

**УДК 616-053.2:616-018.2**

Богомолова И.К., Левченко Н.В.

**ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

**Аннотация.** Представлены литературные данные, касающиеся дисплазии соединительной ткани.

**Ключевые слова:** Соединительная ткань, дисплазия.

Соединительная ткань (СТ) - это совокупность различных видов тканей, объединенных общностью происхождения и строения. Она составляет около 50% всей массы тела, образует скелет, наружные покровы, сухожилия, хрящи, связки, строуму органов, формирует внутреннюю среду организма, через которую все структурные элементы получают питательные вещества и отдают продукты метаболизма [16]. В.В. Серов и А.Б. Шехтер (1981) выделяют три основные разновидности СТ: 1) собственно соединительная ткань; 2) клетки крови и кроветворная ткань; 3) хрящевая и костная ткань. Собственно СТ делится на волокнистую (бывает рыхлой и плотной) и СТ со специальными свойствами (ретикулярная, жировая, пигментная, слизистая). Для плотной СТ характерно преобладание коллагеновых волокон, от ориентации в пространстве которых зависит деление ткани на оформленную (связки, сухожилия, хрящи, кости) и неоформленную (апоневрозы, сетчатый слой дермы, капсулы и оболочки органов). Рыхлая СТ состоит из межклеточного вещества и клеток (фибробласты, макрофаги, тучные, эндотелиальные, адвентициальные, адипоциты, плазмоциты) [32]. Межклеточное вещество состоит из волокнистых структур (коллагеновые, эластические, ретикулярные волокна) и основного вещества (состоит из воды, белков, липидов, полисахаридов, минеральных веществ - Mg, Ca, Na, K). К полисахаридам относятся гликозаминогликаны. Коллагеновые волокна состоят из коллагена - фибриллярного белка, являющегося главным компонентом экстрацеллюлярного матрикса СТ. В строении этого белка 1/3 всех аминокислотных остатков приходится на глицин, 1/3 - на пролин и гидроксипролин [4].

К ведущей функции СТ относится интеграция в единое целое различных органов и тканей организма. Также СТ выполняет морфогенетическую, трофическую (метаболическую), опорно-механическую (биомеханическую), защитную (барьерную), пластическую функции [32].

Значительная часть болезней соединительной ткани относится к классу дисплазий. Термин дисплазия соединительной ткани (ДСТ) прочно вошел в русскую медицинскую литературу в конце 80-х годов. ДСТ - генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [35]. ДСТ проявляется на следующих уровнях: 1) генном; 2) на уровне дисбаланса ферментативного и белкового обмена с повышенной секрецией или активностью металлопротеиназ, повышенной активностью лизилоксидазы и транслгутаминазы, отклонения в работе РНК; 3) нарушения на наноуровне - дисбаланс макро- и микроэлементов. Установлено, что дефицит магния в СТ приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул, включая протеогликаны, глюкозаминогликаны, коллагены и эластин [11]. Системность поражения при ДСТ связана с "вездесущностью" соединительной ткани в организме. Этим и объясняется нарушение костной и хрящевой ткани, поражение кожи, сосудистых и клапанных образований сердца, мочевыделительной, пищеварительной систем и других органов и систем [5, 10, 12, 23]. Широкое распространение, полиорганность поражения делают ДСТ важной медико-социальной проблемой. Очень часто пациенты наблюдаются у разных специалистов без осмысления патологии организма в целом [17]. ДСТ может иметь наследственную моногенную природу, в большинстве случаев с признаками аутосомно-доминантного наследования. Значительно чаще встречается ДСТ приобретенного генеза. Возникает в результате неблагоприятных действий на плод:

ОРВИ, токсикозы, гестозы, инфекционные заболевания урогенитального тракта, прием медикаментов во время беременности, осложнения в родах, профессиональные вредности, ухудшение экологической обстановки [6, 8, 17, 26]. На сегодня нет общих критериев диагностики, единой терминологии, классификации ДСТ, о чем свидетельствуют разноречивые сведения о частоте выявления данной патологии в популяции. Принято выделять дифференцированные (синдром Марфана, Элерса-Данло, остеогенез несовершенный, хондродисплазии, нефропатии, миопатии, аномалии суставов и др.) и недифференцированные ДСТ. Дифференцированные ДСТ характеризуются определенным типом наследования, отчетливо очерченной клинической картиной, иногда - установленным генным или биохимическим дефектом. В популяции эти заболевания встречаются редко. Например, несовершенный остеогенез с частотой 1:10000, синдром Марфана - 1:10000 - 1:15000, синдром Элерса-Данло - 1:100000. Известно более 70 видов наследственных коллагенопатий, и с улучшением молекулярной генетики количество их будет увеличиваться [17, 35]. Недифференцированные ДСТ в практической деятельности врача встречаются гораздо чаще и диагностируются тогда, когда выявляемые у пациента фенотипические признаки не укладываются ни в одно из известных наследственных заболеваний соединительной ткани. До настоящего времени в мире не проведено строгих эпидемиологических исследований по распространенности ДСТ. Данные о встречаемости недифференцированной ДСТ колеблются в широких пределах. Так, при изучении частоты встречаемости ДСТ среди генетически детерминированных заболеваний моногенной и мультифакториальной природы по данным обращаемости первичных семей в Диагностический центр (медико-генетический) Санкт-Петербурга за 1996-2000 годы, установлено, что на долю разных нозологических форм ДСТ пришлось 6,1%. При этом пик диагностики приходится на школьный возраст (62% больных) [17]. Вместе с тем, в исследовании И.А. Викторовой (2004), ДСТ выявляется с частотой от 26 до 80% [5]. При первичном скрининге 2000 школьников Оренбурга и Оренбургской области, расп-

роstrаненность недифференцированных ДСТ составила 34,21% [13]. По данным Б.В. Головского, среди практически здоровых лиц до 35% имеют ДСТ той или иной степени выраженности [10]. Данные литературы свидетельствуют о наличии тесной связи между числом внешних фенотипических признаков ДСТ и частотой выявления ДСТ внутренних органов [5, 10, 26]. По наблюдениям Г.И. Нечаевой с соавторами (2006) есть временная закономерность проявления признаков ДСТ. В периоде новорожденности - это отставание в росте, низкая масса тела, долихостеномелия, маленькая верхняя челюсть, дисплазия тазобедренных суставов. В возрасте 5-7 лет обнаруживаются сколиозы позвоночника, деформация грудной клетки, плоскостопие, гипермобильность суставов. В 7-8 лет выявляются миопия, пролапс митрального клапана [27]. В исследовании, проведенном И.А. Викторовой (2004) выявлены патогномоничные синдромы при ДСТ: нарушение осанки, сколиозы (64,8%), плоскостопие (60,5%), миопия (54%), дисплазия зубо-челюстной системы (41%), пролапсы клапанов (23,0%), дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (16%), расширение крупных сосудов (1,2%) [5]. В настоящее время из ДСТ наиболее изучены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка, аневризмы перегородок сердца, открытое овальное окно и др. В рабочей классификации (С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, В.В. Болбиков 1997 - 2001 г.) выделяют 29 видов малых аномалий сердца (МАС). Пролапс митрального клапана обнаруживается у детей на первом году жизни в 5,37% случаев, у школьников 6 - 14 лет в 22 - 31% , у подростков 15 - 17 лет - в 14,1% [25]. Установлено, что более высокий удельный вес стигмации сердца характерен для экологически неблагоприятных районов [9]. Лица с малыми аномалиями развития сердца относятся в группу риска развития легочной гипертензии, инфекционного эндокардита, нарушения ритма и проводимости, внезапной смерти [3, 8, 35, 36].

При обследовании 57 больных в возрасте 6-16 лет с идиопатическим пролапсом митрального клапана с регургитацией крови, выявлено повышение уровня метаболитов NO в сыворотке крови [29]. Имеются сведения о положительном эффекте терапии препаратами

магния на клиническое состояние, гемодинамические показатели у больных с регургитацией на митральном клапане [2, 5, 29, 37]. Установлена взаимосвязь ДСТ сердца с выраженной вегетативной симптоматикой [18]. Для детей и подростков с ДСТ характерно преобладание эффектов симпатической нервной системы [26]. В работе Ю.В. Смирновой (2007) доказано, что патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей ассоциируется с малыми формами ДСТ и является одним из проявлений ангиодисплазий. Клинические проявления при этом разнообразны: цереброваскулярная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, эпилептические припадки [34]. Установлено, что изменения в соединительной ткани сочетаются с нарушениями в системе свертывания крови, проявляющимися рецидивирующими геморрагическими и тромботическими синдромами [33]. Гипермобильность суставов является наиболее частым и явным проявлением недифференцированной ДСТ у детей, а также входит, как обязательный компонент, в симптомокомплекс конкретных наследственных ДСТ (синдром Марфана, Элерса-Данло и др.). По данным Ю.В. Пономаренко, выявляется в 41,4% случаев у лиц молодого возраста [31]. Выявлены более высокая встречаемость маркеров ДСТ у больных с трахеобронхиальной патологией, особенности течения обструктивных заболеваний. Частым провоцирующим фактором обострения бронхиальной астмы является эмоциональная и физическая нагрузка, болезнь может сопровождаться спонтанным пневмотораксом, требует более длительного лечения [7, 15]. У детей с бронхиальной астмой частота клинически и функционально значимых проявлений ДСТ сердца увеличивается по мере нарастания тяжести астмы [20]. У пациентов с ДСТ обнаружена высокая частота патологических изменений шейного отдела позвоночника, нарушений кровотока, магистральных артерий шеи, снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (67%) [30]. Литературные данные показывают, что у лиц с ДСТ в 30-60% случаев выявляется дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, аномалии прикуса, роста зубов, кариес, изменение тканей пародонта [6, 10].

Поражение желудочно-кишечного тракта при наличии ДСТ встречается достаточно часто (аномалии желчного пузыря, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, хронический запор) и имеет особенности [1, 14, 26, 27]. Так, для хронического гастродуоденита характерно раннее начало, длительное течение, выраженные нарушения моторики и поражение слизистой [19]. Изменения со стороны мочевыделительной системы представлены пиелоктазией, удвоением чашечно-лоханочной системы, нефроптозом [17, 30]. В исследованиях отмечена высокая частота миопии (30-77%) у лиц с ДСТ [10, 12]. Выявляются признаки иммунодефицита, очаги инфекции в различных органах [13, 17]. Слабость сосудистой стенки ведет к развитию варикозного расширения вен нижних конечностей, малого таза у девушек [24]. ДСТ в 2 раза чаще диагностируется у девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей, не связанными с нейроэндокринными синдромами. Характерны рецидивы нарушений менструальной функции даже на фоне эффективного негормонального лечения [21].

Несостоятельность СТ может быть выявлена уже на этапе физикального обследования больного. По мнению Т.И. Кадуриной с соавторами (2009), постановка диагноза недифференцированной ДСТ правомочна при выявлении у пациента: 1) 6-8 и более клинико-инструментальных ДСТ признаков; 2) вовлечения в патологический процесс не менее 2-3 различных органов; 3) лабораторного подтверждения нарушения обмена соединительной ткани (обнаруживается повышение уровня суточной экскреции гликозаминогликанов и оксипролина с мочой); 4) выявления факта семейного накопления признаков ДСТ. Современной и перспективной является молекулярно-генетическая диагностика [17]. На сегодня не раскрыты в полной мере патофизиологические аспекты развития ДСТ. Не изучены вопросы взаимосвязи гликозаминогликанов и липидного обмена, недостаточно освещены изменения СТ в раннем и дошкольном возрастах. Таким образом, ДСТ проявляется полиорганными нарушениями, служит фоном для развития ассоциированных заболеваний со склонностью к хронизации. Недооценка значимости ДСТ ведет к несвоевременной диагностике прогностически важных состояний,

неполноценности профилактических мероприятий, неверному выбору тактики ведения пациентов [23], что обосновывает дальнейшее изучение проблемы дисплазии соединительной ткани.

### Литература:

1. Апенченко Ю.С. Проявления соединительнотканной дисплазии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. - 2006. - № 6. - С. 33 - 36.
2. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Е.Н. Басаргина // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - Т. 7, № 1. - С. 129 - 133.
3. Белан Ю.Б. Структурно-функциональные особенности соединительнотканной дисплазии сердца у детей : автореф. дис ... доктора мед. наук : 14.00.06; 14.00.09 / Ю.Б. Белан. - Омск, 2002. - 46 с.
4. Березов Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. - М. : Медицина, 1998. - 704 с.
5. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : автореф. дис ... доктора мед. наук : 14.00.05; 14.00.15 / И.А. Викторова. - Омск, 2004. - 41 с.
6. Влияние климатогеографических условий севера на показатели распространенности и степени выраженности зубочелюстных аномалий, патологии твердых тканей зубов и тканей пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.А. Куприянов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2007. - Т. XIV, № 3. - С. 179 - 181.
7. Гавалов С.М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С.М. Гавалов, В.В. Зеленская // Педиатрия. - 1999. - № 1. - С. 49 - 52.
8. Галактионова М.Ю. Аритмии у детей : Справочное пособие / М.Ю. Галактионова, И.П. Артюхов. - Ростов - на - Дону: Феникс; Красноярск : Издательские проекты, 2007. - 144 с. - (Медицина для Вас).
9. Гнусаев С.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С. 20 - 25.
10. Головской Б.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б.В. Головской, Л.В. Усольцева, Н.С. Орлова // Росс. семейный врач. - 2000. - № 4. - С. 52 - 57.
11. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани / О.А. Громова // Дисплазия соединительной ткани. - 2008. - № 1. - С. 25 - 34.
12. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев [и др.] // Педиатрия. - 2006. - № 2. - С. 89 - 91.
13. Дисплазии соединительной ткани / Р.Г. Оганов [и др.]. - Оренбург : Издательский центр ОГАУ, 2003. - 224.
14. Дисплазия соединительной ткани как одна из причин возникновения хронических запоров у детей / Е.В. Комарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 114 - 115.
15. Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания: автореф. дис ... канд. мед. наук 14.00.05 / И.В. Друк. - Омск, 2004. - 22 с.
16. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э.В. Земцовский. - Изд-во : СПб : ТОО "Политекс-Норд-Вест", 2000. - 115 с.
17. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. - СПб.: Элбис-СПб, 2009. - 704 с.: илл.
18. Калмыкова А.С. Малые сердечные аномалии и синдром вегетативной дисфункции у детей / А.С. Калмыкова, А.С. Ткачева, Н.В. Зарытовская // Педиатрия. - 2003. - № 2. - С. 9 - 11.
19. Коржов И.С. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани / И.С. Коржов, С.И. Мозговой // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 5. - Приложение. - С. 91 - 94.
20. Коровина Н.А. Состояние соединительной ткани сердца у детей при бронхиальной астме / Н.А. Коровина, А.А. Тарасова, Н.А. Кадымов // Педиатрия. - 2008. - Т. 87. - № 4. - С. 33 - 37.
21. Клинико-anamнестические и гормональные особенности олигоменореи и вторичной

- амениореи у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани / С.А. Левенец [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2006. - № 1. - С. 39 - 41.
22. Клинические признаки и особенности вегетативного статуса у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани / И.А. Викторова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - Т.7, № 5. - С. 27 - 33.
23. Куликов А.М. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание / А.М. Куликов, В.П. Медведев // Рос. семейный врач. - 2000. - № 4. - С.37 - 51.
24. Мозес В.Г. Клинические проявления системного поражения соединительной ткани у женщин раннего репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза / В.Г. Мозес, К.Б. Мозес // Бюллетень сибирской медицины. - 2006. - № 1. - С. 87 - 90.
25. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. - СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2005. - 480 с.
26. Нечаева Г. Дисплазия соединительной ткани : распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. Нечаева, И. Викторова, И. Друк // Врач. - 2006. - № 1. - С. 19 - 23.
27. Нечаева Г.И. Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г.И. Нечаева, Е.А. Лялюкова, Н.Н. Мекина // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 5. - Приложение. - С. 76 - 81.
28. Дисплазии соединительной ткани / Р.Г. Оганов [и др.]. - Оренбург : Издательский центр ОГАУ, 2003. - 224 с.
29. Оксид азота у детей с пролапсом митрального клапана / А.Г. Кучеренко [и др.] // Педиатрия. - 2005. - № 2. - С. 13 - 15.
30. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков / В.Г. Арсентьев [и др.] // Педиатрия. - 2009. - Т.87. - № 1. - С. 135 - 138.
31. Пономаренко Ю.В. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной соединительнотканной дисплазии // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - №5. - Приложение. - С. 15- 17.
32. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. - М. : Медицина, 1981. - 312 с.
33. Стуров В.Г. Нарушение конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии : автореф. дис ... доктора мед. наук : 14.00.09; 14.00.16 / В.Г. Стуров. - Новосибирск, 2008. - 46 с.
34. Смирнова Ю.В. Патологические извитость внутренних сонных артерий у детей : особенности этиологии и патогенез нарушений мозгового кровообращения : автореф. дис ... доктора мед. наук : 14.00.16 / Ю.В. Смирнова. - Новосибирск, 2007. - 41 с.
35. Яковлев В.М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В.М. Яковлев, Карпов Р.С., Белан Ю.Б. // Омск : Курьер, 2001. - 160 с.
36. Bobkowski W. Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias in children with mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Siwinska, J. Zachwieja [et al.] // Pol Merkuriusz Lek. - 2001. - V.11, № 62. - P.125 - 128.
37. Lichodziejewska B. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation / B. Lichodziejewska, J. Klos, J. Rezler // Am. J. Cardiol. - 1997. - V. 76, № 6. - P. 768 - 772.