия дефицита ионов магния на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон. Влияние дефицита элемента на поперечные швы коллагена приводит к их расслоению на «пластинки», что

выражается в уменьшении механической прочности соединительной ткани, тогда как достаточный уровень магния препятствует деградации и способствует ускорению синтеза новых молекул коллагенов [21–23].

Важным минеральным компонентом костной ткани является фосфор, содержание которого в скелете в виде гидроксиапатита составляет 85% от общего количества в организме. Фосфор необходим как для минерализации скелета, так и для повышения функциональной активности остеобластов. Оптимальным считается соотношение кальция к фосфору 1,5:1.

Несмотря на то что в остеогенезе роль минералов и витамина D неоспорима, полноценный метаболизм и минерализация невозможны при дефиците остеотропных микроэлементов (МЭ). Это касается прежде всего таких эссенциальных МЭ, как медь, цинк, марганец, селен, кремний, и условно эссенциального МЭ – бора. Среди многообразия метаболических функций указанных МЭ в организме следует выделить их непосредственное участие в синтезе основных структурных белков соединительной ткани и костного матрикса [19].

Медь определяет активность фермента лизилоксидазы, участвующего в образовании поперечных сшивок цепей коллагена и/или эластина, что придает соединительнотканному матриксу зрелость, упругость и эластичные свойства.

Цинк необходим для функционирования многих металлоферментов, непосредственно регулирующих синтез коллагена и процесс костеобразования. Имеются данные о том, что цинк влияет на активность абсорбции кальция через кишечную стенку [24]. Обусловленные дефицитом цинка изменения в структуре рецепторов витамина D снижают их количество и активность, что нарушает регулирующее влияние витамина D на многообразные биологические процессы в организме, в т. ч. и на остеогенез [25]. Вместе с тем описано влияние витамина D на усвоение цинка и темпы его обмена в организме [26]. Это означает, что дефицит витамина D приводит, помимо прочего, к недостаточности цинка в организме.

Марганец активизирует целый ряд ферментов, необходимых для синтеза основных белков соединительной ткани (протеогликанов и коллагена), определяющих рост, структуру костной, хрящевой, соединительной тканей [27].

Бор улучшает ассимиляцию кальция костной тканью, а также принимает непосредственное участие в синтезе коллагена и основных белков остеогенеза [2, 18, 19].

Селен – это микроэлемент, который необходим каждой клетке различных органов и тканей. Элемент является компонентом более 30 биологических веществ, жизненно важных для организма. Селен входит в активные центры естественных ферментов антиоксидантной защиты, поэтому их активность напрямую зависит от содержания селена в организме. Селензависимые ферменты необходимы для синтеза тиреоидных гормонов, в частности кальцитонина. Гормон, стимулируя остеобласты, активизирует костный метаболизм, а также минерализацию за счет повышения эффективности перехода ионов кальция в костную ткань [28].

³ Чудо-витамин. Российская ассоциация по остеопорозу. Режим доступа: http://www.osteoporoz.ru/index2.php?option=com_content&task=emailform&id=2373&itemid=70.

⁴ Там же.

В последнее время отмечается возросшее внимание к кремнию – эссенциальному МЭ, необходимому для синтеза и полноценного развития соединительной ткани, прежде всего кости, хряща, сухожилий [29]. Стало известно, что кремний способствует формированию компонентов матрикса соединительной ткани, обеспечивая физико-химические свойства кости путем активации одних ферментов (лизилоксидаз) и ингибирования других (гиалуронидаз) [30]. Имеются данные о том, что кремний может регулировать активность гена, кодирующего молекулу коллагена первого типа, и одновременно выступать в роли кофактора фермента (пролилгидроксилазы), необходимого для его синтеза [31]. Однако следует отметить, что биологическая роль кремния и потенциальные возможности его участия в остеогенезе изучены далеко недостаточно.

В литературе имеется множество работ, посвященных изучению НДСТ. В исследованиях показаны особенности патологии сердца, органов дыхания, ЖКТ, течения костных переломов у пациентов с НДСТ, а также изменения уровня отдельных остеогенных и коллагеноспецифических микронутриентов в биологических субстратах [4, 6, 11, 32]. Отмечено, что наиболее часто встречается дефицит кремния (100%), селена (95,6%), кальция (64,1%), меди (58,7%), марганца (53,8%), магния (47,8%) [33].

Немногочисленные исследования остеотропных микронутриентов и состояния костной ткани у подростков с НДСТ послужили основанием для настоящего комплексного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено рандомизированное исследование 130 подростков в возрасте 10–16 лет 1–2-й группы здоровья, госпитализированных в педиатрическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой по поводу вегетативной дисфункции, и на базе Центрального клинического санатория «Малаховка» в Московской области. В исследование не включались подростки, которые в течение трех месяцев до настоящего исследования принимали витаминно-минеральные комплексы, витамин D и кальций.

Первую группу (основную) составили 90 человек с выявленной НДСТ. Во 2-ю группу (сравнительную) вошло 40 человек, у которых признаки дисплазии отсутствовали. Обследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

МЕТОДЫ

■ Определение витамина D – 25(OH)D в сыворотке крови выполнено с помощью метода иммунохемилюминесценции (анализатор Roche/Hitachi Cobas, Швейцария). Нормальным считали уровень 25(OH)D в пределах 30–50 нг/мл, недостаточность – 21–29 нг/мл, дефицит – 10–20 нг/мл, выраженный дефицит – <10 нг/мл [34, 35].

■ Исследование бора, меди, марганца, цинка, магния в волосах методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС) на приборе Nexion

300D+NWR213 («Perkin Elmer», США). Исследования проводились в лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (Москва).

■ Оценка суточного потребления кальция осуществлялась по таблицам на основании анализа домашнего пищевого рациона с использованием формулы: *суточное потребление кальция (мг) = кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг* [36].

■ Денситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L_{II}–L_{IV} выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр HOLOGIC, модель QDR 4500C, США). Наличие остеопении устанавливали при значениях Z-критерия от -1 до -2 SD и на основании количественного определения проекционной минеральной костной плотности BMD (в г/см²) [37]. Исследования проводились на базе КБ №86 ФМБА.

■ Физическое развитие оценивалось по результатам измерения кистевой динамометрии, жизненной емкости легких, индекса Руфье (ЧСС до и после 15 приседаний), роста и массы тела с последующим внесением данных в аппаратно-программный комплекс «Истоки здоровья» (АПК, свидетельство Роспатента №2004610012, серия № 7000202) [38].

■ Уровень психоэмоционального напряжения определялся по результатам модифицированного теста цветочных выборов, включенным в программу АПК [19].

■ Статистический анализ: обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли параметрические (критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции по Пирсену и Фишеру) и непараметрические методы статистической обработки (критерий Вилкоксона, коэффициент ранговой корреляции по Спирмену).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

НДСТ у подростков выявлена на основании внешних и соматических признаков (*табл. 2*).

Из данных, приведенных в *табл. 2*, следует, что у обследуемых подростков из внешних признаков НДСТ наиболее частыми являлись гипермобильность суставов, нарушение осанки и плоскостопие. Следует подчеркнуть, что на эти признаки педиатр при осмотре пациента крайне редко обращает внимание.

Оценка физического развития по физиометрическим данным (ЖЕЛ, кистевая динамометрия, индекс Руфье), а также по индексу массы тела показала, что у 42 человек 1-й группы (у 46%) функциональные показатели были очень низкими и ниже среднего уровня (*рис. 1*). У подростков сравнительной группы физическое развитие в основном было средним, а у 8 человек – выше среднего (у 20%). Снижение массы тела наблюдалось у 36% подростков 1-й группы, в то время как во 2-й группе у 73% обследуемых отмечалась нормальная и даже избыточная масса тела.

Состояние психоэмоциональной сферы как одно из проявлений вегетативной дисфункции, являющейся одним из маркеров дисплазии, показало высокий уровень тревожности, сочетавшийся с эмоциональной лабильностью у половины пациентов 1-й группы (*рис. 2*).

● **Таблица 2.** Внешние и соматические признаки НДСТ у обследуемых подростков (в абс./%)

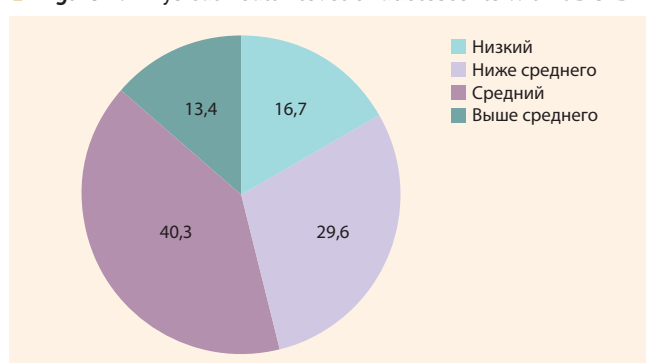
● **Table 2.** External and somatic signs of UDCTD in the surveyed adolescents (in abs./%)

	Внешние признаки	n	%
1	Гипермобильность суставов	90	100
2	Астеническое телосложение	33	36,6
3	Рубцы на коже	15	16,6
4	Тонкая ранимая кожа	12	13,3
5	Плоскостопие	69	76,6
6	Нарушения осанки	75	83
7	Готическое нёбо	9	10
8	Неправильный прикус	48	53,3
9	Торчащие уши	6	6,6
10	Грыжи в анамнезе	15	16,6
	Соматические признаки		
1	Аномалии желчного пузыря	72	80
2	ПМК и другие МАРС	84	93,3
3	Нефроптоз	9	10
4	Миопия, астигматизм	48	53,3

Низкая стрессоустойчивость, проявлявшаяся возбуждением либо перевозбуждением, отмечалась у 47 подростков (52%). Обращено внимание на снижение эмоционального фона, выражавшегося низким уровнем тревожности, безразличием и отсутствием реакции на стрессор у 15 человек (17%).

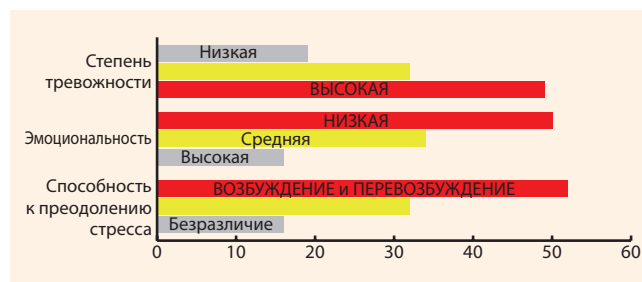
Анализ пищевых дневников у подростков выявил недостаточное потребление мяса – у 40%, рыбы – у 80%, молочных продуктов – у 62%, яиц – у 56%, овощей и фруктов – у 45% подростков. Оценка суточного потребления кальция показала, что у подростков обеих групп наблюдалось недостаточное потребление кальцийсодержащих продуктов. Однако значительно более низкое потребление выявлено у подростков 1-й группы, составляя

● **Рисунок 1.** Уровень физического здоровья подростков с НДСТ



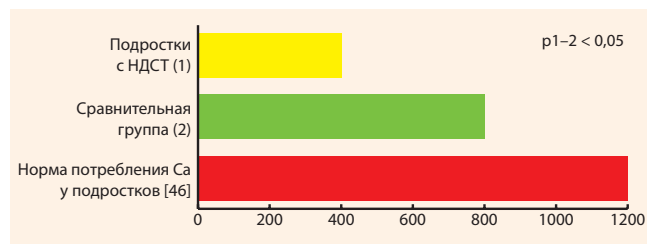
● **Рисунок 2.** Оценка психоэмоционального напряжения у подростков с НДСТ по результатам модифицированного теста цветowych выборов на АПК

● **Figure 2.** Assessment of psycho-emotional tension in adolescents with UDCTD according to the results of a modified color test on the Hardware and Software Complex



● **Рисунок 3.** Суточное потребление кальция подростками обеих групп (мг)

● **Figure 3.** Daily calcium intake by adolescents in both groups (mg)



422 ± 18 мг, что было достоверно ниже, чем во 2-й группе, – 855 мг ± 25 мг ($p < 0,05$) (рис. 3).

Анализ пищевого рациона в целом свидетельствовал о том, что организм подростков дефицитен не только по кальцию, но и по остеогенным витаминам и МЭ.

Нарушения в обеспеченности 25(OH)D обнаружены у всех подростков обеих групп, при этом недостаточность витамина ($22,1 \pm 1,4$ нг/мл) определялась у 24 (18,5%) подростков, дефицит ($13,8 \pm 2,8$ нг/мл) – у 76 (58,4%), выраженный дефицит ($7,8 \pm 1,2$ нг/мл) – у 30 (23%).

Результаты исследования магния – элемента, столь необходимого для соединительного матрикса и МПКТ, приведены в табл. 3.

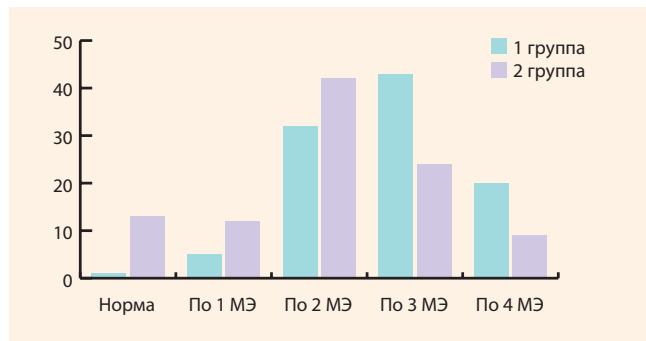
Результаты исследований показали, что дефицит магния у подростков 1-й группы наблюдался в два раза чаще, чем во 2-й группе (58,8 и 30% соответственно).

Исследование МЭ выявило изменение их содержания как в 1-й, так и 2-й группе, однако сдвиги в содержании бора, меди, марганца и цинка наблюдались у всех пациентов 1-й группы, в то время как во 2-й группе 13% пациентов имели их нормальный уровень. Количество сдвигов в исследуемом микроэлементном комплексе у пациентов двух групп иллюстрирует рис. 4.

Из приведенных данных следует, что в 1-й группе чаще встречался микроэлементоз по 3-му и 4-му микроэлементам, во 2-й группе – по 1–2-му микроэлементам. Количественное среднее содержание исследуемых микроэлементов в волосах (мкг/г) иллюстрирует рис. 5.

● **Рисунок 4.** Частота микроэлементоза у подростков двух групп наблюдения

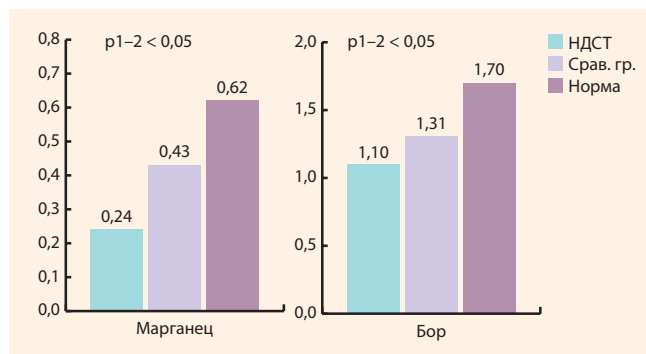
● **Figure 4.** Micronutrient frequency in adolescents in two study groups



Приведенные данные свидетельствуют о том, что содержание бора и марганца в волосах у подростков снижено, однако в 1-й группе дефицит наиболее значим и достоверен по сравнению со 2-й группой. Выраженный дефицит марганца в 1-й группе, вероятно, обусловлен не только несбалансированным пищевым рационом, но и дефицитом магния. Имеются данные о том, что в условиях дефицита магния марганец спосо-

● **Рисунок 5.** Количественное среднее содержание марганца и бора в волосах (мкг/г)

● **Figure 5.** Quantitative average content of manganese and boron in hair ($\mu\text{g/g}$)



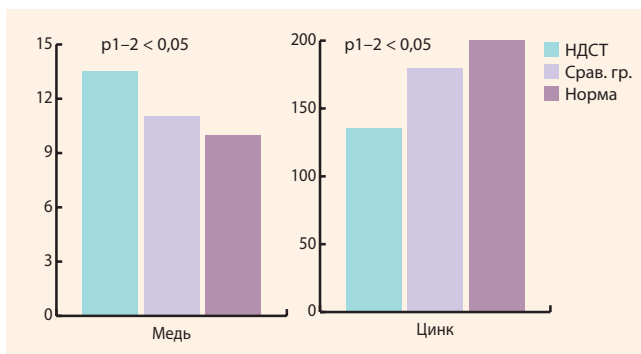
бен его замещать в активных центрах отдельных ферментов, участвующих в синтезе коллагена и остеогенезе, и выполнять те же функции [16]. Из сказанного следует, что недостаток магния может являться одним из факторов дефицита марганца в условиях соединительнотканной дисплазии.

При оценке результатов исследования цинка и меди отмечены достоверные сдвиги в содержании МЭ у подростков 1-й группы, в то время как во 2-й группе имелась лишь тенденция к сдвигам (p в сравнении с нормой $> 0,05$) (рис. 6). Повышенный уровень меди, возможно, обусловлен не только взаимодействием меди и цинка, но и дефицитом кальция. Имеются данные, что дефицит кальция приводит к торможению обмена меди с ускорением темпов накопления микроэлемента в волосах [39]. Кроме того, повышенный уровень меди может быть обусловлен образованием комплексов микроэлемента с белком (металлопротеином) и их ретенцией в различных тканях, в т. ч. и в волосах. Комплексы значительно снижают скорость оборота меди и делают ее малодоступной для быстрого встраивания в микроэлементзависимые функции организма [40].

Результаты исследования комплекса остеогенных МЭ показали, что в организме подростков при НДСТ

● **Рисунок 6.** Количественное среднее содержание меди и цинка в волосах (мкг/г)

● **Figure 6.** Quantitative average copper and zinc content in hair ($\mu\text{g/g}$)



● **Таблица 3.** Содержание магния в волосах у подростков обеих групп

● **Table 3.** Magnesium content in the hair of adolescents in both groups

Основная группа	Содержание магния в волосах при НДСТ (в мкг/г)							
	Уровень у пациентов	n	Mean	Median	Min	Max	Std.	p
Девочки 13–16 лет. Норма: 40–105	снижение	12	19,4	22,1	11,1	24,9	6,3	0,005
	норма	10	44,1	44,9	44,6	51,6	6,46	
Мальчики 13–16 лет. Норма: 25–50	снижение	15	12,2	4,4	4,4	20,0	3,2	0,001
	норма	9	32,2	21,6	26,2	46,2	10,2	
Сравнительная группа	Содержание магния в волосах в сравнительной группе (мкг/г)							
Девочки, мальчики 12–16 лет	норма	28	43,3	48,2	43,9	54,8	5,6	0,001
	снижение	12	24,8	27,6	11,7	29,5	3,8	

имеется их отчетливый дисбаланс, оказывающий негативное влияние на метаболизм и минерализацию костной ткани.

При денситометрическом исследовании у подростков обеих групп было выявлено снижение МПКТ, однако ее частота и степень выраженности были различны. В 1-й группе остеопения диагностирована у 53 человек (Z-критерий: от -1 до -2), BMD = $0,84 \pm 0,13$ г/см², у 15 человек – остеопороз, т. к. значения BMD были существенно снижены, в среднем составляя $0,74 \pm 0,01$, ниже BMD-1SD). В целом снижение МПКТ в 1-й группе наблюдалось у 68 человек (75%). Во 2-й группе остеопения выявлена у 11 человек (27,5%). Нормальные значения BMD ($1,09 \pm 0,15$ г/см²), соответствовавшие росту, полу и возрасту, отмечены у 51 (37%) подростка обеих групп.

Изучение корреляции между результатами денситометрических исследований и уровнем МЭ выявило наличие достоверных взаимосвязей у подростков 1-й группы. При этом между BMD и уровнем бора имелась средняя положительная связь ($r = 0,45$; $p < 0,001$); между марганцем, цинком и BMD – высокая положительная связь (соответственно, $r = 0,57$; $0,52$; $p < 0,001$); между медью и BMD – средняя отрицательная связь ($r = -0,35$; $p < 0,001$). Наличие достоверной корреляции между BMD и МЭ подтверждает влияние исследуемого комплекса микроэлементов на остеогенез.

Таким образом, совокупность результатов исследования отчетливо показала, что выраженный дефицит остеотропных микронутриентов является серьезным экзогенным триггером развития и прогрессирования НДСТ с формированием остеопении/остеопороза у большинства подростков. Следует всегда помнить, что кость – это тоже соединительная ткань и их структура и метаболизм идентичны. Именно поэтому соединительнотканная дисплазия – один из мощных факторов риска развития остеопении/остеопороза. Формирование остеопении/остеопороза, выраженный микронутриентный дефицит в сочетании с низким физическим развитием, со сдвигами в психоэмоциональной сфере свидетельствуют о серьезности прогноза НДСТ у подростков.

Важными условиями эффективной коррекции и профилактики прогрессирования НДСТ у детей и подростков являются:

- Полноценное питание с высоким содержанием белка – источника аминокислот, необходимых для синтеза коллагена, и продуктов, содержащих остеогенные макро- и микроэлементы (табл. 4).

- Дозированная физическая активность, изометрические упражнения, аэробные бесконтактные виды спорта (плавание, бег, ходьба). Не показаны – групповые виды спорта, гимнастика, силовые и статические нагрузки.

- Длительный, практически постоянный прием витаминно-минеральных комплексов. Среди многообразия ВМК предпочтительным является прием комплексов Мульти-табс. Комплексы Мульти-табс отличает сбалансированный многокомпонентный полноценный состав, а также инновационные технологии производства, позволяющие со-

● **Таблица 4.** Продукты, содержащие остеогенные макро- и микроэлементы

● **Table 4.** Products containing osteogenic macro- and micro-nutrients

Элемент	Пищевые продукты, богатые макро- и микроэлементами
Кальций	Сыры, кисломолочные продукты, молоко, крупы (гречневая, овсяная), овощи (горох, морковь, лук зеленый, свекла), фрукты (абрикосы, виноград, цитрусовые, вишня, слива), рыба
Фосфор	Молоко сгущенное, сливки, сыры, рыба, мясо, крупы (перловая, овсяная), сухофрукты (урюк, курага, изюм)
Магний	Крупы (гречневая, пшенная, овсяная), арбуз, фундук, горох, морепродукты
Бор	Корневые овощи, виноград, груши, яблоки, орехи
Марганец	Ржаной хлеб, отруби, соя, горох, орехи, овощи (картофель, свекла, помидоры), ягоды (черника, смородина, малина, крыжовник), зеленый чай
Медь	Мясо, рыба, морепродукты, крупы (гречневая, овсяная, перловая), картофель, фрукты (абрикосы, груши), ягоды (крыжовник)
Цинк	Мясные продукты (говядина, печень), рыба, яйца, бобовые, отруби, тыквенные семечки
Кремний	Злаки, крупы (гречневая, рис), кукуруза и кукурузное масло, фасоль, бананы, овощи (красный сладкий перец, тыква), орехи, минеральная вода [18]
Селен	Орехи, ячневая крупа, чечевица, молочные продукты, яйцо, различные виды мяса, морепродукты, грибы, цельнозерновой хлеб

хранить эффективность всех компонентов и избежать их инактивацию в процессе взаимодействия. При НДСТ наиболее значимы: Мульти-табс Малыш Кальций Плюс, содержащий кальций, 12 витаминов, 6 МЭ, в т.ч. остеогенные. Комплекс рекомендован для детей с трех лет, подросткам и взрослым (в соответствующей дозе); Мульти-табс Юниор – лекарственный препарат, содержащий полный набор остеотропных витаминов и МЭ. Комплекс назначается детям и подросткам с 4 до 11 лет; Мульти-табс Иммуно Плюс – комплекс, в состав которого, кроме остеогенных витаминов, включая магний 90 мг и МЭ, входят лактобактерии *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) для нормализации микрофлоры и синтеза витамина К в кишечнике. Это особенно важно, т. к. в настоящее время пробиотики занимают особое место в коррекции НДСТ. Проведенными исследованиями установлено, что в развитии дисплазии важная роль принадлежит микроорганизмам, составляющим кишечную микробиоту⁵. Каскад ферментов микробиоты способствует синтезу витаминов (К2 и др.), аминокислот (лизина, пролина, глицина), необходимых для образования коллагена и, как следствие, костного матрикса. Нарушения микробиоты кишечника, выявленные при НДСТ у детей, снижают синтез аминокислот, что приводит к формированию менее прочных, нестабильных коллагеновых волокон [41]. Именно поэтому пробиотики включают в комплекс кор-

⁵ Чепаченко О.Е. Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 20 с.

ригирующих мероприятий при НДСТ⁶. В этом отношении Мульти-табс Иммуно Плюс может быть препаратом выбора при НДСТ у подростков.

■ Длительный прием (независимо от приема ВМК) препаратов кальция и витамина D для стабилизации минерального обмена.

■ Курсовой прием препаратов магния для стимуляции коллагенообразования (Магне В6 форте, минеральная вода «Донат магния» и др.).

■ Курсовой прием Кознзима Q10, L-Карнитина для коррекции биоэнергетического потенциала организма.

■ В литературных источниках имеются рекомендации о назначении комбинированных хондропротекторов при наличии жалоб и серьезных изменений со стороны опорно-двигательного аппарата, при повышении экскреции

оксипролина в суточной моче и снижении содержания свободных аминокислот в сыворотке крови⁷ [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что диагностику и коррекцию НДСТ следует проводить в более раннем возрасте, нежели подростковый. Это может нивелировать признаки НДСТ, полностью предотвратить прогрессирование и развитие заболеваний, истоки которых кроются в соединительнотканной дисплазии.



Поступила / Received 20.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020

Принята в печать / Accepted 28.01.2020

⁶ Чепаченко О.Е. Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 20 с.

⁷ Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. МЗ СССР. М., 1991. Режим доступа: http://docs.nevacert.ru/files/sanpin/n_n_5786-91.pdf.

Список литературы

1. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1–2):1–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskogo-nauchnogo-meditsinskogo-obschestva-terapevtov-po-diagnostike-lecheniyu-i-reabilitatsii/viewer>.
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Элементный статус и особенности течения дисплазии соединительной ткани у детей. В: Гнусаев С.Ф., Кадурина Т.И., Семячкина А.Н. (ред.). *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: российский сборник научных трудов*. Вып. 2. М., Тверь, СПб.: ПРЭ 100; 2011. С. 39–46.
3. Стяжкина С.Н., Князев А.Д., Минаханов И.И. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике. *Современные инновации*. 2016;(5):57–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26111030>.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магниезальной терапии дисплазий соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010;(8):71. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259/>.
5. Беневоленская Л.И. (ред.) *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003. 523 с.
6. Семичева Т.В., Баканова Т.Д. Особенности формирования костной ткани в период пубертата. *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(1):2–5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-formirovaniya-kostnoy-tkani-v-period-pubertata>.
7. Рылова И.В., Троеубова Н.А., Жолинская А.В. Особенности минерального статуса у юных спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(5):175–183. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183.
8. Громова О.А. Остеотропные минералы: роль в восстановлении и повреждении костной ткани. *РМЖ*. 2015;(25):1496–1498. Режим доступа: [revmatologiya/Osteotropnye_mineraly_rol_y_vosstanovlenii_podderghanii_kostnoy_tkani/Intervyyu_s_OA_Gromovoy/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteotropnye_mineraly_rol_y_vosstanovlenii_podderghanii_kostnoy_tkani/Intervyyu_s_OA_Gromovoy/).
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЗОТАР-Медиа; 2017. С. 197–253. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970440582-0000/000.html>.
10. Bird T.A., Levene C.I. The effect of a vitamin B-6 antagonist, 4-deoxyripyridoxine, on the cross-linking of collagen in the developing chick embryo. *Biochem J*. 1983;210(3):633–638. doi: 10.1042/bj2100633.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н., Конь И.Я. и др. *Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике)*. Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2017. 152 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29014438>.
13. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal*. 2009;(7):e002. doi: 10.1621/nrs.07002.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамины и минералы: между Циллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах*. М.: МЦНМО; 2013. 764 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006596407>.
15. Погожева А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани. *Consilium Medicum*. 2015;(17(2)):61–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23554894>.
16. Дедыкина И.С., Дедыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости; вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;(38):42–49. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vklad_mikroelementov_medi_margantsa_cinka_bora_v_zdorove_kosti_voprosy_profilaktiki_i_lecheniya_osteopeni_i_osteoporoza.
17. De Francisco A.L., Rodriguez M. Magnesium – its role in CKD. *Nefrologia*. 2013;33(3):389–399. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11840.
18. Ueshima K., Shibata M., Suzuki T., Endo S., Hiramori K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magnes Res*. 2003;16(2):120–126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892382>.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ*. 2008;(4):230. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/fundamentalnaya_meditsina/Displaziya_soedinitelnoy_tkani_kletochnaya_biologiya_i_molekulyarnye_mehanizmy_vozdeystviya_magniya/#ixzz6CJwVTzR5.
20. Громова О.А. *Магний и пиридоксин: основы знаний*. М.: ПротоТип; 2006. 176 с.
21. Yu X.D., Yan C.H., Yu X.G., Gao Y., Xu J., Shen X.M. Effect of zinc deficiency on the protein expression of vitamin D receptor and calcium binding protein in growth stage rats duodenal mucosa. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006;44(1):11–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623997>.
22. Craig T.A., Benson L.M., Naylor S., Kumar R. Modulation effects of zinc on the formation of vitamin D receptor and retinoid X receptor alpha-DNA transcription complexes: analysis by microelectroscopy mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2001;15(12):1011–1016. doi: 10.1002/rcm.332.
23. Potocnik F.C., van Rensburg S.J., Hon D., Emsley R.A., Moodie I.M., Erasmus R.T. Oral zinc augmentation with vitamins A and D increases plasma zinc concentration: implications for burden of disease. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2–3):139–147. doi: 10.1007/s11011-006-9023-4.
24. Мухина Ю.Г., Ключников С.О., Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А. (ред.) *Клиническое значение нарушений метаболизма цинка: авторские лекции по педиатрии*. М.; 2005. Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.

25. Бирюкова Е.В. Современный взгляд на роль селена в физиологии и патологии щитовидной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(8):34–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28831396>.
26. Martin K.R. The chemistry of silica and its potential health benefits. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):94–97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435951>.
27. Скрипникова И.А., Гурьев А.В. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;(2):36–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22704221>.
28. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):99–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435952>.
29. Иванова И.И., Гнусев С.Ф., Апенченко Ю.С., Капустина Л.В., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):50–55. doi: 10.15690/vsp.v11i5.428.
30. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010;(4):28–31. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12839563/>.
31. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
32. Pludowski P, Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol C., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
33. Мартинчик А.Н., Королев А.А., Трофименко Л.С. *Физиология питания, санитария и гигиена*. М.: Высшая школа; 2000. 192 с.
34. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Клиническая оценка костной массы у детей. *Научно-практическая ревматология*. 2006;(1):79–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19082835>.
35. Апанасенко Л.Г. Индивидуальное здоровье: теория и практика. *Валеология*. 2006;(1):5–13. Режим доступа: <http://journal.valeo.sfedu.ru/journal/200601.pdf>.
36. Фролова Т.В., Охупкина О.В. Особенности микроэлементного баланса при диспластической патологии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. В: *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: сборник научных трудов*. М., Тверь, СПб.; 2010. С. 86–91.
37. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука; 2008:145–418.
38. Нецаева Г.И., Дрокина О.В., Мартынов А.И., Логинова Е.Н., Друк И.В., Лялюкова Е.А., Вершинина М.В. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Терапия*. 2015;(1):29–36. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356>.

References

1. Martynov A.I., Nechaeva G.I. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus*. 2018;13(1.2):1–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskogo-nauchnogo-meditsinskogo-obschestva-terapevtov-po-diagnostike-lecheniyu-i-reabilitatsii/viewer>
2. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Elemental status and flow characteristics of connective tissue dysplasia in children. In the book: Gнусев С.Ф., Kadurina T.I., Semyachkina A.N. (edited). *Pediatric Aspects of Connective Tissue Dysplasia. Achievements and perspectives: Russian collection of scientific works*. Issue 2. Moscow, Tver, S-Pb: PRE 100; 2011, pp. 39–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dislaziya-soedinitelnoy-tkani-put-k-diagnozu>
3. Styazhkina S.N., Knyazev A.D., Minakhanov I.I. Connective tissue dysplasia in modern clinical practice. *Sovremennyye innovatsii = Modern innovations*. 2016;(5):57–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26111030>.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. Mechanisms of magnesium and pyridoxine influence on the structure and properties of connective tissue as the basis for magnesium therapy of connective tissue dysplasia. *Lechashchiy vrach = The attending physician*. 2010;(8):71. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259/>.
5. Benevolenskaya L.I. (ed.) *Guide to Osteoporosis*. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge; 2003. 523 c. (In Russ.)
6. Semicheva T.V., Bakanova T.D. Peculiarities of bone tissue formation during puberty. *Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2002;(1):2–5. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-formirovaniya-kostnoy-tkani-v-period-pubertata>.
7. Rylova N.V., Troegubova N.A., Zhilinsky A.V., Sereda A.P., Hovhannisyants M.G. Assessment of mineral status in young athletes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(5):175–183. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183.
8. Gromova O.A. Osteotropic minerals: role in bone repair and damage. *RMZH = RMI*. 2015;(25):1496–1498. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteotropnye_mineraly_rol_y_vosstanovlenii_podderghanii_kostnoy_tkanilntervyyu_o_A_Gromovoy/
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – paradigm shift*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. pp. 197–253. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970440582-0000/000.html>.
10. Bird T.A., Levene C.I. The effect of a vitamin B-6 antagonist, 4-deoxypyridoxine, on the cross-linking of collagen in the developing chick embryo. *Biochem J*. 1983;210(3):633–638. doi: 10.1042/bj2100633.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
12. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Ladodo K.S., Zakharova I.N., Kor' I.Ya. et al. *National Programme for optimizing the supply of vitamins and minerals to Russian children (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and enriched products in pediatric practice)*. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatrician Association; 2017. 152 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29014438>.
13. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal*. 2009;7:e002. doi: 10.1621/nrs.07002.
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamins and minerals: between Scylla and Charybdis: about misconception and other monsters*. Moscow: MZNM; 2013. 764 c. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006596407>.
15. Pogozheva A.V. The value of food macro and micronutrients in optimizing bone mineral density. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):61–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23554894>.
16. Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseyeva O.G. Trace elements (copper, manganese, zinc, boron) and healthy bone: prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Ehndokrinologiya*. 2013;(38):42–49. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vklad_mikroelementov_medi_margantsa_tsinka_bora_v_zdorove_kosti_voprosy_profilaktiki_i_lecheniya_ost.html.
17. De Francisco A.L., Rodriguez M. Magnesium – its role in CKD. *Nefrologia*. 2013;33(3):389–399. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11840.
18. Ueshima K., Shibata M., Suzuki T., Endo S., Hiramori K. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury. *Magn Res*. 2003;16(2):120–126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892382>.
19. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *RMZH = RMI*. 2008;(4):230. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/fundamentalnaya_meditsina/Displaziya_soedinitelnoy_tkani_kletchnaya_biologiya_i_molekulyarnyy_mehanizmy_vozdeystviya_magniya/#ixzz6CjwVtR5.
20. Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: basic knowledge*. Moscow: ProtoTip; 2006. 176 p. (In Russ.)
21. Yu X.D., Yan C.H., Yu X.G., Gao Y., Xu J., Shen X.M. Effect of zinc deficiency on the protein expression of vitamin D receptor and calcium binding protein in growth stage rats duodenal mucosa. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006;44(1):11–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623997>.
22. Craig T.A., Benson L.M., Naylor S., Kumar R. Modulation effects of zinc on the formation of vitamin D receptor and retinoic X receptor alpha-DNA transcription complexes: analysis by microelectrospray mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2001;15(12):1011–1016. doi: 10.1002/rcm.332.
23. Potocnik F.C., van Rensburg S.J., Hon D., Emsley R.A., Moodie I.M., Erasmus R.T. Oral zinc augmentation with vitamins A and D increases plasma zinc concentration: implications for burden of disease. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2–3):139–147. doi: 10.1007/s11011-006-9023-4.
24. Mukhina Yu.G., Klyuchnikov S.O., Netrebenko O.K., Shcheplyagina L.A. (ed.) *Clinical significance of zinc metabolism disorders: author's lectures on pediatrics*. М.; 2005. (In Russ.) Available at: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.
25. Biryukova Ye.V. A Contemporary View on a Role Played by Selenium in Physiology and

- Pathology of the Thyroid Gland. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(8):34–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28831396>.
26. Martin K.R. The chemistry of silica and its potential health benefits. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):94–97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435951>.
 27. Skripnikova I.A., Gur'ev A.V. Microelements in the prevention of osteoporosis: focus on silicon. *Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;(2):36–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22704221>.
 28. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):99–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435952>.
 29. Ivanova I., Gnusaev S.F., Apenchenko Y.S., Kapustina L.V., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. The characteristic manifestations of digestive tract disorders in children with connective tissue dysplasia. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):50–55. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i5.428.
 30. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. The principles of rehabilitation for patients with connective tissue dysplasia. *Lechashchii vrach = The attending physician*. 2010;(4):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12839563/>
 31. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 32. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
 33. Martinchik A.N., Korolev A.A., Trofimenko L.S. *Physiology of nutrition, sanitation and hygiene*. Moscow: Higher School; 2000. 192 c. (In Russ.)
 34. Sheplyagina L.A., Moiseeva T.Y., Kruglova I.V. Clinical assessment of bone mass in children. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(1):79–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19082835>.
 35. Apanasenko L.G. Individual health: theory and practice. *Valeologiya = Valaology*. 2006;(1):5–13. (In Russ.) Available at: <http://journal.valeo.sfedu.ru/journal/200601.pdf>.
 36. Frolova T.V., Okhapkina O.V. Features of microelement balance in dysplastic-dependent pathology of undifferentiated dysplasia of connective tissue in children. In book: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and perspectives: A collection of scientific works*. Moscow-Tver-Saint Petersburg; 2010, pp. 86–91. (In Russ.)
 37. Oberlis D., KHarland B., Skal'nyy A. *Biological role of macro- and microelements in humans and animals*. Saint Petersburg: Nauka; 2008, pp. 145–418. (In Russ.)
 38. Nechaeva G.I., Drokina O.V., Martynov A.I., Loginova E.N., Druk I.V., Lyalyukova E.A., Vershinina M.V. Fundamentals of treatment patients with connective tissue dysplasia in primary care. *Therapy*. 2015;(1):29–36. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: tvort@mail.ru

Соловьева Екатерина Александровна, аспирант кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Степурина Лариса Леонидовна, заочный аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: larisastepurina@yandex.ru

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., врач-педиатр, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: tvort@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Tat'yana M. Tvorogova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

Ekaterina A. Solov'yeva, Postgraduate student at the Department of Pediatrics named after academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Larisa L. Stepurina, part-time postgraduate student at the Department of Pediatrics named after academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; b. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: larisastepurina@yandex.ru

Aleksandra S. Vorob'yeva, Cand. of Sci. (Med), Pediatrician, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Heroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: tvort@mail.ru