



НЕСТЕРЕНКО З.В.
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ — МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ФЕНОМЕН XXI ВЕКА

Актуальность проблемы

За последние 20–25 лет изменилось классическое клиническое течение многих известных болезней, увеличилась частота проявлений стигм дизэмбриогенеза у детей, имеет место рост аллергических и аутоиммунных заболеваний. Рождение менее 4 % здоровых детей, увеличение удельного веса перинатальной патологии, рост случаев внезапной смерти среди населения разных возрастных групп вызывает необходимость изучения этого явления с привлечением ученых различных специальностей [1, 4, 6, 8, 9, 11].

С начала 90-х годов прошлого века публикуются работы, объясняющие масштабность патоморфоза многих болезней дисплазией соединительной ткани (ДСТ). В XXI столетии это научное направление продолжает активно развиваться. В России созданы национальные рекомендации по диагностике и лечению дисплазии соединительной ткани, на западе уточняются критерии диагностики ее отдельных форм [7].

Изменения условий окружающей среды, последовавшие за интенсивным развитием промышленности в XIX–XX веках, воздействие громадного количества факторов, к встрече с которыми эволюционно человечество не было подготовлено, не могли не оставить следа. Организм человека должен был приспосабливаться к новым условиям существования. Многие авторы, занимающиеся этой проблемой, считают, что строение организма, его органов и систем определяется эволюционным приспособлением к условиям окружающей среды, когда используются эволюционно выгодные врожденные системы адаптации [1, 3, 10].

Соединительная ткань (СТ) составляет более 50 % массы человеческого тела, выполняет в организме многочисленные функции: трофическую, оксигенирующую, защитную, опорную, механическую, гомеостатическую, структурообразующую. Системность поражения при патологии СТ во многом связана с всеобъемлющим распространением ее в организме человека. Изменения соединительной ткани, связанные с нарушением синтеза и

функции производных коллагеновых и эластических белков, Р. Beighton (1983) предложил назвать **дисплазиями соединительной ткани**.

Исследователи, изучающие проблему ДСТ, неоднократно делали попытку создания согласованных рекомендаций по диагностике дисплазии соединительной ткани: 1986 г. — Берлинская нозология рассматривает наследственное происхождение ДСТ; в 1994 г. предложено разделить ДСТ на дифференцированные (синдром Марфана, Элерса — Данло) и недифференцированные (MASS-синдром) (Glesby M.J., Нечаева Г.И., Яковлев В.М.). Гентские критерии (De Raere A., 1994) определили критерии диагностики синдрома Марфана, MASS-синдрома. В 1996 г. — Вилльфраншские критерии (Р. Beighton) синдрома Элерса — Данло, 1998 г. — Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов. В 2010 г. были пересмотрены диагностические критерии синдрома Марфана. Однако по-прежнему отсутствуют критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [1, 3, 6].

Морфологические и патогенетические аспекты формирования дисплазии соединительной ткани

Внутренняя основа организма, его наследственность (генотип) находит свое выражение при определенных условиях в развитии организма с определенными признаками (фенотип). **Фенотип** — результат взаимодействия генотипа со средой, результат реализации внутренних возможностей, заложенных в генотипе. Генотип определяет и контролирует фенотип. При изменении генотипа изменяется реакция наследственной структуры на условия среды, новая норма реакции в прежней среде ведет к развитию новых признаков [2–4, 6, 10].

Собственно соединительная ткань представлена **рыхлой и плотной** соединительной тканью.

Рыхлая соединительная ткань представлена в организме повсеместно: составляет строю органов, окружает кровеносные сосуды, нервы, мышцы, фасции, образует базальную мембрану клеток, артерии мышечного типа, артериолы и состоит из **клеток** и **внеклеточного матрикса**. В организме происходит постоянное обновление компонентов рыхлой соединительной ткани: клеток (фибробласты, тучные, плазматические, эндотелиальные клетки, а также клетки крови), межклеточного вещества (внеклеточный матрикс). **Межклеточное вещество** — полужидкий, вязкий гель, в котором располагаются клетки и волокна соединительной ткани (коллагеновые, эластические и ретикулярные).

Фибробласты участвуют в синтезе волокон соединительной ткани, протеогликанов, гликозаминогликанов, липидов, простагландинов, циклических нуклеотидов. **Тучные клетки** синтезируют гепарин, протеолитические ферменты, мукополисахариды, при их деградации образуются гистамин, серотонин, эозинофильный фактор. Общеизвестна роль тучных клеток в формировании аллергических реакций. **Плазматические клетки** образуются из В-лимфоцитов и отвечают за синтез иммуноглобулинов. **Эндотелиальные клетки** выстилают кровеносные сосуды, участвуют в образовании новых капилляров. **Гладкомышечные клетки** обладают сократительной функцией и располагаются в стенках сосудов. **Клетки крови** (лейкоциты, лимфоциты, моноциты) обеспечивают иммунную защиту организма, а также фагоцитоз, секретируют монокины, лизоцим, интерферон, интерлейкины, некоторые факторы системы комплемента.

Коллагеновые волокна состоят из фибриллярных белков коллагенов — основного компонента **экстрацеллюлярного матрикса**. Коллагенами обеспечивается поддержание структурной целостности тканей, агрегации тромбоцитов, гемостазис, участие в онто- и органогенезе. **Эластические волокна** — компоненты внеклеточного матрикса, поддерживают упругость тканей (легко растягиваются и сокращаются). Потеря эластических волокон сопровождается процессом старения и приводит к развитию тяжелых состояний (эмфизема легких). **Ретикулярные волокна** располагаются в строении органов, где рыхлая соединительная ткань связана с капиллярами, нервными и мышечными волокнами, в кроветворных тканях. Ретикулярные волокна по строению схожи с эластическими, но менее толстые и более ветвистые.

Плотная соединительная ткань подразделяется на **плотную неоформленную** и **плотную оформленную**. Плотная неоформленная соединительная ткань состоит из коллагеновых волокон, лежащих либо в одной плоскости, либо в разных направлениях, либо беспорядочно, что позволяет выдерживать большое растяжение в направлении хода волокон (апоневрозы, сетчатый слой дермы, капсулы и оболочки селезенки, лимфатических узлов, мышц, нервов). Плотная соединительная ткань состоит из определенно направленных и строго упорядоченных в одной плоскости коллагеновых волокон, что придает ткани особую прочность на разрыв. Плотная оформленная соединительная ткань образует связки, сухожилия, хрящи, кости.

Принципиальное отличие соединительной ткани от любого типа ткани — избыток внеклеточной матрицы при сравнительно небольшом числе клеток, составляющих ткань. В молекулярной биологии внеклеточная матрица (ВКМ) определена как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (протеогликанами, коллагенами, эластином). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают целостность тканей. Матрица обеспечивает среду, в которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом [2].

Гелеобразная среда формируется протеогликанами, многочисленные цепи которых прикрепляются к гиалуронану (полимер гиалуроновой кислоты). Нити гиалуронана скрепляют структуру геля, в результате этот гель может противостоять сжатию и растяжению ВКМ, обеспечивая одновременно быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов, гормонов между клетками соединительной ткани и кровью.

Протеогликаны и соответствующие гены классифицируются согласно глюкозаминным цепям, основные типы включают хондроитин сульфат протеогликан и гепарансульфат протеогликан. Эти протеогликаны включены в образование основной структуры геля. Мутации в хондроитинсульфат протеогликанах могут приводить к скелетной дисплазии. Гепарансульфат протеогликан участвует в клеточной адгезии, обладает ангиогенными свойствами, генетические дефекты в гене могут вызывать не только скелетную дисплазию, но и хроническую миотонию. Ферменты, участвующие в биохимических модификациях и присоединении гликозаминогликанов, могут влиять на структуры внеклеточной матрицы (формировать одну из форм синдрома Элерса — Данло) [2].

Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Коллагены — одни из наиболее обильных белков во ВКМ и в соединительной ткани. В геноме человека около 50 генов, кодирующих различные виды коллагенов, и продукты этих генов образуют более 20 типов коллагеновых волокон. Унаследованные и редкие мутации в коллагенах чаще приводят к формированию синдрома Элерса — Данло. Ремоделирование (деградация или протеолиз) коллагеновых волокон ВКМ производится посредством матриксных металлопротеиназ (ММП). Дegrадируется ММП большинство компонентов ВКМ: интерстициальные коллагены, коллагены базальной мембраны, протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин. Несбалансированный протеолиз компонентов ВКМ, порождаемый избыточной активностью ММП, связан с такими заболеваниями, как артрит, рак, атеросклероз, аневризма аорты, фиброз [2, 3, 6].

Эластиновые волокна ВКМ придают эластичность ВКМ и соединительной ткани. Эластин составляет около 50 % сухого веса артерий. Представлен одним геном. Мутации этого гена приводят к стенозу аорты, других артерий из-за чрезмерного количества клеток гладкой мускулатуры в стенках артерий. Эластиновые волокна, состоящие из эластиновых цепей, снаружи защищены гликобелками миофибрилл, включающими фибриллина, фибулины, эмилины. Гибкие волокна ремоделируются эластазами.

В целом функции белков внеклеточной матрицы могут формировать многочисленные молекулярные механизмы, приводящие к дисплазии соединительной ткани [2, 6].

Приспособление к воздействию неблагоприятных факторов человечеством осуществлено прежде всего через изменения, произошедшие в соединительной ткани. Данные молекулярно-генетического анализа показали, что наследственные болезни имеют высокий уровень фенотипической гетерогенности, связанной со спецификой мутационного повреждения, взаимодействием генов. Генетически предопределенные дефекты различных компонентов соединительной ткани приводят к снижению ее стабильности, устойчивости, прочности, снижению функции и формированию клинических проявлений [2, 6].

Согласно мнению омской медицинской школы, ДСТ — проявление нарушения развития органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, что приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных или локомоторных систем с прогрессивным течением. Абнормальное состояние соединительной ткани ведет к нарушению ее функций, что может способствовать развитию заболеваний, т.к. нарушаются функции и других тканей на основе прежде всего дистрофии (белковой, жировой), снижения иммунной реактивности с последующим развитием аллергических, аутоиммунных реакций. Извращение практически всех функций соединительной ткани на фоне изменения адаптивных возможностей организма ведет к формированию разнообразных клинических вариантов проявления соединительнотканной недостаточности. Неадекватная регенерация микроциркуляторного русла на фоне общих и местных нарушений регуляторных систем синтеза и метаболизма коллагена способствует развитию склерозирования паренхимы органов, изменению регенеративной способности соединительной ткани, хронизации дистрофических, атрофических, деструктивных процессов. Соединительная ткань и микроциркуляторное русло представляют единую обменно-транспортную среду, в связи с чем нарушения крово- и лимфообращения сопровождаются огромным числом синдромов и симптомов с развитием интерстициального отека и постепенным формированием фиброза.

В основе развития ДСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. **Это не заболевание, это состояние**, в основе которого лежит ответная реакция организма на воздействие неблагоприятных факторов.

Распространенность дисплазии соединительной ткани достигает в современной популяции до 70 %. В связи с этим при дисплазии соединительной ткани имеет место разнообразие висцеральных изменений, изучение которых представляет собой важную и одновременно сложную задачу. Возможно, решение этой задачи позволит сохранить здоровье и жизнь многим пациентам.

Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани

Уникальная структура и важная функция соединительной ткани — основа возникновения аномалий, обусловленных хромосомными и генными дефектами, имеющих определенный тип наследования или возникающих из-за мутагенных влияний в фетальный период. Несмотря на большой интерес к проблеме дисплазии соединительной ткани, громадное количество публикаций на эту тему, до сих пор нет единого взгляда на классификацию ДСТ и связанную с ней терминологию. В.М. Яковлев, один из основоположников российского научного движения по изучению феномена дисплазии соединительной ткани, определил это явление как **полигенно-мультифакториальное состояние, проявляющееся внешними и внутренними фенотипическими признаками и клинически значимыми диспластикозависимыми нарушениями функций органов и систем с прогрессивным течением** [12].

Многие диспластические фенотипы близки по своим фенотипическим проявлениям к моногенным заболеваниям (синдром Элерса — Данло, синдром Марфана), но клинические симптомы при этих состояниях менее значимы. Эти диспластические фенотипы объединены в группу недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ). Недифференцированные ДСТ нельзя рассматривать как заболевание, это яркий феномен демонстрации громадных возможностей природы в формировании приспособительных механизмов по выживанию человечества в неблагоприятных условиях. Набор клинических признаков при НДСТ не укладывается ни в одно из наследственных моногенных заболеваний (синдром Марфана, Элерса — Данло). При клинико-генеалогическом обследовании родственников пациента с недифференцированной ДСТ обнаруживается «семейное накопление» проявлений соединительнотканной дисплазии [6].

Проблема наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) интенсивно разрабатывается во многих странах (heritable disorders of connective tissue).

Первым шагом к созданию согласованных рекомендаций по диагностике ННСТ явилась Берлинская нозология (1986); Гентские критерии, (1996), Вилльфраншские критерии (1998); Брайтонские критерии (1998).

Благодаря многочисленным работам В.М. Яковлева и его учеников за последние 20 лет интерес к ДСТ значительно возрос. Широкое признание получил термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани». Было опубликовано много работ, продемонстрировавших особенности бронхолегочной патологии (Гавалов С.М., 1997; Нестеренко З.В., 1999; Нечаева Г.И., 2000; Баклунов В.В., 2006); желудочно-кишечного тракта (Луппова Н.Е., Приворотский В.Ф., 2005) [10]. Особое внимание роли НДСТ уделено исследователями при изучении патологии сердечно-сосудистой системы (Яковлев В.М., 1994; Земцовский Э.В., 1998; Гнусаев С.Ф., 2002; Трисветова Е.Л., 2006; Boudoulas H., 2000) [2, 3, 5, 8, 14, 17]. Накоплены убедительные данные, подтверждающие роль НДСТ в формировании артериальной гипертензии [Верещагина Г.Н., 2000; Перекальская М.А., 2002]. Были по-

лучены доказательства участия факторов внешней среды, дефицита микро- и макроэлементов (магний, цинк, кальций) в развитии НДСТ [Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., 1997; Громова О.В., 2008].

Все проявления НДСТ следует разделять на группы в зависимости от органов, систем и тканей, вовлеченных в диспластический процесс.

Важно понимать, что внешние и висцеральные признаки могут в одном случае выступать как самостоятельный изолированный дефект соединительной ткани, а в другом — как проявление системной наследственной патологии и плейотропного действия дефектных генов. Далеко не все признаки, представленные в этом списке, включены в алгоритмы диагностики известных НДСТ, однако вероятность их выявления при уже известных наследственных заболеваниях намного выше, чем вероятность их выявления в популяции.

Помимо изменений структуры и функции перечисленных органов и систем, НДСТ часто сопровождаются нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной систем [Гордон И.Б. с соавт., 1984; Евтушенко С.А., 2009]; геморрагическими и тромботическими нарушениями в системе гемостаза [Баркаган З.С., Суханова Г.А., 2004], нарушениями системы иммунной защиты. Есть данные о высокой частоте выявления синдромов вторичного иммунодефицита аутоиммунного и аллергического синдромов при ДСТ [Яковлев В.М. с соавт., 2005; Еремин М.В. с соавт., 2008].

В диагностике НДСТ используются следующие дефиниции и диагностические критерии [7]:

— **малые аномалии развития (МАР)** — наследственные или врожденные отклонения развития органов от нормального анатомического строения, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями функции. Часть МАР исчезает с возрастом, другая, при определенных условиях, способна стать причиной развития патологии;

— **порок развития** — отклонение развития органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

МАР — изменения строения различных органов и тканей, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции.

Наиболее распространенные синдромы и фенотипы, включенные в понятие ДСТ:

1. Пролапс митрального клапана (ПМК).
2. Марфаноидная внешность.
3. Марфаноподобный фенотип.
4. Элерсopodobный фенотип.
5. Синдром гипермобильности суставов (СГМС).
6. Синдромы со смешанным фенотипом.
7. Неклассифицируемый фенотип.

Видно, что синдромы и фенотипы 1–3 частично совпадают по клиническим проявлениям с синдромом Марфана. Фенотипы и синдромы 4–5 имеют много общих черт с классическим и гипермобильным типами синдрома Элерса — Данло. Для оценки вовлеченности той или иной системы следует опираться на подходы, изложенные в рекомендациях (Гентские критерии диагностики синдрома

Марфана, Вилльфраншские критерии диагностики синдрома Элерса — Данло, Брайтонские критерии диагностики СГМС).

НДСТ изменили клинические симптомы многих заболеваний и способствуют формированию тяжелых осложнений с вовлечением диспластикозависимых органов. С накоплением множится генетический груз НДСТ, растет популяционная частота этих нарушений, в связи с чем важно создавать медицинские центры, занимающиеся продвижением диагностических и терапевтических программ среди врачей первичного звена, в стационарах, в том числе специализированных.

Внешние фенотипические признаки ДСТ выявляются при объективном обследовании, внутренние — соединительнотканые поражения внутренних органов и нервной системы. Наиболее часто поражается сердечно-сосудистая система, органы дыхания, пищеварения, кроветворения, мочевого выделения.

Внешние фенотипические признаки ДСТ: астенический тип конституции, долихоцефалия, микрогения, низкое расположение и асимметрия ушей, голубые склеры, гипер-, гипотелоризм, эпикант, миопия, зубо-челюстные аномалии, аркообразное небо, длинные конечности, арахнодактилия, короткие, кривые мизинцы, нарушение роста ногтей; искривление ног, плоскостопие, варикозное расширение вен; деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз, лордоз; тонкая, легко ранимая, гиперэластичная, сухая кожа, очаги депигментации, гипертрихоз.

Внутренние признаки ДСТ:

— **центральная нервная система:** вегетативная дисфункция, врожденная мальформация сосудов головного мозга, врожденные арахноидальные кисты головного мозга, энурез;

— **нервно-психическая сфера:** логопатии, шизо-, циклотимия, гипердинамический синдром, агрессия, дефицит внимания;

— **система дыхания:** трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, бронхоэктазы, поликистоз, гипервентиляционный синдром, спонтанный пневмоторакс;

— **сердечно-сосудистая система:** пролапсы клапанов сердца, эктопически расположенные сердечные хорды, дистопия папиллярных мышц, расширение корня аорты, аневризмы сосудов сердца, артерий среднего и мелкого калибра, идиопатическая артериальная гипотензия, нарушение ритма и проводимости сердца;

— **система пищеварения:** висцероптоз, гастроэзофагеальный рефлюкс, мегаколон, долихосигма, аномалии развития желчного пузыря, дискинезии желчевыводящей системы, дивертикулы пищевода, отверстия и диафрагмы, синдром раздраженного кишечника;

— **мочевыделительная система:** нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почки, мочевыводящих путей, аномалия развития мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия;

— **репродуктивная система:** опущение матки, влагиалища, варикоцеле, евнухоидизм, самопроизвольные выкидыши, поликистоз яичников;

— **система крови:** повышенная кровоточивость, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии [3, 4, 6, 8, 9, 11, 12].

Более часто у пациентов с НДСТ отмечается вовлечение костно-суставного аппарата (гипермобильность суставов, сколиоз, плоскостопие, деформация грудной клетки); кожно-мышечной системы (гиперэластичность, легкая ранимость кожи, очаги депигментации, гипотония, грыжи); гастроинтестинальной системы (висцероптоз, рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, дискинезия желчевыводящей системы). Но поражение **кардиореспираторной системы** сопряжено с развитием жизнеугрожающих состояний.

Соединительнотканная дисплазия сердца

Одним из частых проявлений несовершенства СТ является соединительнотканная дисплазия сердца и его клапанного аппарата, которые структурно проявляются в виде аномально развитых створок, колец, хорд, а функционально и клинически — провисанием створок (пролапс клапанов), регургитацией. Пролапс митрального клапана является наиболее распространенной формой нарушения структуры и функции клапанного аппарата сердца и характеризуется прогибанием створок в полость левого предсердия в момент систолы левого желудочка. Соответствующий этому состоянию клапанного аппарата сердца аускультативный феномен описан еще в 1887 г. Guffer, Borbillon; в 1961 — J. Reid, в 1963 — J.B. Barlou при ангиографии обнаружили провисание в полость левого предсердия створки митрального клапана. J.M. Krikley в 1966 г. предложил термин «пролапс митрального клапана», получивший в настоящее время широкое распространение, а термин «синдром дисплазии соединительной ткани сердца» предложен Н. Boudoulas в 1990 г. [6, 7].

Описание соединительнотканной дисплазии сердца

Клапанный синдром: изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов. Чаще этот синдром представлен ПМК (до 70 %), реже — пролапсами трикуспидального или аортального клапанов, расширением корня аорты и легочного ствола; аневризмами синусов Вальсальвы. В части случаев выявленные изменения сопровождаются явлениями регургитации, что отражается на показателях контрактильности миокарда и объемных параметрах сердца. Следует отметить, что эхокардиографические данные находятся в динамическом состоянии: более выраженные изменения отмечаются при последующих осмотрах, что отражает влияние возраста на состояние клапанного аппарата. Кроме того, на выраженность клапанных изменений влияет степень тяжести ДСТ и объем желудочков.

Торакодиафрагмальный синдром: астеническая форма грудной клетки, деформации грудной клетки (воронко-

образная, килевидная), деформации позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперкифозы, гиперлордозы и др.), изменения стояния и экскурсии диафрагмы. У пациентов с ДСТ наиболее часто встречается воронкообразная деформация грудной клетки, на втором месте по частоте — килевидная деформация, наиболее редко выявляется астеническая форма грудной клетки. Деформации грудины, ребер, позвоночника и связанное с ними высокое стояние диафрагмы приводят к уменьшению грудной полости, повышению внутригрудного давления, нарушают приток и отток крови, способствуют возникновению аритмий сердца. Наличие торакодиафрагмального синдрома может повлечь за собой повышение давления в системе малого круга кровообращения.

Сосудистый синдром: поражение артерий эластического типа: идиопатическое расширение стенки с формированием мешотчатой аневризмы; поражение артерий мышечного и смешанного типов: бифуркационно-гемодинамические аневризмы, долихоэктазии удлинненных и локальных расширений артерий, патологическая извитость вплоть до петлеобразования; поражение вен (патологическая извитость, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, геморроидальных и других вен); телеангиоэктазии; эндотелиальная дисфункция. Сосудистый синдром, как правило, манифестирует в подростковом и молодом возрасте, прогрессируя с увеличением возраста пациентов.

Метаболическая кардиомиопатия: кардиалгии, аритмии сердца, нарушения процессов реполяризации. Развитие метаболической кардиомиопатии определяется влиянием кардиальных факторов (клапанный синдром, варианты торакодиафрагмального сердца) и экстракардиальных условий (торакодиафрагмальный синдром, синдром вегетативной дисфункции, сосудистый синдром, дефицит микро- и макроэлементов). Кардиомиопатия при ДСТ не имеет специфических субъективных симптомов и клинических проявлений, вместе с тем потенциально определяет повышенный риск внезапной смерти в молодом возрасте с преобладающей ролью в патогенезе аритмического синдрома.

Аритмический синдром: желудочковая экстрасистолия различных градаций; многофокусная, мономорфная, реже полиморфная, монофокусная предсердная экстрасистолия; пароксизмальные тахикардии; миграция водителя ритма; атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады; аномалии проведения импульса по дополнительным путям; синдром предвозбуждения желудочков; синдром удлинения интервала Q-T. Частота выявления аритмического синдрома около 64 %. Источником нарушения ритма сердца может быть очаг нарушенного метаболизма в миокарде. Причиной нарушений сердечного ритма при ДСТ может служить клапанный синдром. Возникновение аритмий при этом может быть обусловлено сильным натяжением митральных створок, содержащих мышечные волокна, способные к диастолической деполяризации с формированием биоэлектрической нестабильности миокарда. Кроме кардиальных причин происхождения аритмий при ДСТ существуют и экстракардиальные, обусловленные нарушением функционального состояния симпатического и блуждающего нервов, меха-

нического раздражения сердечной «сорочки» деформированной грудной клеткой. Одним из аритмогенных факторов может быть дефицит магния, выявляемый у пациентов с ДСТ. Предполагают, что гипомагниемия может способствовать развитию гипокалиемии. При этом увеличивается мембранный потенциал покоя, нарушаются процессы деполяризации и реполяризации, снижается возбудимость клетки. Замедляется проводимость электрического импульса, что способствует развитию аритмий. С другой стороны, внутриклеточный дефицит магния повышает активность синусового узла, снижает абсолютную и удлинняет относительную рефрактерность.

Синдром внезапной смерти: изменения сердечно-сосудистой системы при ДСТ, определяющие патогенез внезапной смерти, — клапанный, сосудистый, аритмический синдромы. По наблюдениям, во всех случаях причина смерти непосредственно или опосредованно связана с морфофункциональными изменениями сердца и сосудов: в одних случаях она обусловлена грубой сосудистой патологией, которую легко констатировать на вскрытии (разрывы аневризм аорты, артерий головного мозга и др.), в других случаях внезапная смерть вызвана факторами, трудно поддающимися верификации на секционном столе (аритмическая смерть) [3, 6].

Поражение органов дыхания

При ДСТ имеет место нарушение формирования эластического каркаса легких, что обуславливает клапанный механизм бронхиальной обструкции и образование эмфизематозных булл, последствием которых может быть **спонтанный пневмоторакс**.

Врожденный дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов приводит к повышенной их подвижности, возникновению **бронхоэктазов, пневмосклероза** [7–9].

Дискинезия ТБС способствует развитию **бронхоспазма**. Одним из ведущих клинических признаков современного течения значительной части бронхолегочных заболеваний является **бронхиальная обструкция** [8, 9]. **Бронхиальную обструкцию** (или бронхообструктивный синдром — БОС) рассматривают как одну из разновидностей нарушения бронхиальной проходимости. БОС имеет место при **бронхопульмональной дисплазии** (низкие показатели бронхиальной проходимости в периоде новорожденности), вирусном поражении — острый обструктивный бронхит; системных васкулитах (гранулематоз Вегенера, синдром Черджа — Строусса), врожденных пороках тазобедренного сустава (синдром Вильямса — Кэмпбелла, бронхиолоэктатическая болезнь Лешке, синдром Мунье-Куна) [3, 8].

В последние 10–15 лет пневмонии, вызванные внутриклеточными возбудителями у детей с НДСТ, протекают с вовлечением не только альвеолярной, но и интерстициальной ткани легкого. Классические симптомы при таких пневмониях изменяются, симптоматика не выражена. Наличие бронхиальной обструкции приводит к ошибочно диагностируемому ОРВИ. В результате этиопатогенетическая терапия не назна-

чается, формируются тяжелые осложнения (пневмофиброз, бронхоэктазы, воздушные буллы) [5, 8].

У пациентов с **бронхиальной астмой** и проявлениями ДСТ быстро возникает легочная гипертензия, пневмофиброз, что обуславливает тяжелое течение заболевания [3, 8, 9].

Рассматривается роль не только **измененной костно-мышечной системы** на фоне врожденной дисплазии соединительной ткани (деформация грудной клетки, слабость дыхательной мускулатуры), но и нарушение функции **мукоцилиарного клиренса** при ДСТ, **дискинезии трахеобронхиального дерева, дисвегетатизм, иммунопатии** [3, 8].

Аномалии строения бронхолегочной системы при ДСТ способствуют ухудшению элиминации патогенных агентов в условиях измененной иммунной реактивности и способствует длительной персистенции инфекционных агентов, формированию рецидивирующего течения пневмоний с преимущественным поражением интерстициальной ткани [8]. Растет уровень атипично протекающих пневмоний, вызываемых внутриклеточными возбудителями (хламидиями, микоплазмами) с преимущественным поражением интерстиция легких, при рецидивирующем течении которых прогрессирует пневмофиброз, легочная гипертензия. Возросшая частота интерстициальных болезней легких [8, 9], в основе которых — фиброзные изменения интерстиция легочной ткани, возможно, объяснима высокой популяционной частотой ДСТ, имеющей те же особенности морфологических изменений.

Хроническая стимуляция иммунной системы может стать причиной не только рецидивов пневмоний, но и возможной трансформации в **аутоиммунный** процесс [8, 9].

При ДСТ диагностируются также **врожденные пороки бронхолегочной системы: трахеобронхомегалия, трахеобронхомалия, кистозная гипоплазия легких** [8, 9].

Доказана тесная связь ДСТ с развитием БОС, имеющего место при атипично протекающих пневмониях, врожденных пороках бронхолегочной системы, бронхиальной астме, системных васкулитах. На фоне ДСТ перечисленные заболевания вызывают тяжелые осложнения в виде пневмофиброза, легочной гипертензии, спонтанного пневмоторакса, что ухудшает прогноз заболевания, снижает качество жизни больного. В отличие от выраженных проявлений ДСТ, ассоциированной с патологией бронхолегочной системы, субклинические варианты поражения дыхательной системы на фоне ДСТ не диагностируются, что приводит часто к неверной трактовке патологического процесса, к серьезным врачебным ошибкам.

Таким образом, умение распознать практически врачом проявления ДСТ поможет избежать диагностических ошибок, адекватной социальной адаптации пациентов с ДСТ (выбор профессии), предупредить возможные осложнения, раннюю инвалидизацию больных.

Разработан диагностический алгоритм НДСТ у детей, включающий:

1. Анализ клинико-анамнестических данных: сбор анамнеза; сопоставление с клиническими данными объективного осмотра (внешние фенотипические признаки ДСТ).

2. Лабораторная диагностика: биохимические (определение нарушений метаболизма коллагена: уровень гидроксипролина в биологических жидкостях (крови и моче), а также уровень магния в эритроцитах (значительно снижен при ДСТ)), генетические исследования.

3. Инструментальные диагностические методы: рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, доплер-ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, реопульмонография, спирография, компьютерная томография (по показаниям); а также УЗИ органов брюшной полости, фиброгастроудоденоскопия (по показаниям) и др.

Лабораторное исследование позволяет выявить внутренние фенотипические признаки ДСТ. При выявлении ДСТ с вовлечением нескольких органов и систем в патологический процесс показана консультация и наблюдение узких специалистов [6, 7, 11].

Лечение НДСТ

Основные терапевтические направления:

- немедикаментозная терапия (индивидуальный адекватный режим, ЛФК, физио- и психотерапия);
- диетотерапия (обогащена белками, микроэлементами, витаминами);
- медикаментозная терапия (коррекция нарушенного метаболизма, стимуляция коллагенообразования); которая состоит из препаратов, стимулирующих коллагенообразование, корректоров нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, биоэнергетического состояния, стабилизаторов минерального обмена.

Стимуляция коллагенообразования проводится комплексом витаминов, микро- и макроэлементов (медь, цинк, магний, марганец, железо) — цинкидом, магнеротом, а также солкосерилом.

Корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов: хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат.

Корректоры биоэнергетического состояния: АТФ, рибоксин, милдронат, лецитин, лимонтар, элькар.

Стимуляция минерального обмена: кальций D₃ никомед, остеогенон, кастемакс.

Применение препаратов, корректирующих нарушенный метаболизм, улучшает качество жизни больных с ДСТ, особенно в сочетании с психологической поддержкой, курсами ЛФК, симптоматической терапией.

Социальная значимость патологии, ассоциированной с ДСТ:

- высокий удельный вес значимых аномалий костно-суставной, мышечной, гастроинтестинальной, офтальмологической и других систем (потеря нетрудоспособности, инвалидизация);
 - высокая смертность от сердечных аритмий (ежегодно погибает 2000 чел.), ИБС, разрыва аневризм;
 - снижения показателей здоровья лиц призывного возраста, что может сорвать призыв в вооруженные силы страны;
 - рост случаев синдрома внезапной смерти;
 - неконтролируемое увеличение частоты заболеваний детей и подростков;
 - патология репродуктивной системы.
- Учитывая вышеизложенное, необходимы:
- ранняя диагностики ДСТ;
 - своевременная адекватная терапия с коррекцией нарушенного метаболизма;
 - изучение морфологических, патологических и клинических связей при ДСТ;
 - исследование феномена корреляции ДСТ с изменениями в диспластикозависимых органах.

Важно создание образовательных программ по диагностике и лечению ДСТ для врачей всех специальностей.

Однако отсутствие единого подхода к пониманию сути ДСТ, единого взгляда на терминологию и диагностические критерии этого состояния оставляют открытыми значительную часть вопросов. Еще предстоит определить место ДСТ как самостоятельной нозологической формы. Но громадное количество работ, посвященных этой проблеме, открывающих новые аспекты в изучении современного течения болезней, уже обозначили высокую актуальность ДСТ в современной науке.

Список литературы

1. Алексеев А.А. Системная медицина / А.А. Алексеев, И.С. Ларионов, Н.А. Дудина. — М.: Эдиториал УРСС, 2000. — 557 с.
2. Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 1. — С. 1-10.
3. Дисплазия соединительной ткани / Под ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. — СПб.: Элби, 2009. — 714 с.
4. Евтушенко С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. — 361 с.
5. Ершова И.Б. Позалікарняні пневмонії у дітей. Особливості діагностики і лікування / І.Б. Ершова, З.В. Нестеренко, Л.М. Осичнюк, Н.М. Головченко. — Луганськ, 2010. — С. 13-15.
6. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. — СПб.: Ольга, 2007. — 80 с.
7. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани Российские национальные рекомендации / Под ред. Э.В. Земцовского — М., 2009. — 66 с.

8. Нестеренко З.В. Феномен дисплазии соединительной ткани / З.В. Нестеренко // Український медичний альманах. — 2008. — № 4. — С. 105-109.
9. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — Москва — Тверь — Санкт Петербург, 2010. — 482 с.
10. Семенович А.В. Дрейф «нормы реакции» в современной детской популяции и миф о «детях-индиго» / А.В. Семенович // Всесвіт соціальної психіатрії, медичної психології та психосоматичної медицини. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 88-101.
11. Чемоданов В.В. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова. — Иваново, 2010. — 140 с.
12. Яковлев В. М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Швецова. — Томск: Сибирский издательский дом, 2003. — 144 с.

Получено 11.02.12 ■