© Коллектив авторов, 2006

И.А. Утц, Е.Н. Городкова

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Саратовский государственный медицинский университет, РФ

Соединительная ткань (СТ) представляет сложно организованную систему с огромным количеством звеньев, каждое из которых контролируется определенными генами. Это обстоятельство объясняет генетическую гетерогенность и разнообразие патологических изменений СТ. Последние проявляются так называемой дисплазией СТ (ДСТ).

В случае, когда четко известен генетический дефект гена, ДСТ относят к дифференцированным. Наиболее известными среди них являются синдром Марфана, Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез, эластическая псевдоксантома. Все эти заболевания имеют определенный набор клинических признаков и не представляют особого затруднения при постановке диагноза. Однако частота выявления генетически «чистых» синдромов невелика. Для синдрома Марфана она составляет 15 на 1 000 000, для синдрома Элерса–Данлоса – 1 на 100 000 родившихся [1]. В большинстве случаев набор фенотипических признаков не укладывается в определенный генетический синдром, а лишь напоминает его. В таких случаях говорят о фенокопиях, например «марфаноподобной» или «элерсоподобной».

Однако в повседневной работе врачу приходится сталкиваться с пациентами, имеющими только один или несколько фенотипических признаков ДСТ, которые нельзя отнести ни к одному известному дифференцированному синдрому. В этих случаях говорят о недифференцированной ДСТ (НДСТ). В литературе для обозначения подобных случаев используется акроним «MASS-фенотип» по первым буквам наиболее часто встречающихся аномалий (Mitral Valve, Aorta, Skeleton, Skin), акроним КСЧ-фенотип (кожа, сердце, череп). Говорят также о слабости СТ, мезенхимальной недостаточности, синдроме «малых соединительнотканных дисплазий».

Причиной НДСТ принято считать внешние или внутренние полигенно-мультифакториальные воздействия на плод в фетальном периоде развития, способные вызвать повреждения генетического аппарата.

Распространенность НДСТ велика. По данным M.J. Glesby и R.E. Pyeritz (1989), более половины пациентов, направленных в генетические центры с признаками НДСТ, не имеют четко очерченной наследственной патологии. Однако точных сведений о распространенности НДСТ нет, что во многом зависит от методологических подходов и технической оснащенности.

Увеличение числа НДСТ в последнее время связывают с ухудшением экологической обстановки, стрессами, неадекватным питанием. Острые респираторные вирусные заболевания, токсикозы беременности, инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта у матери в антенатальный период развития отмечались у 75–93 % детей с СРК. У 20 % пациентов выявлено перинатальное неблагополучие: быстрые, стремительные роды, кесарево сечение, вакуумэкстракция [2].

Степень выраженности проявлений НДСТ зависит от срока и силы мутагенного воздействия на плод, а также от степени экспрессивности и пенетрантности поврежденных генов [3].

Клинические проявления НДСТ чрезвычайно многообразны и носят полисистемный характер. Их разделяют на внешние и внутренние, то есть выявляемые с помощью дополнительных методов исследования со стороны различных органов и систем. Внешние признаки НДСТ: астенический тип конституции, увеличение продольных размеров тела, нарушение осанки, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, кифоз, деформации грудной клетки, искривления ног, плоскостопие, «сандалевидная» межпальцевая щель на ногах, син-, поли-, клино-, арахнодактилия, гипермобильность суставов, искривление носовой перегородки, частые носовые кровотечения, миопия, эпикант, высокое и «готическое» нёбо, нарушения роста зубов, неправильный прикус, аномалии формы и размеров ушных раковин и др. [4].

Фенотипические признаки НДСТ со стороны ЦНС и внутренних органов выявляются при дополнительных инструментальных и лабораторных исследованиях. Наиболее изучены проявления НДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы, существует классификация малых аномалий развития сердца [5]. Чаще встречаются пролапсы клапанов, дополнительные хорды, дистопии папиллярных мышц [6]. Показательны трахеобронхиальные дискинезии, нефроптоз и висцероптоз, аномалии почек, желчного пузыря, половых органов. Со стороны ЦНС отмечаются дефекты речи, вегетососудистая дистония [7–9].

Существует зависимость между количеством внешних фенотипических проявлений НДСТ и выявляемой

патологии внутренних органов. По данным Л.В. Соловьевой (1999), при наличии 3 внешних признаков ДСТ в 71% случаев выявлялись аномалии СТ со стороны сердца, а при 4 и более – в 89%. Поражение 7 систем (кожа, опорно-двигательная, мышечная, мочевыделительная, дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная) наблюдалось у 25 % пациентов с малыми формами НДСТ, а поражение 4 систем (кожа, опорно-двигательная, мышечная, дыхательная) – только у 5% [7].

Клинически НДСТ манифестирует в различные возрастные периоды, и функциональная неполноценность СТ прогрессирует с возрастом [10, 11].

Если у пациента наряду с внешними проявлениями НДСТ имеется клинически значимая патология хотя бы одного внутреннего органа, то в таком случае говорят о синдроме НДСТ.

Лабораторным подтверждением НДСТ принято считать повышение суточной экскреции оксипролина в моче, которое отражает избыточный катаболизм коллагена, а также повышение суточной экскреции гликозаминогликанов, свидетельствующее об избыточной деградации протеогликанов межклеточного матрикса [7, 12–15].

По данным А.Н. Орловой (2000), при изучении кожных биоптатов у лиц с НСТД выявлены нарушение пространственного расположения, неравномерность толщины коллагеновых волокон, деструкция и огрубление эластических волокон, изменения в микроциркуляторном русле: подэпителиальный отек, полнокровие сосудов, кровоизлияния.

Доказано существование вторичной митохондриальной недостаточности и снижение активности сукцинатдегидрогеназы при НДСТ, в частности при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и энурезе у детей [16].

Существуют особенности заболеваний, протекающих на фоне НДСТ. С этих позиций особенно широко изучаются проявления НДСТ сердца. У детей это прежде всего пролапсы клапанов и дополнительные хорды левого желудочка. Отмечаются частое возникновение нарушений ритма сердечных сокращений на фоне НДСТ (у 11–76% детей с малыми аномалиями сердца), снижение возможностей кардиомеханики, малая переносимость физических нагрузок, повышенный риск развития инфекционного эндокардита, легочной гипертензии, внезапной смерти [2].

НДСТ часто сочетается с вегетососудистыми нарушениями (до 96 %). Наиболее характерны кардиалгии, цефалгии, синкопальные состояния [17]. У 40% детей с НДСТ отмечены эмоциональные нарушения: невротические реакции, тревожно-фобические, астенические проявления [18].

НДСТ имеет существенное значение в возникновении синдрома вялого ребенка, заключающегося в формировании на первом году жизни у части больных с мышечной гипотонией синдрома Элерса–Данлоса [11].

Отмечены особенности течения бронхиальной астмы у детей с НДСТ. При этом провоцирующим часто является эмоциональный фактор, физическая нагрузка. Клиническая картина обострения астмы проявляется кашлем, длительной одышкой, может сопровождаться спонтанным пневмотораксом. Астма требует более длительной бронхолитической и кортикостероидной терапии [7].

Выявлена существенная связь НДСТ с состоянием иммунной защиты. Острые респираторные вирусные заболевания и обострения хронической инфекции встречались в основном у лиц с НДСТ: в 52–94% случаев у взрослых и у 20 % детей [7].

Отмечено частое сочетание (у 36–100 % пациентов) НДСТ с оксалатной нефропатией [8], нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (у 82% больных) [9].

У $^1/_3$ больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу наблюдается пузырно-мочеточниковый рефлюкс в сочетании с хроническим гастродуоденитом и дуоденогастральным и гастроэзофагеальным рефлюксами [9].

По данным С.М. Гавалова (1999), аномалии желчного пузыря встречаются у 95% детей с НДСТ, хронические гастродуодениты с дуоденогастральным и гастроэзофагеальным рефлюксами – у 11% больных.

Выявлены особенности морфологической картины слизистой оболочки желудка у взрослых пациентов с хроническим гастритом на фоне НДСТ. Преобладающей формой воспаления был пангастрит, доминировали атрофические изменения, которые регистрировались именно в теле желудка, изолированное поражение антрума встречалось исключительно редко [19].

Мегаколон выявлена у 5% детей с НДСТ. При изучении микробного пейзажа толстой кишки дисбиотические изменения выявлены у 75% детей без хронической неинфекционной патологии и у 93% – в сочетании с последней [20].

Таким образом, НДСТ, сопровождаемая хроническими висцеропатиями, обусловливает особенности проявления, течения, прогноза этих заболеваний, а следовательно, и подхода к их лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии. Санкт-Петербург: Невский диалект, 2000.

2. *Тарасова А.А., Гаврюшова Л. П., Коровина Н.А. и др.* Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей. Педиатрия. 2000; 5: 42–46.

3. *Меньшикова Л.И., Макарова В.И., Суворова О.В.* Малые аномалии развития сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей. Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2002; 2: 24–26.

4. *Фомина Л.Н.* Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей. Учеб. пособие. Петрозаводск: Изд-во. Петрозав. гос. ун-та, 2001.

5. *Грусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф.* Рабочая классификация малых аномалий развития сердца у детей. Детское здравоохранение России: стратегия развития. М., 2001: 147.

6. *Татарева С.В., Чередниченко А.М., Козлова Е.С. и др.* Место кардиальных расстройств в оценке состояния практически здоровых детей дошкольного и школьного возраста. Детское здравоохранение России: стратегия развития. М., 2001: 570.

7. *Гавалов С.М., Зеленская В.В.* Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани. Педиатрия. 1999; 1: 49–52.

8. *Игнатова О.А., Меньшикова Л.И., Макарова В.И.* Признаки дисплазии соединительной ткани у детей с дисметаболическими нефропатиями. Детское здравоохранение России: стратегия развития. М., 2001: 237–238.

9. *Хрущева Н.А., Серебренников В.А., Козлова Г.А. и др.* Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря у детей с синдромом соединительнотканной дисплазии. Детское здравоохранение России: стратегия развития. М., 2001: 617.

10. *Блинникова О.Е., Бегдай И.Н., Мутовин Г.Р.* Роль дисплазии соединительной ткани в развитии синдрома «вялый ребенок». Педиатрия. 2001; 1: 38–43.

11. *Кантемирова М.Г., Тюрин Н.А., Ибрагимова Г.Ф.* Дисплазия соединительной ткани и уровень противоорганных антител у детей с нарушениями ритма сердца. Педиатрия. 1998; 6: 26–29.

12. *Кадурина Т.Н.* Опыт реабилитации больных с наследственными заболеваниями соединительной ткани. Педиатрия. 1999; 4: 30–34.

13. *Семячкина А.М., Васильева И.М., Засухина Г.Д. и др.* Репаративная активность ДНК в лимфоцитах детей с синдромима Марфана и Элерса–Данлоса. Педиатрия. 2000; 6: 31–36.

14. *Семячкина А.Н., Барашнев Ю.И.* Принципы диагностики болезни Марфана. Педиатрия. 1974; 3: 58–63.

15. *Шестакова М.Д., Кадурина Т.Н., Эрман А.В.* Наследственная дисплазия соединительной ткани (MASS-синдром) у ребенка. Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2000; 5: 45–46.

16. *Кольбе О.Б., Сазонов А.Н., Моисеев А.Б. и др.* Сочетанные нарушения функции мочевого пузыря и толстой кишки у детей. Педиатрия. 2003; 6: 91–94.

17. *Панков Д.Д., Румянцев А.Г., Генералов О.В. и др.* Вегетативно-сосудистая дисфункция у подростков как проявление дисморфогенеза. Рос. пед. журнал. 2001; 1: 39–41.

18. *Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др.* Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология. 1995; 2: 55–58.

19. *Лебеденко Т.Н.* Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск, 1999.

20. *Челпаченко О.Е., Суменко В.В., Тарасевич А.В. и др.* Дисбиотические изменения микрофлоры толстого кишечника как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани. Детское здравоохранение России: стратегия развития. М., 2001: 623–624.