УДК 616-018-007.17

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**Казанбаева А.В., Легостина В.А., Ганеева Е.Р.***ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: kalina301196@mail.ru*

Соединительная ткань (СТ) составляет до 50% массы тела человека, интегрирует органы и ткани, выполняет пластическую, морфогенетическую, трофическую, опорно-механическую, защитную функции. Значительная часть болезней соединительной ткани относится к классу дисплазий. Заболевание, характеризующееся нарушением строения и метаболизма соединительной ткани многопричинной природы, известное как дисплазия соединительной ткани (ДСТ), является одним из актуальных направлений медицины. На сегодняшний день не существует единой терминологии ДСТ, общепринятой классификации, унифицированных критериев диагностики и лечения. В последние десятилетия возрос интерес к проблеме ДСТ. Отечественные ученые и клиницисты являются лидерами в исследовании этой патологии. Открываются широкие возможности изучения ДСТ на генном уровне, определены структура и локализация генов, отвечающих за синтез различных элементов СТ. Продолжаются поиски биохимических маркеров. ДСТ является фоном для других заболеваний, изменяя течение последних с тенденцией к хронизации. ДСТ является междисциплинарной проблемой, которая охватывает интересы педиатров, ортопедов, ревматологов, кардиологов, неврологов, клинических генетиков и многих других специалистов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, наследственные нарушения соединительной ткани, ННСТ, гипермобильность суставов.

CONNECTIVE TISSUE DISPLASIA**Kazanbaeva A.V, Legostina V.A., Ganeeva E.R.***«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: kalina301196@mail.ru*

The Connective tissue (CT) makes up to 50% of body weight, integrates organs and tissues, carries out plastic, morphogenetic, trophic, supporting and mechanical, protective functions. A considerable part of connective tissue diseases belongs to the class of dysplasia. The disease which is characterized by disturbance of a structure and metabolism of connective tissue of the multicausal nature is known as connective tissue dysplasia (CTD). It is one of the urgent problems of medicine. Today there is no uniform terminology of CTD, common classification, the unified criteria of diagnostics and treatment. In the last decades the interest in CTD problem has increased. Russian scientists and clinical physicians are leaders in investigation research of this pathology. Ample opportunities of studying CTD at gene level exist, the structure and localization of the genes which are responsible for synthesis of various elements of CT are defined. Search of biochemical markers is being continued. CTD is a background for other diseases, changing their course with a tendency to chronization. CTD is a cross-disciplinary problem which covers the interests of pediatricians, orthopedists, rheumatologists, cardiologists, neurologists, clinical geneticists and many other experts.

Keywords: connective tissue dysplasia, inherited disorders of connecting tissue, IDCT, hypermobility of joints.

Соединительная ткань (СТ), составляет до 50% массы тела человека. Она образована основным межклеточным веществом (большая часть), волокнистыми структурами и клеточными элементами. Фибробласты и их разновидности (кератобласты, остеобласты, хондробласты) синтезируют ретикулярные волокна, коллаген, протеогликаны и гликопротеиды основного вещества, регулируют их стабильность. Тучные клетки (лаброциты) участвуют в иммунном ответе и метаболизме коллагена, влияют на свертываемость крови и обмен жиров, регулируют проницаемость основного вещества. Макрофаги контролируют иммунные и воспалительные реакции, выполняют барьерную функцию. Главный структурный белок – коллаген обеспечивает прочность СТ, ее ригидность, а эластин определяет растяжимость. Основное вещество соединительной ткани со-

стоит из протеогликанов, гликопротеидов, минеральных веществ – солей кальция, калия, магния, натрия [9]. СТ входит в состав кожных покровов, связок, сухожилий, хрящей, формирует строму органов и создает внутреннюю среду организма, выполняет трофическую, метаболическую, морфогенетическую, опорно-механическую, защитную, пластическую функции и интегрирует в единое целое различные органы и ткани.

Значительная часть болезней соединительной ткани относится к классу дисплазий [2]. Заболевание, характеризующееся нарушением строения и метаболизма соединительной ткани полигенномногофакториальной природы, известное в России как дисплазия соединительной ткани (ДСТ), является одним из актуальных направлений для изучения в медицине. Термин ДСТ введен Р. Beighton в 1988 г. в России на кон-

ференции в г. Омске [5]. Дисплазия соединительной ткани – это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [10]. Это довольно распространенное состояние приводит к формированию заболеваний или становится причиной инвалидизации в основном молодых трудоспособных людей, детей и подростков. В последние годы отмечен большой интерес исследователей и клиницистов к проблеме ДСТ во всем мире. В России активное изучение этого заболевания началось более 30 лет назад, и сейчас отечественные ученые и врачи являются лидерами в исследовании этой патологии. На сегодняшний день не существует единой терминологии симптомокомплекса, общепринятой классификации, а также унифицированных критериев диагностики и лечения. Это объясняется многообразием клинических форм, мультифакториальной природой заболевания и не позволяет дать статистическую оценку ДСТ. Полиорганный и полисистемный характер патологии обусловлены, с одной стороны диффузным расположением СТ, а с другой стороны тем обстоятельством, что предельно допустимые сроки, когда воздействие неблагоприятного фактора способно вызвать нарушение нормального морфогенеза, для многих органов и систем человека примерно одинаковы [6]. Соединительная ткань является производной мезодермы. В свою очередь мезодерма – производное эктодермы. В процессе эмбриогенеза именно из эктодермы образуются и энто- и мезодерма. Этим объясняется наличие у пациентов признаков эктодермальной и энтодермальной дисплазии. Подобный подход к ДСТ расширяет спектр систем органов, нуждающихся в уточнении вовлечения в патологический процесс, и обосновывает необходимость тщательного обследования нервной системы, также образующуюся из эктодермы. Это позволяет акцентировать внимание на лечении не только локальных симптомов, но и усилить терапевтическое воздействие через нервную систему [7].

Совершенствование молекулярно-генетических методов исследования открывает

широкие возможности для изучения ДСТ. Мутации генов, контролирующих синтез различных элементов соединительной ткани, способны индуцировать развитие широкого спектра патологических изменений в организме [9]. На молекулярном уровне выявляется дисбаланс ферментативного и белкового обмена с повышенной секрецией или активностью металлопротеиназ, повышенной активностью лизилоксидазы и транслугаминазы, отклонения в работе РНК. Нарушения на наноуровне приводят к дисбалансу макро- и микроэлементов. Установлено, что дефицит магния приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул, включая протеогликаны, глюкозамингликаны, коллаген и эластин [2]. ДСТ является междисциплинарной проблемой, которая охватывает интересы педиатров, ортопедов, ревматологов, кардиологов, неврологов, клинических генетиков и многих других специалистов.

Как уже было выше сказано, единой общепринятой классификации ДСТ до сих пор не существует. По последним данным с учетом генетического дефекта выделяют дифференцированную ДСТ, которую так же называют наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ) и недифференцированную ДСТ (НДСТ). ННСТ – это гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани [5]. Наследственная дисплазия характеризуется определенной клинической картиной и типом наследования, генетические и биохимические маркеры ее хорошо изучены. В медицинской литературе подробно описано более 250 наследственных моногенных заболеваний СТ: Синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, синдром вялой кожи, несовершенный остеогенез и др. Чаще встречаются недифференцированные дисплазии. Их диагностируют тогда, когда выявляемые у больного фенотипические признаки не укладываются ни в одно из известных наследственных заболеваний соединительной ткани [2]. Пациенты с недифференцированной дисплазией не редко наблюдаются у разных специалистов без осмысления патологии организма в целом [4]. Таким образом, недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – это гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакториальной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/

или висцеральных признаков [5]. В последнее время широко обсуждается роль экзогенных факторов в дезорганизации опорной ткани. К ним относятся стрессы, неадекватное питание, профессиональные вредности, экологические факторы, осложнения во время родов, инфекционные заболевания урогенитального тракта, прием медикаментов во время беременности, ОРВИ, токсикозы, гестозы. К НДСТ относят марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип. Вполне вероятно, что под НДСТ скрывается большое число генетически неоднородных моногенных ННСТ, которые протекают со стертой клинической картиной, обусловленные «мягкими» мутациями в гене.

В медицинской литературе первые попытки связать друг с другом клинические проявления дисплазии появились еще в конце XIX века. В 1892 году профессор А.Н. Черногоубов обратил внимание на частое сочетание гипермобильности суставов с гиперэластичностью кожи у больных. Позже дерматологи Е. Ehlers и Н. А. Danlos к описанной патологии добавили широкие атрофические рубцы и этот симптомокомплекс был назван их фамилиями. В 1896 году педиатр А. Марфан наблюдая 5-летнюю девочку, описывает синдром с необычными, непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета, и дает патологии свое имя. А. J. Lewis, J. P. Reidy и P. H. Beighton наблюдали пациентов, у которых синдром вялой кожи, особенности внешности и плоскостопие прослеживались в нескольких поколениях. Возможности диагностических исследований в тот период сдерживали ученых. В 1967 г. группа исследователей под руководством J. A. Kirk опираясь на основное проявление симптомокомплекса предложили термин «Синдром гипермобильности суставов» рассматривая в группе детей синовиит в совокупности с характерными фенотипическими признаками. Эти ученые заложили основу изучения НДСТ, а их исследование назовут «пионерским». Предположение о наследуемом характере патологии все чаще звучит в работах того периода и бытует мнение, что фенотипические проявления и умственное развитие у лиц с НДСТ взаимосвязаны. Так в наблюдении А. J. Lewisa с соавт. у 5 из 9 двоюродных братьев кроме признаков НДСТ имеются «специфический» внешний вид и аортальный стеноз. Позже М. А. Schmidt повторил обследование родственников и опроверг высказываемое предположение.

Широкое использование в середине XX века эхокардиографический исследований позволяет выявить у людей с дисплазией различные сердечно-сосудистые нарушения, а рентгенологические методы – деформации грудной клетки, сколиоз и синдром «прямой спины». Публикуется ряд исследований, где доказывается генетическая природа НДСТ. В 1994 году группа врачей под руководством P. D. Kumagi наблюдая за родственниками со специфическими внешними признаками, относящихся к трем поколениям, у 4 человек обнаруживает стеноз аорты, легочных артерий и дефект гена эластина. В публикации M. C. Zhang с соавт. предполагается взаимосвязь мутации гена эластина и повышенной растяжимости кожи. В настоящее время генетически охарактеризованы отдельные подтипы синдрома Элерса – Данло, найдены гены, ответственные за развитие синдрома Марфана и несовершенный остеогенез, отмечена тенденция наследования НДСТ по женской линии. Ведется поиск биохимических критериев НДСТ [9]. По мнению Т. И. Кадуриной и соавт. (2014) соединительнотканые нарушения сопровождаются хромосомными заболеваниями, обусловленные числовыми аномалиями аутосом (болезнь Дауна, синдром трисомии хромосомы 8, синдром 9p- и др.) и половых хромосом (синдром Клайнфельтера), микроструктурные перестройки хромосом (синдром del(3)q(29); синдром Лайана – Фринса и др.), некоторые наследственные нарушения обмена веществ (гомоцистинурия, лизосомные болезни накопления) и др. Более 50 генетических заболеваний самого разного генеза сопровождаются марфаноидным, а около 100 – элерсоподобным фенотипом [5].

Однако даже генетический анализ не всегда позволяет классифицировать НДСТ. В клинической медицине большое внимание уделяется описанию и систематизации фенотипических признаков НДСТ. Выявление 3 – 4 таких критериев может быть поводом для начала поиска малых аномалий сердца и органов брюшной полости. Малые аномалии развития – чрезвычайно важный диагностический признак, особенно когда их насчитывается более трех; это – свидетельство в пользу высокой вероятности ошибок морфогенеза в виде врожденных пороков развития, требующих специальной диагностики и нередко – хирургических вмешательств. К малым аномалиям сердца относят пролапсы клапанов, аномальные хорды,

аневризмы межпредсердной перегородки, бicuspidальный аортальный клапан [9]. По данным Бахтиной Г.Г. и соавт. (2007) наиболее частым проявлением ДСТ сердца является пролапс митрального клапана (ПМК). Частота ПМК в популяции составляет 38-40%. Чаще всего он выявляется в возрасте 7-15 лет, но и не исключено его наличие у новорожденных. У детей ПМК встречается чаще, чем у взрослых, у женщин чаще, чем у мужчин [1]. По мнению Богомоловой И.К. и соавт. установлена взаимосвязь кардиальных проявлений дисплазии с выраженной вегетативной симптоматикой. Для детей и подростков с ДСТ характерно преобладание эффектов симпатической нервной системы [2]. Имеющиеся при НДСТ структурные изменения артерий и вен различной локализации и калибра, провоцируют образование аневризм, варикозной болезни вен и приводят развитию серьезных гемодинамических сдвигов в молодом возрасте [9]. Так же установлено, что изменения в соединительной ткани сочетаются с патологией системы гемостаза и проявляются рецидивирующими синдромами. По литературным данным гипермобильность суставов является наиболее частым и явным проявлением НДСТ у детей, а также входит, как обязательный компонент, в симптомокомплекс конкретных ННСТ (синдром Марфана, Элерса – Данло и др.). У лиц с ДСТ в 30-60% случаев выявляется дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, аномалии прикуса, роста и прорезывания зубов, кариес, изменение тканей пародонта. Так же многочисленные исследования предоставляют такие данные как, высокая частота встречаемости поражения желудочно-кишечного тракта при ДСТ (аномалии желчного пузыря, гастрит, хронический запор, гастроэзофагеальный рефлюкс) [2]. Помимо самых часто регистрируемых нарушений в костной системе (сколиоз, гипермобильность суставов, деформация грудной клетки, плоскостопие), дисплазия является причиной спонтанного пневмоторакса, диастаза прямых мышц живота, миотонического синдрома. Возможны нарушения органов зрения (миопия, подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, астигматизм) и гематологические проявления (гемоглобинопатии, тромбоцитопатии). ДСТ может проявляться нарушениями органов мочевого выделения: опущение и удвоение почки, атопия чашечно-лоханочной системы. В репродуктивной системе – аномалии развития и расположения половых органов, самопроизвольные аборты, дис-

функция яичников у женщин, внухоидизм и варикоцеле у мужчин. Такие проявления ДСТ как недостаточность кровообращения, дефицит массы тела, деформация грудной клетки и позвоночника, варикозное расширение вен, плоскостопие и др. негативно влияют на состояние здоровья беременных и могут приводить к аномалиям течения беременности и увеличивать риск преждевременных родов, гибели или гипотрофии плода. По данным исследований Гулиевой З.С. и соавт. более чем 60% женщин с не вынашиванием беременности имеют признаки синдрома ДСТ, преобладающим является Mass-фенотип. Так же установлено, что наличие дисплазии в 20 раз увеличивает риск не вынашивания беременности в сроки до 12 недель [3]. Проявления ДСТ могут манифестировать по мере увеличения срока беременности в связи с возрастанием нагрузки на все системы и органы. В некоторых исследованиях есть данные о том, что триггером для проявления симптоматики дисплазии может стать стрессовый фактор, приводящий к срыву адаптации [9].

Таким образом, представленные данные в проанализированной литературе говорят об актуальности изучения данной патологии, так как охватывает все сферы и направления медицины. ДСТ является фоном для других заболеваний, изменяя течение последних с тенденцией к хронизации, имеет свои особенности, которые требуют скрупулезной оценки фенотипических проявлений в совокупности с многообразием клинической картины. За счет диффузности соединительной ткани могут поражаться одновременно несколько органов из разных систем и с разной степенью проявления. Поэтому диагностика ДСТ должна носить комплексный характер, включающая основательное клиническое обследование пациента и его членов семьи по единым диагностическим критериям. Такие больные зачастую наблюдаются у нескольких специалистов и не могут получить конкретного ответа о причинах заболеваний. Пациенты с ДСТ требуют особого внимания. Грамотный врач должен уметь диагностировать основные моногенные ННСТ, ДСТ. Нужно четкое понимание алгоритма наблюдения за этой категорией пациентов.

Список литературы

1. Бахтина Г.Г., Курьгина С.В., Суханова С.Е. и соавт. Дисплазия соединительной ткани человека и проблемы сердечно – сосудистой патологии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – №3. – С. 71-76.

2. Богомолова И.К., Левченко Н.В. Дисплазия соединительной ткани // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – №2. – С. 46-50.
3. Гулиева З.С., Герасимов А.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития не вынашивания беременности в ранние сроки // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – №2. – С. 39-41.
4. Гуляева И.Л., Холмогорова О.П. Пациентка с геморрагическими проявлениями в полости рта в аспекте системной дисплазии соединительной ткани (клиническое наблюдение) // Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. Т. 67. № S3. С. 139-140.
5. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. // Вестник Ивановской Медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 5-11.
6. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. № 2. – С. 15-20.
7. Нарычева И.А. Дисплазия соединительной ткани как маркер синдрома генерализованной дисплазии // International journal on immunorehabilitation. – 2009. – № 1. – С. 66.
8. Нечаева Г., Викторова И., Друк И. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. // Врач. – 2006. № 1. – С. 19-23.
9. Тябут Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19-23.
10. Эверт Л.С., Бороздун С.В., Боброва Е.И. и соавт. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров // Журнал Сибирского Федерального университета. Серия: Химия. – 2009. № 4. – С. 385-390.