
Редакционная статья

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ: НА ПУТИ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

Чемоданов В.В.*, доктор медицинских наук,
Краснова Е.Е., доктор медицинских наук

Кафедра детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», 153012, Иваново, Ф. Энгельса, 8

Ключевые слова: дисплазия, соединительная ткань, диагностика.

* Ответственный за переписку (corresponding author): тел.: (4932) 30-08-02

Широкое распространение признаков дисплазии соединительной ткани среди населения закономерно вызывает вопрос, что же на сегодняшний день считать нормой, а что – патологией. Не является ли накопление маркеров дисплазии в популяции эволюционным процессом с присущими ему издержками? Чтобы ответить на него, рассмотрим отдельные достижения, сделанные в изучении соединительнотканых дисплазий.

Развитие и эволюция разнообразных форм организмов от простейших до человека осуществлялись путем постепенного появления новых функций и связанных с ними структур, приспособленных к определенным условиям жизни. В процессе эмбриогенеза из среднего зародышевого листка (мезодермы) развивается так называемая зародышевая ткань – мезенхима, в которой в дальнейшем дифференцируются два зачатка: из одного формируются кровь и сосуды, из другого – все виды соединительной ткани, в том числе кости, хрящи и гладкие мышцы. Таким образом, многие ткани и органы, имеющие мало общего при поверхностном рассмотрении, оказываются эмбриологически родственными. Это «внутреннее родство» может проявляться тождественными повреждениями и реакциями в условиях патологии [10].

Врожденные и/или наследственные дефекты соединительной ткани способны приводить к нарушениям жизненно важных функций, в осуществлении которых она принимает участие. За наследственными соединительноткаными расстройствами прочно закрепился термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ). Дисплазия в переводе с греческого означает «отклонение в формировании».

Итак, ДСТ – это генетически обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, приводящая к снижению прочности соеди-

нительной ткани многих органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на уровне ткани, отдельного органа или организма в целом, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем. Вследствие того, что ДСТ служит основой ряда патологических состояний или оказывает негативное влияние на течение различных заболеваний, ее изучение приобретает междисциплинарное значение.

Одной из основополагающих характеристик ДСТ как дисморфогенетического феномена является то обстоятельство, что ее фенотипические признаки могут отсутствовать при рождении или иметь очень незначительную выраженность и проявляться в течение жизни. Иными словами, с годами количество признаков ДСТ и их выраженность нарастают прогрессивно. Вместе с тем, перечень и частота диспластических фенотипов у лиц разных возрастных групп до настоящего времени не определена.

Впервые ДСТ была описана в 1682 г. J. Van Meekeren. Дальнейшее изучение (Черногубов А.Н., 1891; Marfan A., 1896; Ehlers E., 1901; Danlos F., 1908) позволило установить наследственный характер ряда синдромов, в основе которых лежит генный дефект синтеза коллагена и определенный тип наследования. 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 принято подразделять на дифференцированные (чаще всего моногенные) и недифференцированные дисплазии. Ниже речь пойдет именно о недифференцированных ДСТ, для диагностики которых используется упрощенный подход, базирующийся на выявлении их фенотипических признаков.

Chemodanov V.V., Krasnova E.E.

CONNECTIVE DYSPLASIA: TOWARDS THE PROBLEM SOLUTION

Key words: dysplasia, connective tissue, diagnosis, syndromes.

В настоящее время выделено множество фенотипических признаков ДСТ и микроаномалий, которые условно можно разделить на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние (висцеральные), т.е. выявляемые со стороны центральной нервной системы и внутренних органов с помощью инструментальных методов.

Для изучения внешнего фенотипа применяют модифицированные карты, включающие десятки показателей (в основе этих карт – глоссарий стандартизованного описания регионарных морфодисплазий и перечень М. Glesby (1989). Полный перечень фенотипических признаков ДСТ и микроаномалий включает более 100 наименований. А.В. Ягода и Н.Н. Гладких [12] указывают на отсутствие единой точки зрения в отношении количественных и качественных диапазонов диагностических критериев недифференцированной ДСТ. Э.В. Земцовский [5] обращает внимание, что до настоящего времени отсутствует согласованный перечень признаков ДСТ, нет общепринятого алгоритма диагностики, что затрудняет сравнение полученных разными авторами данных. Указывается, что прежде чем приступить к формированию такого списка, необходимо четко структурировать внешние и внутренние признаки дисплазии и обосновать подходы к диагностике отдельных фенотипов.

Исходя из принципов, изложенных в Гентских и Вилльфраншских критериях, все внешние проявления ДСТ Э.В. Земцовским [5] условно разделены на три группы: костно-скелетные, кожно-мышечные и суставные. В каждую группу включены 8 признаков (малых критериев); а также предложен диагностический порог в 4 малых критерия – в первых двух группах и 2 – в третьей, указывающий на вовлечение той или иной системы.

Висцеральные, или органые, признаки ДСТ подразделяются по их органной локализации (табл. 1).

Существует достаточно тесная взаимосвязь между числом внешних фенотипических признаков ДСТ и частотой их выявления при исследовании внутренних органов, прежде всего сердца. Определен пороговый уровень внешних микроаномалий, равный 2 признакам дисморфогенеза, выявление 3–5 признаков определяет необходимость всестороннего обследования пациентов для поиска висцеральных аномалий, уровень, составляющий 6–8 микроаномалий и более, характеризует выраженную, нередко генетически детерминированную ДСТ сердечно-сосудистой системы. Другие исследователи указывают на необходимость обследования больного для выявления наследственной патологии при наличии более 5 внешних морфогенетических вариантов, а меньшее количество признаков рассматривают в пределах допустимых вариаций (Белозеров Ю.М., 1984). Фенотипические признаки синдрома ДСТ следует оценивать в зависимости от числа, степени выраженности, характера и клинической значимости диспластических изменений.

Достаточно точных сведений о распространенности ДСТ в настоящее время не существует, приводятся данные о частоте встречаемости тех или иных ее

признаков (Клеменов А.В., 2005). Б.В. Головской и соавт. (2002) указывают, что признаки ДСТ обнаружены у 80% пациентов. Наши исследования (Чемоданов В.В., И.С. Горнаков, Е.В. Буланкина, 2004) показали, что синдром ДСТ выявляется в среднем у 9,8% детей. По данным Э.В. Земцовского (1998), показатель распространенности ДСТ в популяции составляет 7–8%. В исследованиях других отечественных и иностранных авторов распространенность ДСТ составляет от 2 до 20,5%. Разноречивость данных о распространенности ДСТ обусловлена различными классификационными и диагностическими подходами. По самым скромным данным, показатели распространенности ДСТ, по меньшей мере, соотносятся с распространенностью основных социально значимых неинфекционных заболеваний.

Учитывая, что классификация любой патологии несет важный «прикладной» смысл – используется как основа для формулировки диагноза, решение классификационных вопросов является очень значимым с точки зрения клинической практики. Классификация ДСТ – один из самых дискуссионных научных вопросов. Отсутствие единой, общепринятой классификации ДСТ отражает разногласие мнений исследователей по данной проблеме в целом. Соединительнотканые дисплазии могут классифицироваться с учетом генетического дефекта коллагена – перспективный подход, который дает возможность обосновать генетически дифференцированную диагностику ДСТ (Кадурин Т.И., 2000), однако на сегодняшний день данный подход ограничен, поскольку имеются наследственные синдромы ДСТ. В.М. Яковлев с соавт. (1990) предприняли попытку классифицировать ДСТ с клинических позиций.

Универсальных патологических повреждений соединительной ткани, которые бы формировали конкретный фенотип, не существует. Каждый дефект у каждого больного в своем роде уникален. При этом всеобъемлющее распространение в организме соединительной ткани определяет полиорганность поражений при ДСТ. В связи с этим Г.И. Нечаевой с соавт. (2008) **предложен классификационный подход с обособлением синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями** (табл. 2).

Поскольку фенотипические проявления ДСТ чрезвычайно многообразны и практически не поддаются унификации, а их клиническое и прогностическое значение определяется не только степенью выраженности того или иного клинического признака, но и характером «комбинаций» диспластикозависимых изменений, с точки зрения Г.И. Нечаевой с соавт. [9], наиболее оптимально использовать термины «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (вариант с клиническими проявлениями, не укладывающимися в структуру наследственных синдромов) и «дифференцированная дисплазия соединительной ткани», или синдромная форма ДСТ. При таком подходе практически все клинические проявления ДСТ находят свое место в Международном

Таблица 1. Висцеральные соединительнотканые дисплазии

Физиологическая система	Признаки
Центральная нервная система	Вегетативная дисфункция, дефекты речи, нервная анорексия, гемикрания, миотонический синдром, энурез, врожденные мальформации сосудов мозга.
Сердечно-сосудистая система	Пролапсы клапанов сердца, ложные хорды и аномальные трабекулы, дистопии папиллярных мышц, расширение корней аорты и легочной артерии, ангиодисплазии артериальные, венозные и смешанные, аневризмы сосудов сердца среднего и мелкого калибра, межпредсердной перегородки, недостаточность клапанного аппарата вен нижних конечностей, нарушение проводимости, сердечного ритма, кальциноз аорты у лиц до 40 лет.
Система органов дыхания	Поликистоз, спонтанные пневмотораксы неясной этиологии, трахеобронхиальные дискинезии, врожденная трахеобронхомегалия, врожденная трахеобронхомаляция, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, гипоплазия легкого, синдром Вильямса – Кемпбелла, рецидивирующие ателектазы, апикальные буллы.
Мочевыделительная система	Нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей, ортостатическая протеинурия.
Желудочно-кишечный тракт	Гастроптоз, гепатоптоз, аномалия желчного пузыря, мегаколон, долихосигма, синдром раздраженной толстой кишки, рефлюксы (дуоденогастральный, гастроэзофагеальный).
Органы зрения	Миопия, вывих и подвывих хрусталика, врожденное косоглазие, глубокий угол передней камеры глаза, деструкция стекловидного тела, отслойка сетчатки, голубые склеры, астигматизм.
ЛОР-органы	Отосклероз, искривление носовой перегородки, нейросенсорная тугоухость.
Система крови	Повышенная кровоточивость, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии, снижение активности фактора Виллебранда в плазме крови.
Репродуктивная система	Аномалии развития и расположения половых органов (опущение матки и влагалища), склонность к задержке формирования вторичных половых признаков, самопроизвольные аборты у женщин, ювенильные маточные кровотечения, преждевременные роды, евнухоидизм у мужчин.

классификаторе болезней (МКБ-10), а у практического врача появляется возможность определить шифр ведущего на момент обращения проявления (синдрома) ДСТ. При этом в случае недифференцированной формы ДСТ при формулировке диагноза следует указывать все имеющиеся у больного синдромы, формируя таким образом «портрет» пациента, понятный любому врачу последующего контакта.

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 одной системой или сочетать значительное их число. Известно, что дифференцировка таких 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.

Выделяют следующие варианты дисплазий:

- истинно малые, при наличии трех и более внешних фенотипических признаков и/или малых аномалий развития без видимых и клинически значимых изменений соединительнотканного каркаса внутренних органов;
- изолированные, то есть локализованные в одном органе;
- собственно синдромы ДСТ.

Э.В. Земцовский [5] предлагает выделять 10 основных диспластических синдромов и фенотипов:

1. **Марфаноподобная внешность**, предполагающая выделение четырех и более костно-скелетных фенотипических признаков.

2. **Марфаноподобный фенотип**, включающий диапазон проявлений от «неполного» синдрома Марфана до легких и клинически наименее значимых состояний, которые диагностируются при наличии признаков вовлечения как минимум трёх систем: костно-скелетной, сердечно-сосудистой, легочной или зрительной.

3. **MASS-фенотип**, распознаваемый по выявленным поражениям митрального клапана, аорты, кожи и скелета.

4. **Первичный ПМК**. Критериями его выявления являются эхокардиографические признаки пролапса, в том числе с миксоматозной дегенерацией створок, признаки вовлечения кожи, костно-суставной системы и скелета, при отсутствии признаков расширения аорты.

5. **Элерсоподобный фенотип (классический)** включает в себя диапазон состояний от «неполного» синдрома Элерса – Данлоса до легких и клинически наименее значимых состояний, которые диагностируются при наличии признаков вовлечения кожи и мышечной системы, а также сосудов.

6. **Элерсоподобный фенотип (гипермобильный)** диагностируется при выявлении гипермобильности суставов (до 4 баллов) и её осложнений (растяжение, вывихи и подвывихи, плоскостопие), более

Таблица 2. Синдромная группировка соединительнотканых дисплазий

Синдром	Диспластикозависимые изменения и патологические состояния
Неврологических нарушений	Вегетативная дисфункция (вегетососудистая дистония, панические атаки и др.), гемикрания.
Астенический	Снижение работоспособности, ухудшение переносимости физических и психозмоциональных нагрузок, повышенная утомляемость.
Клапанный	Изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов.
Торакодиафрагмальный	Астеническая форма грудной клетки, деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная), позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперкифозы, гиперлордозы и др.), изменения стояния и экскурсии диафрагмы.
Сосудистый	Поражение артерий эластического типа; поражение вен (патологическая извитость, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, геморроидальных и др.); телеангиоэктазии; эндотелиальная дисфункция.
Аритмический	Желудочковая экстрасистолия различных градаций; многофокусная, мономорфная, реже полиморфная, монофокусная предсердная экстрасистолия; пароксизмальные тахикардии; миграция водителя ритма; атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады; аномалии проведения импульса по дополнительным путям; синдром предвозбуждения желудочков; синдром удлинения интервала Q-T.
Синдром внезапной смерти	Изменения сердечно-сосудистой системы при ДСТ, определяющие патогенез внезапной смерти, – клапанный, сосудистый, аритмический синдромы.
Бронхолегочный	Трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, вентиляционные нарушения (обструктивные, рестриктивные, смешанные нарушения), спонтанный пневмоторакс.
Иммунологических нарушений	Синдром иммунодефицита, аутоиммунный синдром, аллергический синдром.
Висцеральный	Нефроптоз и дистопии почек, птозы органов желудочно-кишечного тракта, органов малого таза, дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикулы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; птозы половых органов у женщин.
Патологии органа зрения	Миопия, астигматизм, гиперметропия, косоглазие, нистагм, отслойка сетчатки, вывих и подвывих хрусталика.
Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии	Гемоглобинопатии, синдром Рандю – Вебера – Ослера, рецидивирующие геморрагические (наследственная дисфункция тромбоцитов, синдром Виллебранда, комбинированные варианты) и тромботические (гиперагрегация тромбоцитов, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия) синдромы.
Патологии стопы	Косолапость, плоскостопие (продольное, поперечное), полая стопа.
Синдром гипермобильности суставов	Нестабильность суставов, вывихи и подвывихи суставов.
Вертеброгенный	Ювенильный остеохондроз позвоночника, нестабильность, межпозвонковые грыжи, вертебробазиллярная недостаточность; спондилолистез.
Косметический	Диспластикозависимые дисморфии челюстно-лицевой области (аномалии прикуса, готическое небо, выраженные асимметрии лица); O- и X-образные деформации конечностей; изменения кожных покровов (тонкая просвечивающая и легкоранимая кожа, повышенная растяжимость кожи, шрамы в виде «папиросной бумаги»).
Нарушения психической сферы	Невротические расстройства, депрессии, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, нервная анорексия.

в 1–3 суставах менее 3 месяцев, признаков вовлечения кожи и/или костно-скелетной системы.

7. Доброкачественная гипермобильность суставов определяется по признакам гипермобильности суставов, превышающей 4 балла, при отсутствии артралгий и вовлечения костно-скелетной системы.

8. Неклассифицируемый фенотип, или недифференцированная ДСП, определяется при выявлении 6 и более внешних фенотипических признаков, но недостаточном их количестве для диагностики других диспластических фенотипов.

9. Повышенная диспластическая стигматизация устанавливается по 3–5 внешним признакам, разным сочетаниям костно-суставных, кожных и скелетных признаков, при отсутствии малых аномалий развития и других висцеральных признаков дисплазии.

10. Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация базируется на выявлении единичных внешних признаков, а также трёх и более малых аномалий сердца и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов.

В исследованиях нами учитываются уровни стигматизации: низкий (до 5 признаков), средний (6–9 признаков), высокий (свыше 10 признаков).

Существует и такое объединяющее понятие, как синдром соединительнотканной дисплазии, определяемый 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. Он является составляющей фенотипической протяженности, компонентами которой можно считать: **наследственную предрасположенность (фибропластический диатез) – собственно соединительнотканные диспластические синдромы – дифференцированные соединительнотканные дисплазии.**

В последние десятилетия отмечен прогрессивный рост числа исследований, направленных на выявление особенностей течения заболеваний, ассоциированных с ДСТ. Однако, по мнению В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, М.А. Ключниковой [4], 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. По-прежнему является спорным вопрос о клинической форме проявлений поражений со сто-

роны внутренних органов. Исходя из изложенного, представляется необходимым дальнейшее изучение роли ДСТ в формировании и развитии заболеваний внутренних органов с целью ранней диагностики этой патологии, клинической оценки, профилактики и лечения связанных с нею заболеваний [2].

Подробно вопросы лечения коллагенопатий изложены в монографии Т.И. Кадуриной [6], но следует признать, что проблема коррекции диспластикозависимых изменений органов и систем, а также ассоциированных с ДСТ заболеваний далека от своего решения. Вместе с тем, потребности клинической практики диктуют необходимость поиска методов лечения и врачебной тактики в отношении этой категории больных уже сегодня.

Интерес к проблеме ДСТ то ослабевает, то усиливается, и на его гребне возникают прорывы в понимании патологии, формируются новые подходы к диагностике и даже новые науки, если иметь в виду интегративную антропологию, призванную объединить усилия ученых на пути решения насущных вопросов. Интегрирование разных наук, изучающих одну патологию, позволяет многим авторам находить ответы и реализовывать подходы к диагностике и лечению заболеваний, при изучении этиопатогенеза которых установлены факты причастности механизмов генетической детерминации к их развитию и прогрессированию. Особое место в ряду таких исследований принадлежит выявлению наследственных изменений в системе соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

- Белозеров Ю.М. Состояние вегетативной нервной системы у детей с идиопатическим пролапсом митрального клапана // *Вопр. охраны материнства и детства.* – 1984. – Т. 29, № 2. – С. 41–45.
- Выхристюк О.Ф., Рахматуллина З.А. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии полиорганной патологии у детей // *Вопр. детской диетологии.* – 2009. – № 2. – С. 62–64.
- Головской Б.В., Усольцева Л.В., Хомаева Я.Б., Иванова Н.В. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста // *Клин. медицина.* – 2002. – № 12. – С. 39–41.
- Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста // *Вопр. современной педиатрии.* – 2005. – № 1. – С. 50–56.
- Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: Аналитический обзор. – СПб.: Ольга, 2007. – 80 с.
- Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
- Клеменов А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Клин. медицина.* – 2002. – № 10. – С. 4–7.
- Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения. – М., 2005. – 136 с.
- Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // *Лечащий врач.* – 2008. – № 2. – С. 22–28.
- Филипенко П.С., Малоокая Ю.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана // *Клин. медицина.* – 2006. – № 12. – С. 13–19.
- Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В. Дисплазии соединительной ткани у детей. – Иваново, 2004. – 200 с.
- Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // *Клин. медицина.* – 2004. – № 7. – С. 30–33.
- Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Викторова И. А. и др. Терминология, определение с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани // *Врожденные дисплазии соединительной ткани: тез. симпозиум.* – Омск, 1990. – С. 3–5.
- Glesby M. J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // *J. Am. Med. Ass.* – 1989. – Vol. 262, № 4. – P. 523–528.

Поступила 16.06.2009 г.