

Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста

В.Ф.Демин, С.О.Ключников, М.А.Ключникова

Российский государственный медицинский университет, Москва

Статья посвящена проблеме соединительнотканых дисплазий у детей и роли этой патологии в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой, респираторной, иммунной и других систем организма. Рассмотрены этиологические и морфологические аспекты развития этой патологии, классификация, а также клинические особенности течения некоторых заболеваний на фоне соединительнотканых дисплазий в детском возрасте.

Ключевые слова: соединительная ткань, соединительнотканная дисплазия, нарушение ритма сердца, пролапс митрального клапана, бронхиальная астма, дискинезия желчного пузыря

The implication of connective tissue dysplasia in childhood pathologies

V.F.Demin, S.O.Kliuchnikov, M.A.Kliuchnikova

Russian State Medical University, Moscow

The article deals with the problem of connective tissue dysplasia in children and the role of this pathology in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular, respiratory, immune and other systems of the body. Etiologic and morphological aspects of the development of this pathology, classification, and specific clinical features of the course of some diseases against the background of connective tissue dysplasia in childhood are discussed.

Key words: connective tissue, connective tissue dysplasia, heart rate disturbance, mitral valve prolapse, bronchial asthma, biliary dyskinesia

Соединительная ткань по своей значимости в организме занимает особое место. Составляя около 50% всей массы тела, она образует опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожу); формирует с кровью и лимфой внутреннюю среду организма; участвует в регуляции метаболических и трофических процессов; взаимодействуя с системами фагоцитарной и иммунной и биологически активных веществ; играет роль в обеспечении иммунного и структурного гомеостаза [1–3].

Источником развития соединительной ткани является мезенхима, из которой формируются внешне столь не похожие друг на друга ткани: кожа и кости, жировая ткань, кровь и лимфа, иммунная система, гладкие мышцы и хрящи [1, 3].

Клеточные элементы соединительной ткани представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератобластами), макрофагами (гистиоцитами) и тучными клетками (лаброцитами). В функции фибробластов входят: продукция углеводно-белковых комплексов основного вещества (протеогликанов и гликопротеинов); образование коллагеновых, ретикулиновых и эластиновых волокон; регуляция метаболизма и структурной стабильности этих элементов, в том числе их катаболизма;

организация своего «микроокружения» и эпителиально-мезенхимального взаимодействия. В комплексе с волокнистыми компонентами фибробласты определяют архитектуру соединительной ткани [3, 4].

Экстрацеллюлярный матрикс представлен волокнами 3-х типов: коллагеновыми, ретикулярными и эластиновыми, являющимися основными структурными элементами соединительной ткани, как волокнистой, так и со специальными свойствами. Волокнистая соединительная ткань по степени развития волокон в межклеточном веществе может быть рыхлой или плотной, оформленной или нет. При этом рыхлая, неоформленная соединительная ткань образует строму всех органов и систем, а плотная, оформленная волокнистая, обладающая значительной прочностью, составляет связки, сухожилия, фасции органов, фиброзные мембраны. В образовании кожи (дермы), надкостницы и надхрящницы участвует плотная неоформленная соединительная ткань, также отличающаяся прочностью. Соединительная ткань со специальными свойствами может быть слизистой, жировой и ретикулярной и составляет основу синовиальных и слизистых оболочек, дентина, эмали, пульпы зубов, склер, стекловидного тела глаза, базальной мембраны сосудов и эпителия, системы нейроглии [3, 5].

Известно 14 типов коллагена, которые отличаются друг от друга по составу, преимущественному расположению в органах и тканях и источнику формирования. Молекула коллагена состоит из полипептидных α -цепей. Каждая α -цепь содержит в среднем около 1000 аминокислотных остатков. Сложное строение коллагена определяется чередованием

Для корреспонденции:

Ключников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №3
Российского государственного медицинского университета
Адрес: 125008, Москва, ул. Большая Академическая, 28
Телефон: (095) 450-7240

Статья поступила 21.03.2003 г., принята к печати 25.11.2004 г.

молекул пролина, глицина, лизина, а также собственных коллагену их гидроксильных форм – оксипролина и оксипролина. Соотношение между содержанием коллагена разных типов в организме в целом и в отдельных его органах и системах меняется в течение жизни и обеспечивает многие физиологические процессы [5, 6].

Кроме типичных коллагеновых волокон в строении ряда органов (лимфоузлы, селезенка, легкие, сосуды, сосочковый слой дермы, слизистые оболочки, печень, почки, поджелудочная железа и др.) встречаются волокна, впервые обозначенные С.Купфером в 1879 г. как ретикулярные. В их основе лежит особый белок – ретикулин. Ретикулярные волокна отличаются от коллагеновых как меньшей толщиной, так и ветвистостью и анастомозированием с образованием сети волокон, особенно в лимфоузлах и селезенке [3, 5, 7].

Эластические волокна уже более 100 лет привлекают внимание исследователей, что обусловлено их значением в реализации биомеханических функций ряда органов, особенностями химического состава и тинкториальных свойств, специфичностью изменений при патологических процессах. В организации эластической ткани выделяют молекулярный и органно-тканевый уровни, причем на каждом из них специфика ее структуры определяет и функциональные свойства – способность к обратимой деформации под влиянием механического воздействия [3].

Пространство между волокнами заполнено комплексами полисахаридов, – гликозаминогликанами и их соединениями с белками, – протеогликанами и гликопротеинами. Протеогликаны обеспечивают трофическую функцию соединительной ткани: транспорт воды, солей, аминокислот и липидов, особенно в бессосудистых бадитрофных участках, стенках сосудов, клапанах сердца, хрящах, роговице и др. [3, 4, 5].

Соединительная ткань выполняет как минимум 5 важнейших функций: биомеханическую (опорно-каркасную), трофическую (метаболическую), барьерную (защитную), пластическую (репаративную) и морфогенетическую (структурно-образовательную). Осуществление функций соединительной ткани связано со всеми ее клеточными и внеклеточными компонентами, хотя доля участия и роль этих компонентов в реализации каждой функции неравнозначны [1, 3, 5].

Соединительнотканная дисплазия – это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных дефектов висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением [2].

Впервые соединительнотканная дисплазия была описана в 1682 г. J. Van Meekeren, затем А.Н.Черногубовым (1891 г.), А.Марфан (1896 г.), Е.Ехлерс (1901 г.), F.Данлос (1908 г.) [1]. Дальнейшее изучение позволило установить наследственный характер ряда синдромов, в основе которых лежит генный дефект синтеза коллагена и определенный (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный) тип наследования [3, 8–12]. Однако в подавляющем большинстве случаев, набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани.

В связи с этим наследственные заболевания соединительной ткани разделяют на дифференцированные и недифференцированные [1].

Дифференцированные дисплазии соединительной ткани характеризуются определенным типом наследования, отчетливо очерченной клинической картиной, а в ряде случаев – установленными и хорошо изученными генными или биохимическими дефектами. Наиболее типичные представители этой группы – синдромы Марфана и Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез, синдром вялой кожи и др. По данным разных авторов, популяционная частота синдрома Марфана составляет от 1,72–4 на 100 000, 4–6 на 100 000 до 1 на 15 000 родившихся [1, 9, 13, 14]; частота синдрома Элерса–Данлоса колеблется от 1 на 100 000 [9] до 1 на 5000 новорожденных [1].

Недифференцированные соединительнотканые дисплазии диагностируются в тех случаях, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из дифференцированных синдромов. Причиной заболевания считаются мультифакториальные воздействия на плод в период внутриутробного развития, способные вызывать дефекты генетического аппарата [1, 2, 15].

В настоящее время изучены изменения ультраструктуры соединительной ткани при недифференцированных формах ее дисплазии. Известно, что дифференцировка таких СТ структур, как позвоночный столб, кожа, клапаны сердца, крупные сосуды, происходит в одни и те же сроки фетального развития, поэтому сочетание диспластических изменений в этих системах наиболее вероятно. Если диспластические изменения затронули митральный клапан, аорту, скелет и кожу, то правомочен акроним «MASS-phenotype» [1, 7].

Степень выраженности генетически детерминированных дефектов онтогенеза зависит от пенетрантности и экспрессивности соответствующих генов, а врожденных нарушений – от силы и сроков мутагенного воздействия. Поэтому локализация диспластических изменений соединительной ткани может быть ограничена как одной системой, так и сочетать значительное их число. В связи с этим выделяют следующие варианты дисплазий:

- 1) истинно малые (наличие 3 и более внешних фенотипических признаков и/или малых аномалий развития без видимых и клинически значимых изменений соединительнотканного каркаса внутренних органов);
- 2) изолированные, локализованные в одном органе;
- 3) собственно синдром соединительнотканной дисплазии [1].

Синдром соединительнотканной дисплазии определяется как нозологически самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками в сочетании с диспластическими изменениями и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов [1]. Увеличение в настоящее время числа случаев этого заболевания связывают с неблагоприятными воздействиями в период онтогенеза: ухудшением экологической обстановки, плохим питанием и стрессами [1, 16, 17].

Распространенности внешних фенотипических признаков синдрома, их информативности и связи с изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов посвящены работы ряда авторов [1, 16–21]. В 1989 г. M.J.Giesby и R.E.Pueritz предложили специальную карту для выявления,

так называемого «смешанного» фенотипа, где описывались 16 известных фенотипических признаков. Однако карта предназначалась только для диагностики пролапса митрального клапана и расширения крупных сосудов [7]. В последующем модифицированные карты были предложены Р.Г.Огановым и соавт., А.И.Мартыновым и соавт. [16]. Полный перечень фенотипических признаков синдрома соединительнотканной дисплазии и микроаномалий развития включает более 100 наименований [19].

Внешние фенотипические признаки этого синдрома можно разделить на три группы:

1. Конституциональные особенности – астеническая конституция с преобладанием продольных размеров тела над поперечными и дефицитом массы.

2. Собственно признаки синдрома – аномалии развития лицевой части черепа и скелета, осевого и конечностей, включая кифосколиоз, килевидную деформацию грудной клетки, воронкообразную деформацию грудной клетки, плоскостопие и другие изменения стоп, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи и т.д.

3. Малые аномалии развития, которые сами по себе, как правило, не имеют клинического значения, а выступают в роли стигм дисэмбриогенеза [1, 19, 22].

Установлена тесная взаимосвязь между количеством внешних стигм, степенью выраженности диспластических проявлений со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов – внутренние фенотипические признаки этого синдрома. Выявление 3-х и более внешних фенотипических признаков дает основание предполагать наличие отклонений структуры и функции центральной и вегетативной нервной систем, а также внутренних органов [1, 23]. Так, при наличии 3-х внешних фенотипических признаков соединительнотканые аномалии со стороны сердца выявлялись в 71% случаев, а 4-х и более – в 89% [19].

Синдром соединительнотканной дисплазии сердца объединяет многочисленную группу аномалий каркаса сердца и заслуживает особого внимания ввиду его большой распространенности, значимости клинико-функциональных проявлений и тяжести осложнений [18, 20, 23–27]. Развитие представлений об этих аномалиях стало возможным благодаря внедрению в практику эхокардиографического исследования. Однако лишь в 1987 г. в классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов были включены соединительно-тканые дисплазии сердца 2-х этиологических классов. К первому классу отнесены дифференцированные аномалии; ко второму – «изолированные»: изолированный и комбинированный клапанный пролапс, аортальная регургитация, выбухание аортального кольца, аневризма легочной артерии [30].

В 1990 г. в Омске на симпозиуме, посвященном проблеме врожденных дисплазий соединительной ткани, сердечные дисплазии были выделены в самостоятельный синдром, включающий пролапсы клапанов сердца, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы [1, 2]. С тех пор в литературе появилось большое количество работ, продемонстрировавших клиническое значение этого синдрома и показавших, что помимо названного выше, в эту группу следует включить ложные хорды (ЛХ) и множество других малых аномалий развития сердца [24, 31]. С.Ф.Гнусаев и

Ю.М.Белозеров предложили рабочую морфологическую классификацию, в которой указывается 29 анатомических отклонений в структуре различных отделов сердца. По данным эхокардиографии, у детей 1–12 лет различные малые аномалии сердца выявляются в 98–99% случаев [24, 28].

В процессе роста и развития организма количество признаков дисморфизма сердца уменьшается, что связано, прежде всего, с совершенствованием формирования кардиоструктур. Однако, в основе таких стигм кардиогенеза, как дилатация синусов Вальсальвы, пролапс митрального клапана, смещение септальной створки трикуспидального клапана может лежать усиление диспластических процессов, преимущественно в соединительнотканной строме сердца [24, 25].

По данным популяционных исследований у детей при электрокардиографии выявляется от 1 до 9, в среднем – 3 малых аномалии развития сердца. Именно это количество (3) рассматривается как «пороговый» уровень кардиальных аномалий. Число детей с количеством малых аномалий выше «порогового» составляет в популяции 31,8%. Как правило, это дети с осложненным течением внутриутробного развития [24, 27, 28]. Число детей с «надпороговым» уровнем малых аномалий сердца достоверно увеличивается в экологически загрязненных районах [24, 29].

Наиболее изученной и клинически значимой малой аномалией является первичный пролапс митрального клапана, встречающийся в популяции в 1,8–38% случаев, причем у детей и подростков его частота существенно выше, чем у взрослых [24]. К возможным причинам возникновения пролапса относятся:

1. Изменения структуры митрального клапана в виде его миксоматозной дегенерации, обусловленные нарушением метаболизма коллагена III и V типов. Под термином миксоматозная дегенерация понимают изменение архитектоники коллагеновых фибрилл и их замещение кислыми гликозаминогликанами. В 38% случаев миксоматозная дегенерация распространяется на хордальный аппарат. Кроме того, она может захватывать проводящую систему сердца и внутрижелудочковые нервные волокна.

2. Аномалии развития самого клапанного аппарата и подклапанных структур: «избыточность» створок, неправильное их прикрепление, удлинение хордальных нитей, аномальная тракция папиллярных мышц.

3. Региональные нарушения сократимости и релаксации миокарда левого желудочка. Эти сегментарные нарушения сократимости миокарда могут расслаблять хорды и вызывать (или усугублять) «избыточность» митральных створок.

4. Клапанный-желудочковая диспропорция.

5. Соматическая реализация аффективных состояний: нарушение вегетативной иннервации створок и подклапанных структур на фоне вегетативной или психозомоциональной дисфункции (неврозы, истерия и т.д.).

6. Хронический дефицит ионов магния, выявляемый у 85% пациентов с пролапсом митрального клапана. Установлено, что в условиях гипомagneмизма фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген, нарушая таким образом структуру СТ [18, 19, 23, 29, 32].

Клиническая картина при пролапсе митрального клапана отличается полиморфизмом. Наиболее характерны жалобы на боли (колющие, ноющие и т.д.) в левой половине грудной

клетки, наблюдающиеся в 32,3–65% случаев. Один из возможных механизмов появления кардиалгий – локальная ишемия миокарда в результате натяжения папиллярных мышц. Кроме того, пациенты жалуются на чувство нехватки воздуха, препятствие на пути вдоха, потребность в глубоких вдохах, неудовлетворенность ими, что можно расценить как проявление гипервентиляционного синдрома, обусловленного дисфункцией вегетативной нервной системы. Частота гипервентиляционного синдрома при пролапсе митрального клапана составляет 21,5–50% [1, 22, 30, 33, 34].

Сердцебиения и ощущения «перебоев» в работе сердца встречаются в 25,8–45% случаев и связаны с вегетативной дисрегуляцией сердечного ритма. Синкопальные и предсинкопальные состояния встречаются у 4–33,4% больных; одной из причин этого может быть ортостатическая гипотензия, выявляемая у 13,9% больных с пролапсом митрального клапана. Кроме того, у этих пациентов наблюдаются вегетативные кризы, в зарубежной литературе определяемые как «паническая атака». У лиц с «паническими атаками» пролапс диагностируется в 8–49,5% случаев [1, 23, 33, 35, 36].

При аускультации у большинства пациентов обнаруживаются средне- или позднесистолические щелчки и/или поздний систолический шум, однако в 20% случаев отмечают «немые» пролапсы [1, 34, 37].

Наиболее информативным методом диагностики пролапса митрального клапана является эхокардиография, чувствительность и специфичность которого составляет 87–96% и 87–100%, соответственно. Тяжесть течения пролапса определяется наличием и степенью митральной регургитации, одним из факторов развития которой считают миксоматозную дегенерацию створок митрального клапана. Митральная регургитация при пролапсе может быть связана не только с последней, но и с расширением фиброзного кольца или с гиперподвижностью створок [18, 24, 29].

У этих больных чаще, чем в популяции, наблюдаются различные нарушения ритма и проводимости: желудочковые экстрасистолы – в 18,2–90,6% случаев, наджелудочковые – в 16–80%, синоатриальные блокады – в 3,2–5%, атриовентрикулярные блокады – в 0,9–9% [1, 18, 19, 26, 27, 38].

Синдром слабости синусового узла у пациентов с пролапсом встречается в 2,4–17,5% случаев и может быть обусловлен вегетативной дисфункцией с преобладанием вагусных влияний. Синдром ранней реполяризации желудочков обнаруживается у этих больных в 12,5–35% случаев, причем у 92,3% из них он сопровождается нарушениями ритма сердца. При пролапсе митрального клапана: в 8 раз чаще, чем в популяции, встречается синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта; на электрокардиограмме в 4–44% случаев выявляются неспецифические нарушения реполяризации в виде транзиторной инверсии зубца Т и депрессии сегмента ST во II, III, aVF, V5, V6; в 24% – увеличенная дисперсия интервала Q–T, коррелирующая с глубиной пролабирования и наличием миксоматозной дегенерации [24, 26, 39, 40].

Необходимо отметить, что риск развития таких осложнений пролапса как внезапная смерть, инфекционный эндокардит, желудочковые аритмии, возрастает с увеличением степени митральной регургитации [39, 41].

Исследование причин нарушений гемодинамики позволило выявить связь с конституциональными особенностями

пациентов с дисплазией соединительной ткани, в частности, с выраженностью деформаций грудной клетки, позвоночника, положением органов в грудной клетке [42–44]. Выделяют 3 варианта диспластически измененного сердца:

1. Астенический (торакодиафрагмальное сердце) свойственен пациентам с астеническим типом и деформацией грудной клетки I степени с синдромом «прямой спины». Типичны небольшие размеры полостей сердца с сохранением массы миокарда и изменения биомеханики, проявляющиеся в усилении систолического сокращения и уменьшении диастолического расслабления, что сопровождается снижением ударного объема.

2. Констриктивный наблюдается у пациентов с выраженной деформацией грудной клетки и позвоночника. Сердце либо уменьшено и сдавлено, либо ротировано с перекручиванием основных сосудистых стволов. Сократительная функция миокарда снижена, особенно правого желудочка.

3. Псевдодиастолический имеет место у пациентов с выраженной килевидной деформацией грудной клетки и дилатацией корня аорты. Структурные изменения сопровождаются увеличением размеров левого желудочка в диастолу, приобретающего в этот момент шарообразную форму [42–44].

Получены данные о формировании диастолической дисфункции левого желудочка у детей и подростков с митральной регургитацией на фоне пролапса митрального клапана, которая проявляется в снижении показателей пиковых скоростей потока раннего наполнения, уменьшении времени его замедления и компенсаторном увеличении доли предсердного компонента в диастолическом наполнении сердца [45]. По мнению R.A.Nishimuro и соавт. (цит. по Чернозубовой Н.Ю.) причиной уменьшения скорости раннего диастолического наполнения является повышенная жесткость стенки желудочка, нарушение активной релаксации и снижение эластичности миокарда [45].

Другой распространенной аномалией соединительно-тканного каркаса сердца являются ложные хорды, которые в подавляющем большинстве случаев (95%) располагаются в полости левого желудочка, реже – в других. В отличие от истинных хорд, они не связаны со створками атриовентрикулярных клапанов, а крепятся к свободным стенкам желудочков. Впервые аномальные фибромускулярные пучки были обнаружены в 1893 г. W.Turner при аутопсии и рассматривались как вариант нормы. Ложные хорды относительно недавно стали рассматриваться как результат генетического дефекта или нарушений эмбриогенеза, приводящих к развитию дисплазии соединительной ткани. Генетическая детерминированность ЛХ подтверждается тем, что их топография в полости ЛЖ у детей и родителей в большинстве случаев идентична [24, 46–48].

Ложные хорды представляют собой дериват внутреннего мышечного слоя примитивного сердца, возникающего в эмбриональном периоде при отшнуровке папиллярных мышц. Гистологически они имеют фиброзное, фиброзно-мышечное или мышечное строение. Значительный разброс результатов частоты их определения (0,5–68% случаев) свидетельствует об отсутствии единого методического подхода к диагностике. Некоторые авторы предлагают выделять ложные хорды и аномальные трабекулы. Основным отличием ложных хорд считают их высокую ультразвуковую плотность и нитевидную форму, а аномальные трабекулы обычно веретенообразные с широким основанием и плотностью, близ-

кой к таковой миокарда [1, 31, 47, 48]. Из-за значительной вариабельности строения не всегда можно идентифицировать внутрижелудочковые перетяжки как хорды или трабекулы, что, по мнению Г.И.Сторожакова и соавторов, подтверждает целесообразность использования универсального термина – ложные хорды [49].

Кардиальные проявления во многом зависят от их топографии и возможного нарушения ими геометрии левого желудочка. Клинически наиболее значимы поперечно-базальные, множественные и продольные хорды, которые вызывают «музыкальный» систолический шум и ведут к нарушению внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции сердца, а также способствуют возникновению сердечных аритмий, что было впервые предположено Н.Сувадал в 1984 г. [1, 49, 50]. В последующем было показано, что ложные хорды представляют собой дополнительный элемент проводящей системы сердца, обладающий способностью проводить электрические импульсы и тем самым участвовать в возникновении сердечных аритмий. Установлена зависимость выраженности аритмогенного эффекта от топографических вариантов и толщины этих хорд [24, 31, 51, 52].

Рядом авторов предлагается выделять электрокардиографические изменения, ассоциированные с синдромом дисплазии сердца: 1) синдром преждевременного возбуждения желудочков; 2) синдром ранней их реполяризации; 3) преждевременные желудочковые комплексы; 4) нестабильность конечной части желудочкового комплекса в заднеинфарктных отведениях. Синдромы ранней реполяризации желудочков, Клерка–Леви–Кристеско, Вольфа–Паркинсона–Уайта в 68–84,9% случаев сочетаются с ложными хордами, преимущественно продольными, причем синдром ранней реполяризации желудочков у детей с этой аномалией выявляется в 72%, а у взрослых – в 19% случаев [19, 31, 44, 46].

Клиническое значение пролапса митрального клапана и ложных хорд левого желудочка заключается, прежде всего, в их аритмогенном эффекте. Кроме того, имеются данные о связи нарушений сердечного ритма с ЛХ в полости левого предсердия, с аневризмой межпредсердной перегородки и микроаномалиями правого предсердия [1, 25].

По мнению ряда авторов вегетососудистая дистония является практически у всех лиц с соединительнотканной дисплазией [1, 19, 33, 53, 54]. По видимому, это связано с измененной структурой коллагена, что негативно сказывается на его трофической функции в центральной и вегетативной нервной системах, вызывая их дистонию [1]. У детей-диспластиков 2–15 лет с нарушениями ритма и проводимости синдром вегетососудистой дистонии протекает преимущественно по ваготоническому типу, в виде предсинкопальных, синкопальных и астенических состояний, кардиалгического синдрома, головных болей «напряжения» и часто сопровождается психопатологическими расстройствами [19, 25, 28]. По данным кардиоинтервалографии, практически все дети с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца имеют проявления вегетативной дисрегуляции, что свидетельствует о снижении возможностей адаптации [25, 44, 45, 50].

Состояние сердечно-сосудистой системы при соединительнотканной дисплазии представляется наиболее изученным. Исследования последних лет свидетельствуют о суще-

ственных изменениях и в других органах и системах, однако они еще недостаточно изучены.

Генетически детерминированная недостаточность соединительной ткани может сопровождаться **дисфункцией бронхолегочной системы**, одним из проявлений которой является трахеобронхиальная дискинезия – сужение просвета трахеи и крупных бронхов во время выдоха вследствие пролабирования их стенок. Механизм ее развития обусловлен тем, что в бронхах крупного и среднего калибра имеется мощный соединительнотканый каркас, упругость которого снижается за счет первичной «слабости» соединительной ткани. Морфологические изменения приводят к нарушению функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластическими. В результате чего формируются трахеобронхомегалия, трахеобронхомалия, бронхоэктазии, а в ряде случаев, с образованием идиопатического спонтанного пневмоторакса.

У детей с дисплазией соединительной ткани очень часто выявляется хроническая бронхолегочная патология [23, 42, 44, 55, 56]. Так, по нашим данным, этот синдром при бронхиальной астме отмечается в 66,7% случаев, что значительно превышает популяционные (9,8–34,3%) и подтверждает его роль в развитии бронхообструкции [15, 21, 44].

Из клинических особенностей течения бронхиальной астмы у этого контингента детей отмечаются: вегетативная окраска приступа; при легкой бронхиальной астме – «немой» вариант бронхоспазма, при среднетяжелой и тяжелой – высокий удельный вес аномалий бронхиального дерева; осложнения в виде спонтанного пневмоторакса и подкожной эмфиземы; неадекватно малый ответ на бронхоспазмолитические препараты; преимущественно проксимальный характер бронхообструктивных нарушений [44, 57].

Желудочно-кишечный тракт, как один из наиболее богатых коллагеном органов, при дисплазии соединительной ткани неизбежно вовлекается в патологический процесс, что проявляется микродивертикулезом кишечника, нарушениями экскреции пищеварительных соков и перистальтики полых органов. Дискинезия желчного пузыря по гипомоторному типу выявляется при пролапсе митрального клапана в 59,8%, при ложных хордах левого желудочка – в 33,3% случаев. У больных с патологией органов пищеварения и пролапсом чаще, чем без него, обнаруживается недостаточность кардии (40,0–64,3%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (14,0–45,2%), аномалии развития желчного пузыря (20,0–52,7%), долихосигма (40,0–84,6%) [58, 59]. Пациенты с дисплазией страдают разнообразными и, как правило, хроническими заболеваниями, существенной причиной развития которых является нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений при воспалении, которые регулируются, в частности, системой местного иммунитета. По мнению Т.Н.Лебедева, доминирующей формой *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у этого контингента больных является пангастрит со слабой или умеренной атрофией слизистой оболочки тела желудка. У детей с признаками дисплазии хронический гастродуоденит имеет некоторые клинические особенности: нетипичная, стертая клиническая картина, склонность к торпидному течению [44, 58, 60, 61].

По данным ряда авторов, синдром соединительнотканной

дисплазии с высокой частотой (72%) выявляется у детей с **почечной патологией**, в том числе с острыми и хроническими формами пиелонефрита, гломерулонефрита, интерстициального нефрита. Фактором риска развития острого пиелонефрита могут служить аномалии тканевой структуры, проявляющиеся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения. Есть данные о генерализованной неиммунной мембранопатии, обусловленной прогрессирующей дегенерацией коллагена с преимущественным вовлечением гломерулярных базальных мембран. У больных с нефроптозом имеются нарушения формирования эластических и коллагеновых волокон с вторичными дистрофическими изменениями последних. Пиелонефрит у этих пациентов чаще протекает скрыто, малосимптомно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, характеризуется двусторонностью поражения и мембранодеструктивными процессами [44, 62–64].

Геморрагический синдром является одним из проявлений мезенхимальных дисплазий и, следовательно, может рассматриваться в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани. Так, при пролапсе митрального клапана обнаруживаются нарушения в разных звеньях **системы гемостаза**: агрегационной функции тромбоцитов, активности фактора Виллебранда и конечном этапе свертывания крови. С другой стороны, у пациентов с пролапсом нередко выявляются признаки геморрагического синдрома: частые носовые кровотечения, петехиально-пятнистые высыпания на коже, повышенная кровоточивость десен, длительное кровотечение при порезах [65, 66].

Современные литературные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между состоянием иммунной системы и синдромом соединительнотканной дисплазии. Так, Г.И.Нечаева считает, что свойственные этому синдрому дистрофические изменения тимолимфоидной ткани ведут к **нарушению иммунологической компетентности** организма [42]. Показано, что для этого контингента детей характерны большое количество очагов хронической инфекции, частые интеркуррентные заболевания, персистирующая хламидийная инфекция, тубинфицированность, носительство вируса герпеса, пороки развития органов и эндокринная патология. Можно предполагать, что латентное, атипичное течение хронических заболеваний у этих детей может быть связано с извращением иммунного ответа. Иммунный дисбаланс отмечен также у детей с нарушениями ритма и проводимости, имеющих признаки дисплазии соединительной ткани [1, 19, 26, 42].

В заключение необходимо отметить, что взаимосвязь между внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии и особенностями морфологии и функции внутренних органов изучена недостаточно. Остается неясным вопрос о частоте и клинической значимости отдельных малых аномалий развития, а также о сочетании внешних проявлений диспластического синдрома с характером и степенью вовлеченности центральной и вегетативной нервной систем и внутренних органов в системную патологию соединительной ткани. Остается спорным вопрос о клинической форме проявлений поражения со стороны внутренних органов. Исходя из изложенного выше, представляется необходимым дальнейшее изучение роли дисплазии соединительной ткани в формировании и развитии заболеваний

внутренних органов с целью ранней ее диагностики, клинической оценки, профилактики и лечения связанных с ней заболеваний.

Литература

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: Политекс, 2000; 115.
2. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И., Коненков В.И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазий соединительной ткани. Терапевтический Архив 1994; 5: 9–11.
3. Серов В.В., Шехер А.Б. Соединительная ткань. М., 1981; 312.
4. Kieffer N. Platelet membrane glycoproteins: functions in cellular interactions. Ann Rev Cell Biol 1990; 6: 329–57.
5. Улумбеков Э.Г., Чернышев Ю.А. Гистология. М.: ГЕОТАР, 1997; 223–47.
6. Bella J., Eaton M., Drodsky D., Berman H.M. Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.1 Å resolution. Science 1994; 266: 75–81.
7. Giesby M.J., Pyeritz R.E. Association and Systemic Abnormalities of Connective Tissue. JAMA 1989; 262: 523–8.
8. Датковский Б.М., Гакман В.В., Лужанский А.Л. Синдром Элерса–Данлоса. Клиническая Медицина 1990; 1: 112–214.
9. Вельтишев Ю.Е., Бочков Н.П. Наследственная патология человека. М.: Медицина, 1992; 1: 91–109.
10. Yeowell H.N., Pinnell S.R. the Ehlers–Danlos Syndromes. Semin Dermatol 1993; 12: 229–40.
11. Shohet I., Rosenbaum I., Frand M., et al. Cardiovascular complications in the Ehlers–Danlos syndrome with minimal external findings. Clin Genet 1987; 31: 148–52.
12. Colew G. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue diseases. J Pediatr Orthop 1993; 13: 392–403.
13. Белозеров Ю.М., Мурашко Е.В., Гапоненко В.А. Клинические симптомы и синдромы в кардиологии детского возраста. Казань, 1994; 64–5.
14. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996; 147–8.
15. Суменко В.В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2000; 40.
16. Чемоданов В.В., Буланкина Е.В. Патология желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. Тез. докл. VII конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». М., 2002; 325.
17. Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии 2003; 5(2): 67.
18. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и аномально расположенными хордами. Терапевтический Архив 1996; 2: 40–3.
19. Соловьева Л.В. Клинико-функциональная оценка сердечно-сосудистой системы у подростков с внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1999; 23.
20. Оганов Р.Г., Катовская Е.С., Гемонов В.В. и др. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 1994; 10: 22–7.
21. Чемоданов В.В., Буланкина Е.В., Горнаков И.С. Дисплазия соединительной ткани в популяции детей. Тез. докл. 1-го Всероссийского конгресса «Современный технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002; 114.
22. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Всеволодская Н.М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. Киев.: Здоров'я, 1980; 526.
23. Степура О.В. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1995; 48.

24. Гнусаев С.Ф. Значение малых аномалий сердца у здоровых детей и при сердечно-сосудистой патологии по данным клинко-эхокардиографических исследований. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1996; 48.
25. Тарасова А.А., Гаврюшова Л.П., Коровина Н.А. и др. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей. Педиатрия 2000; 5: 42–6.
26. Ибрагимова Г.Ф. Нарушения ритма сердца и проводимости у детей на фоне дисплазии соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997; 16.
27. Ковалева Г.П. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кремлевская медицина 1998; 27–31.
28. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификация малых аномалий сердца у детей. Ультразвуковая диагностика 1997; 3: 21–7.
29. Bhutto Z.R., Barron J.T., Liebson P.R., et al. Electrocardiographic abnormalities in mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1992; 70: 265–6.
30. Boudoulas H., Kolibash A.J. Jr., Baker P., et al. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. Am Heart J 1989; 118(4): 796–818.
31. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Пак Л.С. и др. Аномально расположенные хорды как проявления синдрома дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология 1997; 12: 74–6.
32. Henney A.M., Tsipouras P., Schwartz R.C., et al. Genetic evidence that mutation in the COL1A1, COL1A2, COL3A1 or COL5A2 collagen genes are not responsible for mitral valve prolapse. Ibid 1989; 61(3): 292–9.
33. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология 1995; 2: 55–8.
34. Егорова Л.В. Клинико-генеалогические особенности пролапса митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 1999; 20.
35. Cordas T.A., Rossi E.G., Grinberg M., et al. Mitral valve prolapse and panic disorder. Arg Bras Cardio 1991; 56: 139–42.
36. Kappor W. Evaluation and management of patient with syncope. JAMA 1992; 267: 2553–61.
37. Трисветова Е.Л., Бава А.А. Малые аномалии сердца. Клиническая Медицина 2002; 1: 10–5.
38. Школьников М.А., Трисветова Е.Л., Бава А.А. Малые аномалии сердца. Клиническая Медицина 2002; 1: 10–5.
39. Школьников М.А. Жизнеугрожаемые аритмии у детей. М., 1999; 229.
40. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002; 276.
41. Вейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. Под ред. В.В.Митькова. М.: Видар, 1999.
42. Нечаева Г.И. Кардио-гемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Омск, 1994; 36.
43. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Торако-диафрагмальное сердце при дисплазиях соединительной ткани – природно-экспериментальная модель диастолической дисфункции. Сердечная недостаточность 2001; 6: 284–6.
44. Ключникова М.А. Значение соединительнотканной дисплазии в развитии некоторых соматических заболеваний у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003; 22.
45. Чернозубова Н.Ю. Клинико-инструментальная характеристика изменений сердца у детей с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 2000; 17.
46. Иордани С.А., Перетолчина Т.Ф., Антюфьев Ф.В. О клиническом значении дополнительных хорд левого желудочка сердца. Доктор Лэндинг 1995; 3: 37–9.
47. Cangelosi M.M., Leggio F., Gaudio M., et al. The incidence and clinical significance of the echocardiography finding of false chord tendineae. Ann Ital Med Int 1992; 7: 102–5.
48. Witter B.A., De Cristofaro D. Echocardiography of left ventricular trabeculations, bands and false tendos. Am J Cardiol 1993; 71(5): 499–500.
49. Сторожаков Г.И., Блохина И.Г., Гендлин Г.Е. Ложные хорды левого желудочка сердца. Кардиология 1994; 8: 75–9.
50. Петров В.С. Дисплазия соединительной ткани: клинко-инструментальные особенности и состояние вегетативного гомеостаза у лиц с аномально расположенными хордами в левом желудочке. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Рязань, 2001; 20.
51. Домницкая Т.М., Сидоренко Б.А., Песков Д.Ю. Результаты патологоанатомического исследования аномально расположенных хорд левого желудочка. Кардиология 1997; 10: 45–8.
52. Куприянова О.О., Лебедекова С.В., Кривелевич Н.Б. Особенности ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана и аномально расположенными трабекулами левого желудочка. Вопросы современной педиатрии 2003; 5(2): 68–73.
53. Неудакhin Е.В., Талицкая О.Е. Синдром вегетативной дистонии у детей: Лекции по актуальным вопросам педиатрии. Под ред. В.Ф.Демина, С.О.Ключникова. М.: РГМУ, 2000; 67–84.
54. Остроумова О.Д. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и нейро-вегетативный статус при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1998; 48.
55. Евсеньева М.Е., Бессонова И.А., Гаспарян Н.В. Бронхообструктивный синдром и соединительнотканная дисплазия. В сб. научных трудов: Здоровье и болезнь как состояние человека. Ставрополь, 2000; 641–3.
56. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Особенности клинического проявления и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани. Педиатрия 1999; 1: 49–52.
57. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1998; 20.
58. Лебеденко Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 1999; 22.
59. Вальцова Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998; 24.
60. Абу-Джабаль Гасан. Хронический гастродуоденит у детей на фоне дисплазии соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997; 24.
61. Буланкина Е.В., Чемоданов В.В., Горнаков И.С. Висцеральные нарушения с врожденной дисплазией соединительной ткани. Тез. докл. 1-го Всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002; 92.
62. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 1997; 23.
63. Сибуль И.Э. Морфологические и клинические признаки мезенхимальной дисплазии у больных с нефроптозом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998; 17.
64. Гаврилова В.А., Домницкая Т.М., Фисенко А.П., Ларенышева Р.Д. Частота и выраженность синдрома дисплазии соединительной ткани сердца у детей при некоторых заболеваниях почек. Кремлевская медицина 1999; 2: 38–41.
65. Терещенко Л.Г. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при дисплазии соединительной ткани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1994; 22.
66. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1993; 24.