



УДК 611.013.395-007.17-07-08

Р.О. ДЕМИДОВ¹, С.А. ЛАПШИНА^{1,2}, С.П. ЯКУПОВА^{1,2}, Р.Г. МУХИНА³¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138³Городская клиническая больница № 7, 420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению

Демидов Роман Олегович — студент 6 курса лечебного факультета, тел. (843) 521-78-18, e-mail: demid_333@mail.ru**Лапшина Светлана Анатольевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 237-34-83, e-mail: svetlanalapshina@mail.ru**Якупова Светлана Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 237-36-18, e-mail: yakupovasp@mail.ru**Мухина Равия Гаязовна** — заведующая ревматологическим отделением, тел. (843) 221-36-55, e-mail: mukhina555@mail.ru

Дисплазия соединительной ткани представляет собой уникальную аномалию развития организма, включающую большую гетерогенную группу состояний, которая относится к числу сложных вопросов современной медицины. В статье представлен обзор литературы, посвященной определению, патогенезу, классификациям, общим подходам к диагностике и лечению дисплазии соединительной ткани. Рассматриваются причины развития дисплазии соединительной ткани, описываются клинические формы. Приводятся данные о распространенности дисплазии соединительной ткани в зависимости от поражения органов и систем. Системность поражения обусловлена широким распространением в организме самой соединительной ткани. Ведущее место отводится клинической оценке недифференцированной формы соединительнотканной дисплазии. Описан клинический случай пациента с этой патологией. Данный обзор обосновывает важность своевременного выявления проявлений соединительнотканной дисплазии.

Ключевые слова: коллаген, дисплазия соединительной ткани, диагностика, лечение.

R.O. DEMIDOV¹, S.A. LAPSHINA^{1,2}, S.P. YAKUPOVA^{1,2}, R.G. MUKHINA³¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Tract, Kazan, Russian Federation, 420064³City Clinical Hospital № 7, 54 Marshal Chuykov St., Kazan, Russian Federation, 420103

Connective tissue dysplasia: current approaches to the clinic, diagnosis and treatment

Demidov R.O. — 6th year student of the medical faculty, tel. (843) 521-78-18, e-mail: demid_333@mail.ru**Lapshina S.A.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, tel. (843) 237-34-83, e-mail: svetlanalapshina@mail.ru**Yakupova S.P.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, tel. (843) 237-36-18, e-mail: yakupovasp@mail.ru**Mukhina R.G.** — Head of the Rheumatology Department, tel. (843) 221-36-55, e-mail: mukhina555@mail.ru

Connective tissue dysplasia is a unique anomaly of development of an organism, including a large heterogeneous group of conditions, which belongs to the complex issues of modern medicine. The article offers a review of the literature on the definition, pathogenesis, classification, general approaches to diagnosis and treatment of connective tissue dysplasia. Discusses the reasons for the development of connective tissue dysplasia, clinical forms are described. Data on the prevalence of connective tissue dysplasia with regard to the involvement of organs and systems. Systemic failure caused by a wide spread in the body of the connective tissue. The focus was on the clinical evaluation of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia. Describes a clinical case of a patient with this disease. This review discusses the importance of timely diagnosis manifestations of connective tissue dysplasia.

Key words: collagen, connective tissue dysplasia, diagnosis, treatment.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это генетически детерминированное состояние, 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 фармако-

динамики лекарств [1]. В основе формирования дисплазии соединительной ткани лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним. Морфологически все эти изменения характеризуются неправильным формированием цепей коллагена, в результате чего образуются так называемые аномальные тримеры коллагена, которые не выдерживают должных механических нагрузок; изменениям также подвергаются и эластические фибриллы, и гликопротеиды, и протеогликаны с фибробластами [2].

Влияние среды играет роль триггерных факторов. Некоторые исследователи допускают патогенетическое значение гипомagneмии, основываясь на том, что в 46,6-72,0% наблюдений при ДСТ обнаруживается дефицит магния в различных субстратах [3].

Клинические проявления будут зависеть от преимущественности поражения плотной или рыхлой соединительной ткани, количества и качества мутаций, характера и выраженности нарушений фибриллогенеза. Ввиду того, что соединительная ткань распространена в организме повсеместно — кости, кожа, хрящевая ткань, стенка сосудов, строма органов, заболевание носит полисистемный характер с разнообразной симптоматикой [4].

Классификация ДСТ — один из самых дискуссионных вопросов. Выделяют дифференцированную и недифференцированную дисплазию соединительной ткани. К дифференцированной (генерализованной) относятся синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиккера, несовершенного остеогенеза и другие. Недифференцированную ДСТ (НДСТ) диагностируют в тех случаях, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из дифференцированных синдромов [5, 6]. Все проявления в данном случае разделяют на группы — синдромы в зависимости от того, какие органы и системы оказываются вовлеченными в патологический процесс: астенический, вертеброгенный, клапанный, торакодифрагмальный, аритмический, сосудистый, бронхолегочный, висцеральный, синдром гипермобильности суставов, синдром патологии органа зрения и стопы и другие [7].

Наиболее часто (в 57-94% случаев) ДСТ диагностируется по патологии скелета: деформация грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, гипермобильность суставов, ювенильный остеохондроз [8, 9]. Патология мышечной системы проявляется гипотрофией, гипотонией мышц, диастазом прямых мышц живота, абдоминальными грыжами; патология кожи — в виде гиперэластичности кожи, стрий. С большой частотой встречается особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги», что свидетельствует о неполноценности коллагена кожи [10].

Со стороны поражений сердечно-сосудистой системы наиболее часто (3-10%) встречаются пролапс митрального клапана (ПМК) и ложные хорды левого желудочка [5, 8]. Жалобы на перебои в работе сердца и сердцебиения предъявляют 42% пациентов с ДСТ, из них у 97% инструментально подтверждаются нарушения ритма сердца и проводимости [8, 11]. Обнаружено изменение артериального давления: у молодых лиц чаще встречается так называемая идиопатическая артериальная

гипотензия, с возрастом — преобладает артериальная гипертензия [8]. Проявления сосудистого синдрома — варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, варикоцеле, геморрой, поражение артерий эластического типа в виде патологической извитости артерий вплоть до петлеобразования [13].

Более чем у трети лиц с ДСТ наблюдаются офтальмологические проявления — миопия различной степени, астигматизм, гиперметропия, вывих и подвывих хрусталика [8]. Часто обнаруживается патология желудочно-кишечного тракта — дискинезия желчевыводящих путей, дуоденогастральный и гастроэзофагальный рефлюксы, гастроптоз, дивертикулы пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [8]. Со стороны мочевой системы ДСТ чаще проявляется нефроптозом — в 9,1-20% случаев, аномалиями строения почек — у 11,6% [4, 8]. Достаточно редко наблюдается поражение бронхолегочной системы (6%) [8].

Поражение нервной системы может характеризоваться синдромом вегетососудистой дистонии (ВСД) — в 68-87,0% случаев, синдромом цереброваскулярных нарушений. ДСТ часто сопровождается геморрагическими и тромботическими нарушениями, нарушениями иммунной защиты. Есть данные о высокой частоте выявления синдромов вторичного иммунодефицита, аутоиммунных и аллергических синдромов [6].

Общие подходы к диагностике недифференцированной ДСТ должны быть основаны на комплексном анализе результатов клинических, генеалогических и лабораторно-инструментальных исследований [4, 5, 12]. Клинико-генеалогическое обследование родственников пациента является чрезвычайно важным, так как позволяет подтвердить наследственную природу выявленной патологии, обнаружить накопление проявлений дисплазии соединительной ткани в семье. Важным моментом в постановке диагноза будет выявление малых аномалий развития у пациента и у родственников первой и второй степени родства, а также установление предполагаемых факторов риска развития ДСТ [1, 2]. Специфические лабораторные тесты отсутствуют. В проведении молекулярно-генетического исследования нет необходимости. Это дорогостоящий и мало доступный практическому врачу метод диагностики, который чаще применяется для подтверждения дифференцированной ДСТ. Диагностическую и прогностическую информативность имеют такие биохимические показатели, как уровень оксипролина или гидроксипролина в моче и крови, определение сульфатированных и суммарных гликозаминогликанов. Уровень свободного гидроксипролина служит маркером процессов деструкции коллагена, а пептидосвязанный гидроксипролин отражает как процессы распада, так и биосинтеза коллагена. Повышенная экскреция данных маркеров резорбции кости будет коррелировать со степенью деструкции костной ткани и с интенсивностью ее катаболизма [5, 14]. Следует подчеркнуть, что данные показатели не являются строго специфичными и будут иметь значение в качестве дополнительного диагностического теста, а также для контроля лечения и выборе наиболее адекватной терапии. У лиц с дисплазией соединительной ткани имеются факторы риска остеопороза, поэтому для его верификации должна проводиться денситометрия [15].



Рисунок 1. Гипермобильный пястно-фаланговый сустав I пальца



Для скрининг-диагностики ДСТ применимы критерии Т. Милковска-Димитриевой и А. Каркашева (1985), для оценки выраженности дисплазий — критерии степени выраженности по Т.Ю. Смольновой (2003), таблицы Т.И. Кудуриной и Л.Н. Абакумовой, выраженные в баллах [16]. Общие подходы к лечению НДСТ должны содержать рекомендации по немедикаментозной терапии, куда входит адекватный режим дня, лечебная физкультура, кинезитерапия, массаж, физиолечение, психотерапия, санаторно-курортное лечение, ортопедическая коррекция, профессиональная ориентация; диетотерапия с использованием продуктов питания, обогащенных белком, витаминами и микроэлементами. Лекарственная терапия включает патогенетическое лечение (стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизация минерального и витаминного обменов, улучшение биоэнергетического состояния организма). Симптоматическая терапия ориентирована на купирование болевого синдрома, улучшение венозного кровотока, прием седативных препаратов и т.д. [1, 4].

Все перечисленное диктует необходимость довольно высокого уровня знаний и осведомленности о ДСТ среди практикующих врачей различных специальностей, в первую очередь, терапевтов.

Сложность диагностики ДСТ иллюстрирует следующий **клинический случай**.

Больной А., 19 лет, студент обратился с жалобами на «хруст» во всех суставах, позвоночнике, боли в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, в локтевых, лучезапястных суставах ноющего характера, появляющиеся и усиливающиеся при статической нагрузке, подъеме тяжестей, уменьшающиеся после занятий гимнастикой и приема НПВП. Отмечает утреннюю скованность в позвоночнике длительностью менее 30 минут; тугоподвижность в тазобедренных суставах при ротационных движениях; боли в стопах при нагрузках. Эпизоды тахикардии, потливость в ночное время суток, частые головные боли, похолодание рук и ног, общую слабость и повышенную утомляемость.

Больным считает себя с 2007 года (14 лет), когда отметил появление выраженного «хруста» во

Рисунок 2. Рентгенография тазобедренных суставов в прямой проекции – двухсторонний коксартроз II ст., признаки субхондрального склероза крестцово-подвздошного сочленения



всех суставах (связывает с активным ростом в этот период). Затем появились боли в позвоночнике, в мелких, а затем и крупных суставах с припухлостью. Принимал НПВП с хорошим эффектом. По словам пациента, гипермобильность суставов отмечается с 8 лет. С детства на протяжении долгих лет наблюдался у многих специалистов поликлиники с различными диагнозами: пролапс митрального клапана I-II степени с умеренной регургитацией, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, хронический гастрит, хронический холецистит, хронический тонзиллит, искривление носовой перегородки, ВСД, остеохондроз шейного и поясничного отделов позвоночника, продольное плоскостопие, воронкообразная деформация грудной клетки, левосторонний сколиоз верхнегрудного отдела, варикоцеле III степени, водянка оболочек левого яичка. Часто более 6 раз в течение года болеет простудными заболеваниями. Консультирован эндокринологом в 2010 г., на УЗИ щитовидной железы — малый объем щитовидной железы, определение уровня гормонов (Т3, Т4, ТТГ) — эутиреоз, АКТГ, кортизол, общий тестостерон в норме.

В 2012 г. был на консультации у ревматолога, рекомендовано дообследование. Предварительный диагноз: ревматоидный артрит, спондилоартрит (анкилозирующий спондилит), остеопороз, ДСТ.

Наследственность: мать — ПМК, спондилоартроз, остеопороз, нефроптоз, гастроптоз, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей; отец — миопия средней степени тяжести, пролапс митрального клапана, псориаз.

При объективном осмотре телосложение астеническое. ИМТ — 15,5. Кожа чистая, эластичность хорошая, в области правого надколенника шрам в виде «папиросной бумаги». Ногти не изменены. Подкожно жировой слой снижен. Мышечная система развита слабо. Лимфатические узлы при осмотре не видны, при пальпации не увеличены. Выслушивается систолический шум над верхушкой сердца. Артериальное давление 96/56 мм рт. ст. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

При обследовании костно-суставной системы выявлена болезненность при пальпации остистых отростков позвонков на уровне Т3-Т6, L1-L5, верхней части гребня крестца, паравертебральной точки вблизи задних верхних остей подвздошной кости. Гипермобильная кисть, гипермобильный пястно-фаланговый сустав I пальца (рис. 1). Тест запястья положительный. Функциональные тесты по оценке подвижности позвоночника в норме.

Лабораторно-инструментальные данные (2012 г.): СРБ, кальций, фосфор, креатинин, мочевая кислота, общий белок, коагулограмма, протеинограмма в норме. HLA — B27 — негативность. Антитела к модифицированному цитрулинированному виментину не выявлены. Рентгенография кистей — подвывихи I пястно-фаланговых суставов обеих кистей, деформирующий артроз I степени проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей. Рентгенография тазобедренных суставов в прямой проекции — двухсторонний коксартроз II ст., признаки артроза крестцово-подвздошного сочленения (рис. 2). Денситометрия поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости, дистальных отделов костей предплечья выявила остеопению с $Z = -1,3$ до $-2,4$. МРТ позвоночника в режиме T1, T2, T2 с подавлением сигнала от жировой ткани: проявления остеохондроза, пролабирование межпозвонковых дисков L4-L5, L5-S1. МРТ сосудов головного мозга в режиме ангиографии (2013 г.): вариант развития Виллизиева круга в виде отсутствия кровотока по обеим задним соединительным артериям. Неравномерное сужение просвета интракраниального сегмента правой позвоночной артерии. При повторной консультации был выставлен заключительный диагноз: Недифференцированная дисплазия соединительной ткани средней степени тяжести с синдромами: астенический, вертеброгенный, торакодифрагмальный, суставной, клапанный, сосудистый, синдром вегето-сосудистой дистонии. Было рекомендовано: при болях прием НПВП (мелоксикам 15 мг 1 раз в день, целекоксиб 200 мг 2 раза в день или эторикокиб 90 мг 1 раз в день), хондропротекторы (хондроитин сульфат и глюкозамин), регуляторы кальциево-фосфорного обмена, витамины группы В, С, препараты магния, метаболические препараты (этилметилгидроксипиридина сукцинат), ограничение физических нагрузок; лечебная физкультура, массаж, физиолечение. В течение последних двух лет строго следовал назначенным рекомендациям. Отмечает улучшение своего состояния на фоне назначенной терапии. Прогноз для жизни благоприятный.

Заключение. У пациента имеются признаки поражения соединительной ткани (плоскостопие, деформация грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, варикозное расширение вен, врожденная аномалия развития сосудов головного мозга в виде дисплазии задних соединительных артерий и правой позвоночной артерии), заболевание носит полисистемный характер. Выявлены факторы риска развития дисплазии (недостаточная масса тела) и ассоциированные с ДСТ микробно-воспалительные заболевания (хрониче-

ский тонзиллит, частые ОРВИ), обнаружены признаки накопления дисплазии в семье. Имеющиеся у пациента синдромы, в первую очередь, суставной, укладываются в ДСТ.

Представленный пример показывает трудность диагностики данной патологии. Молодой пациент наблюдался у значительного количества специалистов с различными диагнозами, проводилось большое количество обследований. Знание врачами такой патологии позволит сократить количество обследований, правильно поставить диагноз и вовремя назначить адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. — Омск: Типография БЛАНКОМ, 2007. — 188 с.
2. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Руководство для врачей. — Донецк: Заславский, 2009. — 361 с.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 4 (314). — С. 230-38.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. — СПб: Элби-СПб, 2009.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Росс. кардиологический журнал. — 2012. — № 4 (96). — Прил. 1. — 32 с.
6. Тябут Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани // Соврем. ревматол. — 2009. — № 2. — С. 19-23.
7. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 22-28.
8. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани. — Запорожье: ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», 2011; 2.
9. Беленький А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинико-инструментальная характеристика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Г. Беленький. — М.: ГУ «Институт ревматологии РАМН», 2004. — 51 с.
10. Кожные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2012. — С. 30-35
11. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, И.В. Друк [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 6. — С. 2-7.
12. Кадурина Т.И. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Абакумова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: рос. сб. науч. тр. с междунар. участием / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — Тверь; Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ 100», 2010. — С. 32-39.
13. Свистунов А.А., Царев О.А., Маслякова Г.Н. и соавт. Клиническое течение варикозной болезни у больных с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 2. — С. 261-266.
14. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров / Л.С. Эверт, С.В. Бороздун, Е.И. Боброва, Е.С. Паничева, В.С. Кузнецов, С.В. Качин // Журнал Сибирского федерального университета / серия «Химия» — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 385-390.
15. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций // Педиатрия. — 2014. — Т. 93, № 5 (Приложение). — С. S1-S40.
16. Кадурина Т.И., Абакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Мед. вест. Север. Кавказа. — 2008. — Т. 2, № 10. — С. 15-20.