

Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Е.П. Тимофеева, Т.В. Карцева, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева

Новосибирский государственный медицинский университет; Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

Present-day views of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome

E.P. Timofeyeva, T.V. Kartseva, T.I. Ryabichenko, G.A. Skosyeva

Novosibirsk State Medical University; Research Center for Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Представлены современные сведения о синдроме дисплазии соединительной ткани. Подробно описаны основные клинические синдромы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (торако-диафрагмальный, клапанный, аритмический, вертеброгенный, бронхолегочный, неврологический, астенический, гипермобильности суставов и др.) у пациентов различного возраста. Даны рекомендации по сбору анамнеза и плану обследования пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дети, дифференцированная и недифференцированная дисплазия соединительной ткани, основные клинические синдромы, сбор анамнеза, обследование.

The paper gives an update on connective tissue dysplasia syndrome. It details the major clinical syndromes (thoracodiaphragmatic, valvular, arrhythmic, vertebrogenic, bronchopulmonary, neurological, asthenic, joint hypermobility, etc.) of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients of different ages. Recommendations are given to collect history data and to plan an examination of patients with connective tissue dysplasia.

Key words: children, differentiated and undifferentiated connective tissue dysplasia, major clinical syndromes, history data collection, examination.

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани, чрезвычайно распространены в популяции и в последнее время привлекают все большее внимание исследователей [1–3]. В связи с выраженным фенотипическим полиморфизмом наследственных заболеваний соединительной ткани в последние двадцать лет наиболее часто используется термин «дисплазия соединительной ткани». Однако в отечественной литературе появилось более двух десятков других терминов, характеризующих различные «неклассифицированные», «недифференцированные», «несиндромные» формы врожденной патологии соединительной ткани. Кроме того, часто упоминаются термины «мало-выраженная легкая дисплазия соединительной ткани», «наследственные коллагенопатии» [1, 2, 4].

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 4 (1):112–116

Адрес для корреспонденции: Тимофеева Елена Петровна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 630091 Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Рябиченко Татьяна Ивановна — д.м.н., проф., гл.н.с., рук. группы патологии детей и репродуктивного здоровья Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

Скосырева Галина Александровна — д.м.н., в.н.с. того же учреждения 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

Дисплазия соединительной ткани — генетически детерминированное состояние, обусловленное нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся аномалиями структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) с прогрессирующим течением морфофункциональных изменений различных систем и органов [1, 2].

Классификация дисплазии соединительной ткани — один из самых дискуссионных научных вопросов. Отсутствие единой общепринятой классификации отражает разногласие мнений исследователей по данной проблеме в целом. Учитывая, что классификация любой патологии несет важный прикладной смысл, используется как основа для формулировки диагноза, решение классификационных вопросов является очень важным с точки зрения клинической практики [1–3].

В зависимости от особенностей этиологического фактора целесообразно выделять дифференцированные и недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани. К дифференцированным (синдромным) формам относят болезни монофакторного характера с установленным генным дефектом, известным типом наследования и, как правило, с выраженной и четко очерченной клинической симптоматикой. Классическим примером синдромных форм диспла-

зии соединительной ткани являются синдромы Марфана и Элерса — Данло, несовершенный остеогенез и некоторые другие редкие генетические синдромы.

Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани имеют мультифакторную природу, т.е. в их возникновении играют роль как мутации генов в различных сочетаниях, так и воздействие разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления недифференцированной дисплазии не укладываются ни в одну из известных форм наследственных болезней, хотя иногда могут их напоминать. Возможно выделение марфаноидного, элерсopodobного и MASS-подобного фенотипов (по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани — Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin), предполагая единую генетическую сущность данных состояний [1, 2].

В основе развития как синдромных, так и несиндромных форм дисплазии соединительной ткани лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушения фибрилlogenеза. Реализация генетических детерминант либо мало зависит от внешних условий, как в случае моногенных наследственных синдромов, либо в наибольшей степени определяется внешними условиями, как в случае несиндромных форм дисплазии [1, 2].

Синдромные формы дисплазии соединительной ткани являются моногенными наследственными заболеваниями. Например, мутация в гене фибриллина 15q21 приводит к развитию синдрома Марфана, мутации в генах COL3A1, COL1A1, COL1A2 ассоциированы с определенным типом синдрома Элерса — Данло и т.д. Несиндромные формы имеют полигенный характер наследования (заболевания с наследственной предрасположенностью) [1, 2]. Время формирования признаков дисплазии соединительной ткани в определенном смысле может служить отражением степени значимости генетического дефекта, тяжести диспластического процесса и вероятности наличия в конкретном клиническом случае синдромной формы дисплазии [2—4].

Данные о частоте встречаемости дисплазии соединительной ткани неоднозначны. Распространенность дифференцированных форм невелика. Так, популяционная частота синдрома Марфана 1:10 000 — 1:15 000. Недифференцированная дисплазия, напротив, распространена очень широко [1].

Наиболее убедительные на настоящий момент данные свидетельствуют, что частота встречаемости дисплазии соединительной ткани зависит от возраста обследованных. Признаки недифференцированной дисплазии проявляются в течение жизни: в период новорожденности выявление признаков дисплазии соединительной ткани минимально; в возрасте

4—5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов, в 10—12 лет — торакодиафрагмальный синдром, плоскостопие, миопия; в подростковом и молодом возрасте — сосудистый синдром [5—7]. Своеобразным критическим периодом является подростковый возраст: прирост количества признаков дисморфогенеза соединительной ткани от дошкольного возраста к подростковому может составлять более 300% [4]. Как правило, у абсолютного большинства пациентов с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани в возрасте 35—40 лет и старше риск появления нового признака минимален, в данной возрастной группе основную проблему составляют осложнения диспластических синдромов, определяющие инвалидизацию пациентов и летальные потери в группе [1, 2].

Подобная динамика объясняется прогрессивным характером манифестации признаков дисплазии соединительной ткани в периоде максимального роста организма, что связано с увеличением общей массы соединительной ткани. Малые аномалии развития являются неспецифическими признаками эмбрионального дисморфогенеза и указывают на необходимость более внимательного обследования больного на предмет обнаружения врожденной или наследственной патологии. Несомненно, что проведение полномасштабных эпидемиологических исследований распространенности дисплазии соединительной ткани в популяции является насущной задачей ближайшего будущего [1, 2].

Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани условно можно разделить на группы в зависимости от органов и систем, вовлеченных в диспластический процесс. Фенотипические проявления дисплазии целесообразно рассматривать в контексте формирования соответствующих синдромов [2].

Торакодиафрагмальный синдром включает в себя астеническую форму грудной клетки, деформацию грудной клетки (воронкообразная, килевидная и др.), деформацию позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперкифозы, гиперлордозы и др.), изменения стояния и экскурсии диафрагмы. Начало формирования торакодиафрагмального синдрома приходится на ранний школьный возраст, отчетливость проявлений — на возраст 10—12 лет, максимальная выраженность — на период 14—15 лет. Наличие торакодиафрагмального синдрома определяет уменьшение дыхательной поверхности легких, деформацию просвета трахеи и бронхов; смещение и ротацию сердца, «перекрут» основных сосудистых стволов. Качественные (вариант деформации) и количественные (степень деформации) признаки торакодиафрагмального синдрома определяют характер и выраженность изменений морфофункциональных параметров сердца и легких. 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 арит-

мий сердца. Наличие торакодиафрагмального синдрома может повлечь за собой повышение давления в системе малого круга кровообращения [6, 7].

Синдром патологии стопы — одно из самых ранних проявлений несостоятельности соединительнотканых структур. Наиболее часто встречается поперечно-распластанная стопа (поперечное плоскостопие), в части случаев сочетающаяся с отклонением I пальца кнаружи (*hallus valgus*), и продольное плоскостопие с пронацией стопы (плосковальгусная стопа) [3, 4].

Синдром гипермобильности суставов характеризуется нестабильностью суставов, привычными вывихами и подвывихами суставов. Синдром гипермобильности суставов в большинстве случаев определяется уже в раннем детском возрасте, а к 25–30 годам его распространенность снижается в 3–5 раз [5, 8–11].

Вертеброгенный синдром включает в себя ювенильный остеохондроз позвоночника, нестабильность различных его отделов, межпозвонковые грыжи, грыжи Шморля, вертебробазиллярную недостаточность, спондилолистез. Развиваясь параллельно формированию торакодиафрагмального синдрома и синдрома гипермобильности суставов, вертеброгенный синдром существенно усугубляет их последствия. Особенностью костной системы при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, по некоторым данным, является наличие умеренной остеопении [4, 5, 11].

Клапанный синдром, как правило, проявляется изолированными и/или комбинированными пролапсами клапанов сердца, миксоматозной дегенерацией клапанов [2, 7, 12]. Чаще (до 70%) он представлен пролапсом митрального клапана, реже — пролапсами трикуспидального или аортального клапана, расширением корня аорты и легочного ствола, аневризмами синусов Вальсальвы. В части случаев обнаруженные изменения сопровождаются явлениями регургитации, что отражается на показателях контрактильности миокарда и объемных параметрах сердца. Клапанный синдром также начинает формироваться в детском возрасте (4–5 лет). Аускультативные признаки выявляются в разном возрасте — от 4 до 34 лет, однако наиболее часто в возрасте 12–14 лет. Следует подчеркнуть, что при эхокардиографическом исследовании более выраженные изменения отмечаются при последующих осмотрах в динамике, что отражает влияние возраста на состояние клапанного аппарата. Кроме того, на выраженность клапанных изменений влияет степень тяжести деформации грудной клетки и позвоночника, объем желудочков сердца [2, 7, 12].

Астенический синдром представлен снижением работоспособности, ухудшением переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, повышенной утомляемостью. Астенический синдром выявляется в дошкольном и особенно ярко — в школьном, подростковом и молодом возрасте, сопровождая пациентов с дисплазией соединитель-

ной ткани на протяжении всей жизни. Отмечается зависимость выраженности клинических проявлений астении от возраста больных: чем старше пациенты, тем больше субъективных жалоб [2, 11].

Сосудистый синдром проявляется поражением артерий эластического типа (идиопатическое расширение стенки с формированием мешотчатой аневризмы), поражением артерий мышечного и смешанного типов (бифуркационно-гемодинамические аневризмы, долихоэктазия удлинённых и локальных расширений артерий, патологическая извитость вплоть до петлеобразования), поражением вен (патологическая извитость, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, геморроидальных и других вен), телеангиэктазиями, эндотелиальной дисфункцией. Сосудистый синдром, как правило, манифестирует в подростковом и молодом возрасте, прогрессируя с увеличением возраста пациентов [1, 2]. По некоторым данным, сосудистый синдром в виде разрыва аневризм аорты и других сосудов был основной причиной летального исхода в 10% случаев внезапной смерти молодых людей (15–39 лет) с дисплазией соединительной ткани [7].

Торакодиафрагмальное сердце (астенический, псевдоконстриктивный, ложностенотический, псевдодилатационный варианты, торакодиафрагмальное легочное сердце) — комплекс изменений геометрической конфигурации сердца и внутрисердечной гемодинамики, отражающих динамический процесс адаптивного ремоделирования камер сердца при дисплазии соединительной ткани, развивающийся вследствие длительного влияния прогрессирующего течения диспластикозависимых деформаций грудной клетки и/или позвоночника. Формирование торакодиафрагмального сердца происходит параллельно манифестации и прогрессированию деформации грудной клетки и позвоночника, на фоне клапанного и сосудистого синдромов [2, 7, 12].

Метаболическая кардиопатия, как правило, представлена кардиалгиями, аритмиями сердца, нарушениями процессов реполяризации. Кардиопатия при дисплазии соединительной ткани не имеет специфических субъективных симптомов и клинических проявлений, вместе с тем потенциально определяет повышенный риск внезапной смерти в молодом возрасте с преобладающей ролью в танатогенезе аритмического синдрома. Формируется патология сердца в широком возрастном диапазоне 3–19 лет [2, 7, 12].

Аритмический синдром представлен различными вариантами (желудочковая экстрасистолия различных градаций, многофокусная, мономорфная, реже — полиморфная, монофокусная предсердная экстрасистолия, пароксизмальные тахикардии, миграция водителя ритма, предсердно-желудочковые и внутрижелудочковые блокады, синдром удлинения интервала Q—T). Частота выявления аритмического синдрома около 64%. По некоторым данным, аритмический синдром был основной причиной летального исхода

в 20% случаев внезапной смерти молодых людей (15–39 лет) с дисплазией соединительной ткани [1, 2, 8].

Изменения артериального давления характеризуются идиопатической артериальной гипотензией [1, 2].

Бронхолегочный синдром включает в себя трахеобронхиальную дискинезию, трахеобронхомаляцию, трахеобронхомегалию, буллезную эмфизему, вентиляционные нарушения (обструктивные, рестриктивные, смешанные), спонтанный пневмоторакс [1, 2, 6].

Синдром внезапной смерти встречается у молодых людей (15–39 лет) с признаками дисплазии соединительной ткани. Основные терминальные симптомокомплексы: острая сердечная недостаточность (44,5%), аритмии (20,1%), острая дыхательная недостаточность (18,4%), разрывы аневризм сосудов (7,1%), разрывы аневризм аорты (2,9%), пневмонии (2,9%), разрывы аневризм сердца (0,4%), другие причины (3,8%) [1, 12, 13].

Висцеральный синдром представлен в виде дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, гастродуоденальных и гастроэзофагеальных рефлюксов, несостоятельности сфинктеров, дивертикулов различной локализации (пищевод, кишечник), грыж пищеводного отверстия диафрагмы, нефроптоза и дистопии почек, птоза органов желудочно-кишечного тракта и малого таза [1, 2, 9].

Синдром патологии органа зрения характеризуется миопией, гиперметропией, косоглазием, нистагмом, отслойкой сетчатки, вывихом и подвывихом хрусталика. Нарушения аккомодации проявляются в различные периоды жизни, у большинства обследованных — в школьные годы (8–15 лет) и прогрессируют до 20–25 лет [1, 2].

Синдром неврологических нарушений чаще всего представлен вегетативной дисфункцией (вегетососудистая дистония, панические атаки и др.), гемикранией. Вегетативная дисфункция формируется у значительного числа пациентов с дисплазией соединительной ткани уже в раннем детском возрасте и рассматривается как обязательный компонент диспластического фенотипа [2, 9, 10, 12]. У большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречается смешанная форма, в малом проценте случаев — ваготония. Выраженность клинических проявлений вегетативной дисфункции нарастает параллельно тяжести дисплазии соединительной ткани [1–3]. Вегетативная дисфункция при дифференцированной форме дисплазии отмечается в 97% случаев, при недифференцированной форме — в 78% [2–4].

Синдром иммунных нарушений проявляется иммунодефицитом, аутоиммунным и аллергическим синдромами [2, 4]. Функциональное состояние иммунной системы при дисплазии соединительной ткани характеризуется как активацией иммунных механизмов, обеспечивающих поддержание гомеостаза, так и их недостаточностью, ведущей к нарушению

способности адекватно освобождать организм от чужеродных частиц и, следовательно, к развитию рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. В целом, данные о нарушениях в иммунной системе при различных клинических вариантах дисплазии соединительной ткани носят неоднозначный, нередко противоречивый характер, что требует дальнейшего изучения этого вопроса. Наличие иммунных нарушений повышает риск возникновения ассоциированной патологии соответствующих органов и систем [2, 4].

Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии представлены гемоглобинопатиями, синдромом Рандю — Ослера — Вебера, рецидивирующими геморрагическими (наследственная дисфункция тромбоцитов, синдром Виллебранда, комбинированные варианты), тромбоцитарными (гиперагрегация тромбоцитов) нарушениями, первичным антифосфолипидным синдромом, гипергомоцистеинемией [1, 2].

Косметические нарушения, как правило, проявляются дисморфией челюстно-лицевой области (аномалии прикуса, готическое небо, выраженные асимметрии лица), О- и Х-образными деформациями конечностей, изменениями кожных покровов (тонкая просвечивающаяся и легко ранимая кожа, повышенная растяжимость кожи, шов в виде «папиросной бумаги») [1, 2, 10].

Нарушения психической сферы характеризуются невротическими расстройствами, депрессией, тревожностью, ипохондрией, обсессивно-фобическими расстройствами, нервной анорексией [2–4].

Выявление указанных синдромов должно базироваться на рационально спланированном обследовании пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, особенно в случае наличия больных родственников с синдромной или недифференцированной формой дисплазии [1]. Тщательно собранный анамнез обеспечивает получение важной информации о манифестации, темпах прогрессирования дисплазии соединительной ткани, факторах риска, признаках поражения органов. Кроме того, необходим анализ родословной [1, 2].

При сборе анамнеза пациентов рекомендуется обращать внимание на следующее:

1. Данные, свидетельствующие о диспластикозависимых морфофункциональных изменениях органов и систем.

2. Возраст проявления того или иного синдрома дисплазии соединительной ткани.

3. Данные, свидетельствующие о наличии сопутствующей патологии.

4. Наследственная отягощенность:

- наличие дисплазии соединительной ткани у родственников первой линии родства;

- наследственная отягощенность по синдромным формам дисплазии соединительной ткани.

5. Факторы риска неблагоприятного прогноза дисплазии соединительной ткани:

- синдромная форма дисплазии;
- наличие малых аномалий развития, пороков развития;
- выраженные проявления клапанного, аритмического, сосудистого синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани;
- курение;
- нерациональное питание и/или гипотрофия;
- низкая физическая активность;
- наследственная отягощенность по случаям ранней или внезапной смерти;
- хронические воспалительные заболевания;
- реанимация или интенсивная терапия в анамнезе.

6. Предшествующая терапия, ее эффективность и переносимость.

7. Характеристика трудоспособности (в динамике).

План обследования пациента, безусловно, определяется его клиническим статусом, особенностями выявляемых синдромов. Лабораторные и инструментальные методы исследования, рекомендуемые обязательно: общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимиче-

ское исследование крови с определением показателей белкового, жирового, углеводного обмена, содержания микро- и макронутриентов, показателей метаболизма соединительной ткани; электро-, эхокардиография с обязательной оценкой показателей диастолической функции, ЭКГ-мониторирование по Холтеру с оценкой вариабельности сердечного ритма; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза; рентгенография органов грудной клетки; определение функции внешнего дыхания, осмотр окулиста [1, 2].

Медицинская и социальная значимость рассматриваемой проблемы не вызывает сомнения. К сожалению, в большинстве случаев практически врачи мало информированы о сущности дисплазии соединительной ткани, затрудняются дать пациенту обоснованные рекомендации по коррекции образа жизни, не владеют технологией медикаментозного лечения. Одной из основных причин недостаточной осведомленности врачей является отсутствие единых терминологических и классификационных подходов, а также существующие разногласия в вопросах диагностики и лечения [1, 2, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Ст-Петербург: Элби 2009; 704.
2. Нечаева Г.И., Конев В.П., Друк И.В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Методические рекомендации для врачей. Под ред. А.И. Мартынова. М: ООО «РГ ПРЕ 100» 2011; 52.
3. Викторова И.А., Вершинина М.В., Друк И.В. и др. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации для врачей общей практики. Под ред. Г.И. Нечаевой. М 2008; 55.
4. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Леч врач 2008; 2: 22—28.
5. Simmonds J.V., Keer R.J. Hypermobility and the hypermobility syndrome. Part 2: Assessment and management of hypermobility syndrome: Illustrated via case studies. Manual Therapy 2008; 13: 1—11.
6. Вершинина М.В. Морфофункциональная характеристика бронхолегочной системы при дисплазии соединительной ткани. Казанский мед журн 2007; 5: Приложение: 56—60.
7. Друк И.В., Нечаева Г.И., Морозов С.Л., Черкащенко Д.В. Диастолическая функция левого желудочка и толерантность к физическим нагрузкам у больных с воронкообразной деформацией грудной клетки. Казанский мед журн 2007; 5: Приложение: 53—55.
8. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и др. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Леч врач 2008; 6: 43—47.
9. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Мекина Н.Н. Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Казанский мед журн 2007; 5: Приложение: 76—80.
10. Нечаева Г.И., Друк И.В. Перспективы реализации здоровьесберегающих технологий в группе пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Кубанский науч мед вестн 2009; 6: 64—68.
11. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Котельникова Н.Ю., Бакулина Е.Г. Показатели минерального, костного и гомоцистеинового метаболизма и формирование конституции при соединительнотканной дисплазии. Казанский мед журн 2007; 5: Приложение: 6—8.
12. Ahimastos A.A., Aggarwal A., D'Orsa K.M. et al. Effect of Perindopril on Large Artery Stiffness and Aortic Root Diameter in Patients With Marfan Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2007; 298: 1539—1547.
13. Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1—142.

Поступила 19.03.12