

## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАБЕТОЛОГИИ

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней с курсом поликлинической терапии  
ФПК и ПП ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Росздрава,  
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел. (3412) 220436;

<sup>2</sup>кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии  
ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Росздрава,  
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: curnikova@yandex.ru, тел. (3412) 370954

Для определения частоты встречаемости недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у больных сахарным диабетом (СД) было обследовано 632 больных СД. Пациенты были разделены на две группы наблюдения в зависимости от наличия признаков ДСТ, обе группы были сопоставимы по характеристикам течения СД. Продолжительность мониторинга составила 9–15 лет. В исследовании применялись клиническое и инструментальное обследование больных, определение метаболического статуса, оценка состояния психосоциальной сферы. Выявлено, что при СД 1-го типа наиболее часто регистрировались следующие синдромы: астенический синдром (84,4%), висцеральный синдром (68,8%) и торакодиафрагмальный синдром (56,3%). При СД 2-го типа на фоне ДСТ наиболее часто регистрировались нарушения психической сферы, синдром диабетической стопы, аритмии. В группе пациентов с СД и ДСТ чаще наблюдались некомпенсированное течение СД и высокая частота и степень выраженности психоземональных нарушений, у них раньше формировались поздние осложнения диабета.

*Ключевые слова:* дисплазия соединительной ткани, сахарный диабет.

**T. E. CHERNYSHOVA<sup>1</sup>, I. A. CURNIKOVA<sup>2</sup>, I. S. MASLOVA<sup>2</sup>**

### CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN DIABETOLOGIA

<sup>1</sup>Department of the internal diseases with the course of polyclinic therapy  
FPK and PP SEI HPE Izhevsk state medical academy of Roszdrav,  
Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov street, 281. Tel. (3412) 220436;

<sup>2</sup>Department of the faculty therapy with the course of endocrinology  
SEI HPE Izhevsk state medical academy of Roszdrav,  
Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov street, 281. E-mail: curnikova@yandex.ru, tel. (3412) 370954

632 patients with diabetes mellitus (DM) were examined for determination of the presence of the connective tissue dysplasia. The patients were divided into two groups depending on the absence of the connective tissue dysplasia, both groups were comparable on the features of the DM. Length of the monitoring had formed 9–15 years. Clinical and instrumental examination, metabolic status and psychosocial status were used. It was revealed that patients with DM type 1 and connective tissue dysplasia more often had the asthenia (84,4%), the visceral syndrome (68,8%) and the thoracodiaphragmal syndrome (56,3%). The patients with DM type 2 and connective tissue dysplasia more often had the disorganization in the psychoemotional sphere, the syndrome of the diabetic foot and the arrhythmia. The patients with DM and connective tissue dysplasia more often had the uncontrolled current DM and high frequency and degree of the psychosocial disorganization; they had earlier formed the late complications of the diabetes.

*Key words:* connective tissue dysplasia, diabetes mellitus.

Наследственно обусловленные нарушения структуры и функции соединительной ткани и связанные с ними многочисленные системные проявления объединяются в отечественной литературе термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ). Данная патология последние десятилетия привлекает все большее внимание исследователей и практикующих врачей практически всех специальностей, что связано с широким присутствием соединительной ткани в организме человека и разнообразием патологии внутренних органов при ДСТ.

К настоящему времени описаны основные фенотипы крупных диспластических синдромов (синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез), критерии их дифференциальной диагностики. Успехи генетики позволили расширить спектр диспластиче-

ских фенотипов, зарегистрировать многочисленные синдромы ДСТ, не описанные в литературе, но влияющие на течение и прогноз основного заболевания. Принципиально важно, что универсальных патологических повреждений соединительной ткани, формирующих конкретный фенотип, не существует.

Для клиники внутренних болезней чрезвычайно актуально предлагаемое рядом авторов выделение вариантов несиндромной дисплазии соединительной ткани: марфаноидного, элерсоподобного и MASS-фенотипов [1, 3] и недифференцированной ДСТ (НДСТ) с регистрацией ее синдромов, формирующих «портрет пациента» [4, 5]. Если классификация ДСТ – задача ближайшего будущего, то анализ особенностей течения различных нозологий на фоне дисплазии соединительной ткани и оценка

перспектив регистрации в этой группе больных стигм ДСТ – реальная задача сегодняшнего дня.

В литературе практически отсутствуют данные об особенностях течения сахарного диабета при ДСТ. Между тем обе патологии являются генетически детерминированными, а формирование поздних осложнений сахарного диабета (диабетической микро- и макроангиопатии, полинейропатии) связано с вовлечением в патологический процесс соединительной ткани. Определяющими факторами патогенеза поздних осложнений диабета являются гликирование соединительно-тканых структур и липотоксичность.

Диабет – весомый фактор в экономике здравоохранения всех стран мира. С каждым годом эта патология становится все более и более экономически обременительной для общества. Оценка взаимосвязи диабетической коллагенопатии и генетически детерминированной ДСТ перспективна. Важно получить ответ на вопрос: позволит ли регистрация НДСТ прогнозировать течение заболевания, а улучшение метаболизма соединительной ткани – замедлить развитие поздних осложнений диабета, ранней инвалидности, увеличить продолжительность и качество жизни больных?

Цель исследования – анализ частоты регистрации синдромов НДСТ у больных сахарным диабетом 1-го типа и их корреляции с маркерами метаболизма коллагена для выработки предикторов течения заболевания и дополнительных критериев медико-социальной экспертизы.

### Материалы и методы исследования

В Удмуртии на протяжении более 15 лет реализуется мониторинг функционального состояния основных систем, обеспечивающих адаптацию организма (автономной нервной системы, иммунной и эндокринной систем). Цель мониторинга – определение наиболее значимых прогностических критериев для медицинской экспертизы сахарного диабета. Из банка данных – 632 пациента – сформировано 2 группы больных, клинико-лабораторная характеристика которых на начальном этапе мониторинга была сопоставима. Группы наблюдения различались по одному признаку: наличию фенотипических признаков НДСТ – основная группа (32 больных СД 1-го типа и 54 больных СД 2-го типа) или ее отсутствию – группа сравнения (40 больных СД 1-го типа и 55 больных 2-го типа). Стаж сахарного диабета при первичном отборе больных в программу мониторинга не превышал 3 лет. Продолжительность мониторинга составила 9–15 лет.

Клиническое обследование больных соответствовало требованиям медико-экономических стандартов с оценкой метаболического статуса, включая определение гликированного гемоглобина и гормонального профиля. О состоянии автономной регуляции судили по данным спектрального анализа сердечного ритма. Дополнительно проведен анализ 66 историй болезни, амбулаторных карт и экспертных заключений инвалидов вследствие сахарного диабета в ФГУ «Главное бюро МСЭ по Удмуртской республике» с учетом наличия и степени выраженности ДСТ. В динамике оценивались морфофункциональный индекс – МФИ (а. с. № 2007613898) и показатель адаптационного соответствия – ПАС (патент № 2342900). Высоким адаптационным возможностям организма соответствовали значения  $\text{МФИ} \leq 0$ , средний уровень функциональных резервов организма отражало значение  $\leq 0 \text{ МФИ} < 1$ . При  $\text{МФИ} > 1$  имели место декомпенсация СД и низкий уровень функциональных возможностей организма. Функциональное состояние психосоциальной сферы

изучалось с помощью шкалы личностной и ситуационной тревожности по методике Ч. Д. Спилберга, адаптированной Ю. Л. Ханиным, и с использованием опросника SF-36, наиболее распространенного в клинических исследованиях и при индивидуальном мониторинге качества жизни. Когнитивная функция оценивалась по методике Р300, рекомендованной Международной ассоциацией клинических нейрофизиологов в качестве метода выбора при изучении вызванных потенциалов в клинике [2]. Оценивались нарушения функции ожидания, различения, памяти, переработки информации, принятия решения, выбора реакции и др.

### Статистические методы обработки результатов

Базовыми методами статистического исследования были: линейная описательная статистика с исчислением плотности нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, статистики Шапиро-Уилкса, критерия Стьюдента (t-test), нелинейный метод множественной регрессии и кластерный анализ. Для установления связи между исследованными параметрами использовался метод факторного анализа с выделением скрытых общих (воздействующих на все признаки объекта) факторов.

### Результаты исследования и их обсуждение

В процессе мониторинга в основной группе чаще наблюдалось некомпенсированное течение сахарного диабета ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ), чем в группе сравнения, на 2–3 года раньше формировались поздние осложнения диабета ( $r=0,69$ ;  $p<0,005$ ). Достоверные различия в группах регистрировались начиная с 5-го года мониторинга. Структура осложнений в группах через 10 и более лет от начала заболевания представлена в таблице.

Как следует из таблицы, поздние осложнения сахарного диабета при НДСТ регистрировались в среднем в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ( $r=0,69$ ;  $p<0,005$ ).

Характеристика признаков НДСТ у больных, включенных в основную группу, имела различия в зависимости от типа сахарного диабета. При сахарном диабете 1-го типа (СД 1) наиболее часто регистрировались следующие синдромы: астенический (84,4%), висцеральный (68,8%) и торакодиафрагмальный (56,3%). Астенический синдром проявлялся снижением работоспособности, ухудшением переносимости физических и умственных нагрузок. Для висцерального синдрома были характерны дискинезии желудочно-кишечного тракта по типу «ленивого желудка», «ленивого желчного пузыря», «ленивого кишечника» и др. Появление указанных нарушений у больного сахарным диабетом способствовало формированию лабильного течения заболевания и, соответственно, влияло на скорость прогрессирования осложнений. Торакодиафрагмальный синдром регистрировался у всех пациентов, заболевших сахарным диабетом в детском возрасте, проявлялся астеническим вариантом формирования «торакодиафрагмального сердца», когда важнейший фактор нарушения морфометрических и фазовых параметров работы сердца связан с уровнем развития костно-мышечного аппарата системы дыхания.

При сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа) на фоне ДСТ наиболее часто регистрировались: нарушения психической сферы, синдром диабетической стопы, аритмии. Изменения в состоянии психической сферы проявлялись высокой частотой и степенью тревожности, низкими эмоциональными возможностями при высоком уровне претензий к медицинскому персоналу. При целенаправленной оценке психологической составляющей адаптации

## Структура осложнений в группах обследуемых пациентов

Поздние осложнения СД (статистические распределения)	Основная группа (n=86) с НДСТ				Группа сравнения (n=171) без НДСТ			
	СД 1-го типа (n=32)		СД 2-го типа (n=54)		СД 1-го типа (n=40)		СД 2-го типа (n=55)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Микроангиопатия:								
– диабетическая ретинопатия (ДР):								
ДР1 Непролиферативная	23	1,8	38	70,3	22	55	13	23,6
ДР2 Препролиферативная	8	25	11	20,4	4	10	7	12,7
ДР3 Прролиферативная	1	3,1	3	5,6	0	0	0	0
Всего:	32	100	52	96,3	26	65	20	36,4
– диабетическая нефропатия (ДН):								
ДН 1	17	53,1	30	55,6	11	27,5	5	9,1
ДН 2	3	9,3	9	16,7	4	10	6	10,9
ДН 3 (стадия ХПН)	1	3,1	2	6,2	0	0	0	0
Всего	21	65,6	41	75,9	21	52,5	11	20
Макроангиопатия:								
– ишемическая болезнь сердца	1	3,1	34	62,9	0	0	13	3,6
– цереброваскулярные заболевания	0	0	10	18,5	0	0	4	7,3
– периферические ангиопатии	14	43,8	39	72,2	3	7,5	11	20
Артериальная гипертензия:								
I степени (мягкая)	14	43,8	24	44,4	5	12,5	18	32,7
II степени (умеренная)	9	28,1	13	24,1	1	2,5	6	10,9
III степени (тяжелая)	1	3,1	17	31,5	0	0	1	1,8
Всего	24	75	54	100	6	15	25	45,5
Диабетическая нейропатия:								
– энцефалопатия	3	9,3	44	81,5	0	0	12	21,8
– периферическая полинейропатия	12	37,5	42	77,8	5	12,5	16	29,1
– диабетическая мононейропатия	0	0	3	5,6	1	2,5	0	0
– диабетическая полирадикулопатия	1	3,1	18	33,3	3	7,5	2	3,6
– автономная нейропатия	32	100	54	100	18	45	10	18,2
кардиоваскулярная форма	11	34,4	40	74,1	17	42,5	10	18,2
гастроинтестинальная	11	34,4	12	22,2	2	5	1	1,8
урогенитальная	9	28,1	17	31,5	0	0	2	3,6
бессимптомная гипогликемия	4	12,5	2	37,0	0	0	0	0
Синдром диабетической стопы	3	9,4	22	40,7	0	0	3	5,4

и, следовательно, реабилитационного потенциала по клинической шкале Сандос зарегистрирована значимая частота когнитивных нарушений и эмоционально-аффективных расстройств (депрессия, эмоциональная лабильность, снижение мотивации, тревожность).

У пациентов, получивших группу инвалидности, после проведения медико-социальной экспертизы быстро формировались поведенческие сдвиги (спутанность, враждебность, неусидчивость, раздражительность, безразличие, контактность), развивался функциональный дефицит (самообслуживание, общая характеристика).

В патогенезе формирования синдрома диабетической стопы были выявлены несколько характерных для НДСТ механизмов: сосудистый синдром с поражением артерий эластического и мышечного типов, поражение вен, частота и выраженность эндотелиальной дисфункции, плоскостопие и гипермобильность суставов. Наиболее значимым для прогноза заболевания было формирование аритмического синдрома, связанное

с нарушением геометрии сердца и высокой частотой электрической нестабильности миокарда.

Высокие частота и степень выраженности психоэмоциональных нарушений при НДСТ нашли подтверждение при определении когнитивного потенциала Р300. В основной группе больных зарегистрировано прогрессирующее увеличение латентности по показателю со скачкообразным увеличением процента отклонений.

Этот показатель изменялся довольно рано – при длительности заболевания более 2 лет и в последующем значительно не прогрессировал, но дальнейшее ухудшение качества жизни в основной группе свидетельствовало о том, что на определенном этапе состояние когнитивной системы теряло доминирующее значение в психологической адаптации.

При оценке функционального состояния систем, обеспечивающих адаптацию организма к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, степень и скорость формирования диабетической автономной

нейропатии (ДАН) была взаимосвязана со степенью выраженности предикторов ДСТ ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ). При сопоставлении симптомов ДАН в основной группе и группе сравнения наиболее значимыми были нарушение терморегуляции (1:0,4), ортостатическая гипотония (1:0,5), липотимические состояния без потери сознания (1:0,08), тахикардия покоя (1:0,03), фиксированный сердечный ритм (1:0,5). Характерным проявлением ДАН на фоне НДСТ явилось быстрое формирование гиперсимпатикотонии и ее жизнеугрожающего проявления – электрической нестабильности миокарда: «фиксированного» сердечного ритма, удлинения и дисперсии QT интервала. Важно, что у больных группы сравнения в первые 5 лет мониторинга степень напряжения регуляторных систем (предиктор гиперсимпатикотонии) коррелировала с качеством компенсации диабета ( $r=0,59$ ;  $p<0,01$ ), что задерживало прогрессирование поздних осложнений. Данный факт можно объяснить адаптационно-трофической функцией симпатической нервной системы и ее участием в активации энергетических механизмов поддержания миокардиально-гемодинамического гомеостаза. В дальнейшем, начиная с этапа повышения степени централизации процессов управления, регистрировалось истощение вегетативного звена адаптации, которое в группе наблюдения в 1,7–3,8 раза опережало динамику показателя в группе сравнения. Происходили резкое снижение уровня функционирования системы в результате истощения регуляторных систем и ухудшение реабилитационных показателей. Значительное ограничение реабилитационных возможностей пациентов подтверждалось МФИ $>1$ . В группе сравнения активность центральных гуморально-метаболических процессов регуляции сердечного ритма (уменьшение VLF) была ниже, равно как и напряжение адаптационных механизмов (МФИ=0,54 $\pm$ 0,1).

При оценке гормонального спектра у больных СД 2 не зарегистрировано различий уровня инсулина и показателей инсулинорезистентности. При сравнительном анализе уровня С-пептида у больных СД 1-го типа в основной группе зарегистрировано более быстрое снижение остаточной секреции инсулина ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ), что, очевидно,

связано с более низким качеством компенсации диабета. Значимые различия были зарегистрированы при оценке динамики уровня кортизола крови у больных СД 1-го типа. Уровень кортизола в основной группе имел тенденцию к снижению, в то время как в группе сравнения он, начиная с дебюта заболевания, увеличивался, достигая максимальных значений через 10–15 лет мониторинга. Это подтверждает быстрый срыв адаптации при НДСТ с истощением эндокринных механизмов адаптации.

В оценке качества жизни с использованием методики SF 36 в основной группе зарегистрировано опережающее снижение уровня физического функционирования (PF), причем в группе больных СД типа 2 на фоне НДСТ при давности СД немногим более 2 лет. В этой группе по мере прогрессирования заболевания ролевое (RD) и эмоциональное (RE) функционирование прогрессивно снижалось ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$  и  $r=0,55$ ;  $p<0,01$ ). Прогрессирование диабета на фоне ДСТ сопровождалось высокой частотой и степенью выраженности потери пациентом собственной позиции в обществе, когда его поведение во многом зависело от личностей с более высоким эмоциональным потенциалом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский Э. В. Диспластические фенотипы. Аналитический обзор. – СПб: изд-во «Ольга», 2007. – 80 с.
2. Коберская Н. Н. Когнитивный потенциал Р300 // Неврологический журнал. – 2003. – № 6. – С. 34–41.
3. Нечаева Г. И., Викторова И. А., Калинина И. Ю. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача // Семейный врач. – 2003. – № 3. – С. 34–36.
4. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 2–7.
5. Яковлев В. М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной ткани: Тезисы симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3–5.

Поступила 01.06.2009

**М. А. ШИЛОВА**

## ПАТОЛОГИЯ АОРТЫ У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В АСПЕКТЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

*Кафедра судебной медицины с курсом правоведения*

*ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Росздрава,*

*Россия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: shilova\_marina@mail.ru, тел. (3812) 236207*

В работе представлены результаты исследования 166 случаев внезапной смерти лиц молодого возраста (до 39 лет), имеющих внешние и внутренние признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ). При секционном и патоморфологическом исследованиях было установлено, что основной патологией, являющейся причиной смерти, явилась сосудистая патология, обусловленная кардиоваскулярным синдромом при дисплазии соединительной ткани. Патологические изменения сосудистой стенки были выявлены в аорте, сосудах головного мозга и сердца. Морфологически патология сосудов была представлена аневризмами различной локализации с разрывом стенки и развитием геморрагического шока, базальных субарахноидальных кровоизлияний, гемотампонады сердца. Установлено, что основным патогенетическим механизмом формирования аневризм при ДСТ является нарушение строения сосудистой стенки, обусловленное врожденным дефектом мышечного слоя сосудов и повреждением внутренней эластической мембраны. В условиях физической нагрузки, занятий спортом, психоэмоциональных напряжений, нарушения привычного ритма жизни данные факторы приводят к возникновению риска внезапной смерти с разрывом сосудов в участках с наименьшей резистентностью.

*Ключевые слова:* внезапная смерть, дисплазия соединительной ткани, патология сосудов.