

Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых

Р.Р.Шилаев, С.Н.Шальнова

Ивановская государственная медицинская академия

В статье приводится обзор литературы, посвященной причинам возникновения, клиническим проявлениям дисплазии соединительной ткани и ее связи с висцеропатологией.

Ключевые слова: соединительная ткань, дисплазия соединительной ткани, дети

Connective tissue dysplasia and its relationship with pathology of internal organs in children and adults

R.R.Shilaev, S.N.Shalnova

Ivanovo State Medical Academy

The article presents a review of literature dealing with the causes of onset, clinical manifestations of dysplasia of the connective tissue and its relationship with visceral pathologies.

Key words: connective tissue, connective tissue dysplasia, children

Как известно, соединительная ткань развивается из мезенхимы, которая дает начало внешне столь непохожим друг на друга тканям: коже и костям, крови и лимфе, гладким мышцам и хрящам. Названные ткани объединяет не только общее происхождение, но и общность структуры и функции [1]. Многообразие и сложность морфологии и функции соединительной ткани предполагает активное участие основных ее элементов в развитии многих видов патологии [2]. Огромное число звеньев, составляющих систему соединительной ткани, каждое из которых контролируется генами и может иметь повреждение последних, создает условия для генетической гетерогенности аномалий развития и заболеваний, протекающих с поражением соединительной ткани [3].

Врожденную патологию соединительной ткани, проявляющуюся снижением ее прочности, принято обозначать термином «дисплазия» [2, 4]. Дисплазия соединительной ткани представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию развития организма, которая относится к числу сложных, далеко не изученных вопросов современной медицины. Под этим термином следует понимать аномалию тканевой структуры, проявляющуюся в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотноше-

ния, что приводит к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогрессирующим течением [2, 3, 5].

В основе дисплазии соединительной ткани лежат молекулярно-генетические и онтогенетические, патогенетические механизмы, которые приводят к изменениям ее структуры и функции. Тканевые аномалии онтогенеза тесно связаны как с нарушениями синтеза коллагена и фибриллогенеза, так и с изменениями его биodeградации, ферментопатиями, дефектами фибронектина, эластина, гликопротеидов, протеогликанов, а также с дефицитом различных кофакторов ферментов (меди, цинка, аскорбиновой кислоты, кислорода и др.), участвующих в образовании поперечных ковалентных связей, необходимых для стабилизации коллагеновых структур [1, 5–7].

Дисплазия соединительной ткани представляет собой многоуровневый процесс, связанный как с количественными, так и с качественными изменениями основных ее структур. Ведущее значение в развитии клинической картины дисплазии соединительной ткани имеют мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, ответственных за формирование компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также многочисленных ферментов, принимающих участие во внутри- и внеклеточном созревании коллагена и процессах фибриллогенеза [2, 6]. Удлинение (инсерция) или укорочение (делеция) цепи коллагена, разнообразные точечные мутации, сопровождающиеся заменой даже одной аминокислоты, вызывают нару-

Для корреспонденции:

Шилаев Рудольф Ростиславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии и эндокринологии, ректор Ивановской государственной медицинской академии

Адрес: 153462, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, 8
Телефон: (0932) 26-4580

Статья поступила 09.01.2003 г., принята к печати 05.06.2003 г.

шение образования поперечных связей в молекуле коллагена, уменьшение его термической стабильности, замедление спиралеобразования, изменение посттрансляционных модификаций и усиление внутриклеточной дегградации [8]. Аномальные тримеры коллагена гиперчувствительны не только к повышению температуры, но и к изменению pH, и механическим нагрузкам [9]. В свою очередь, нарушение биологических свойств коллагена приводит к прогрессирующим соединительнотканым нарушениям на уровне тканей и организма в целом [3].

В настоящее время появились сведения о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации соединительной ткани. Так, В. Steinmann с соавторами (1993) показали, что разнообразие клинических проявлений дисплазии соединительной ткани можно объяснить не только мутацией различных генов или вариабельной экспрессивностью одного из них, но и действием средовых факторов [10]. Показано, что изменчивость фенотипа при синдроме Элерса-Данлоса лишь в 11,5% случаев обусловлена генетическими дефектами, а в остальных – связана с воздействием факторов внешней среды [11, 12]. Диспластические изменения соединительной ткани могут быть обусловлены неблагоприятной экологической обстановкой, неадекватным питанием, стрессами, влиявшими на организм в процессе онтогенеза [13].

Таким образом, уникальность структуры и функции соединительной ткани создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных хромосомными и генными дефектами, имеющими определенный тип наследования или возникающими в результате внешних мутагенных воздействий в фетальном периоде. Наряду с множеством наследственных заболеваний, в основе которых чаще всего лежат генные дефекты, встречаются также врожденные аномалии соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы [14]. Это диктует необходимость изучения влияния генетических и медико-биологических факторов на формирование соединительнотканых нарушений с целью выделения наиболее значимых и для прогнозирования возникновения синдрома дисплазии соединительной ткани.

Достаточно точных сведений о распространенности дисплазии соединительной ткани в настоящее время не существует. Можно лишь полагать, что частота выявления этого синдрома достаточно велика, а данные, получаемые различными авторами по этому вопросу, во многом зависят от используемых ими методических подходов и технической оснащенности [14].

Наследственные заболевания соединительной ткани подразделяют на дифференцированные и недифференцированные соединительнотканые дисплазии [2, 3].

Дифференцированные дисплазии соединительной ткани характеризуются определенным типом наследования, отчетливо очерченной клинической картиной, а в ряде случаев – установленными и достаточно хорошо изученными генными или биохимическими дефектами. В этой группе дисплазий наиболее часто встречаются несовершенный остеогенез, синдромы Элерса-Данлоса, Альпорта и Марфана. Эти заболевания относятся к наследственным болезням коллагена – коллагенопатиям [2].

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани распространены достаточно широко и диагностируются тогда, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается в клиническую картину ни одной из коллагенопатий. Для обозначения этих заболеваний в литературе используются термины «недифференцированная», «первичная», «малые формы дисплазии», «легкая генерализованная патология» [2, 14, 15]. M.J.Glesby и R.E.Pyertz (1989) предлагают говорить о существовании соединительнотканной дисплазии со смешанным фенотипом, применяя акроним «MASS-фенотип» по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [16]. Е.С.Котовская и соавторы (1993) предложили акроним КСЧ-фенотип (Кожа, Сердце, Череп) [4]. Э.В.Земцовский (1998) выделяет эту группу заболеваний как нозологически самостоятельный синдром соединительнотканной дисплазии полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками с диспластическими изменениями соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов [14]. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – это, несомненно, не единая нозологическая единица, а генетически гетерогенная группа, которая служит основой формирования различных хронических заболеваний.

Недифференцированные соединительнотканые дисплазии могут иметь наследственную природу, причем чаще с признаками аутосомно-доминантного типа наследования. Внимательный врачебный осмотр членов семьи пробанда, клиничко-инструментальные и лабораторные исследования, выполненные по единой программе, позволяют обнаружить у родственников больного I или II степени родства симптомы поражения соединительной ткани, которые не соответствуют ни одному из дифференцированных заболеваний [2].

Существуют приобретенные и недифференцированные дисплазии соединительной ткани, возникающие в результате влияния разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития, что приводит, при определенной генетической предрасположенности, к нарушению нормального эмбриогенеза. Полиорганный характер поражения при этом варианте дисплазии обусловлена тем, что тератогенный герминационный период для многих органов и систем примерно одинаков (7–12 неделя). При клиническом обследовании родственников пациентов с подобными заболеваниями у них не обнаруживаются типичных признаков поражения соединительной ткани, тогда как данные родословных свидетельствуют о «накоплении» в семьях больных такой патологии, как остеохондроз, остеоартроз, варикозное расширение вен, геморрой и т. д. [2, 3, 5, 10]. Анализ анамнестических данных пациентов выявляет неблагоприятное течение раннего внутриутробного периода: заболевания матери в первом триместре беременности, прием ею медикаментов или наличие профессиональных вредностей. Клинические наблюдения позволяют вести речь о семейных ненаследственных формах недифференцированной дисплазии соединительной ткани, причиной развития которых служит воздействие факторов внешней среды: несбалансированный характер питания, неблагоприятная экологическая обстановка в особых эндемических зонах и др. [2].

Данные литературы подтверждают, что более половины лиц, направляемых на консультацию с целью уточнения диагноза, не имеют четких клинико-генеалогических критериев, характерных для определенной дифференцированной патологии обмена соединительной ткани. В ряде случаев набор фенотипических признаков у таких пациентов напоминает ту или иную дифференцированную синдромальную патологию. В подобных ситуациях принято говорить о «марфаноподобном» или «элерсоподобном» фенотипах и расценивать их как фенокопии указанных заболеваний. [2, 14]

Недифференцированная патология соединительной ткани может проявляться диспластическими изменениями как в одном, так и в нескольких органах или системах. Системность поражения во многом обусловлена широким распространением в организме самой соединительной ткани, составляющей строю всех органов. Характер поражения органов обусловлен их собственными паренхиматозно-стромальными взаимоотношениями. Морфологические изменения в тканях и органах неспецифичны и проявляются сходным образом при различных дисплазиях, имея разную степень выраженности. Они обнаруживаются уже в антенатальном и прогрессивно развиваются в последующих периодах жизни человека. Генетически predeterminedенные дефекты различных компонентов соединительной ткани обуславливают снижение ее стабильности, устойчивости, прочности, ведут к формированию клинических проявлений в тех органах и тканях, где развитие и целостность соединительной ткани имеют максимальное значение [3, 5, 10].

К настоящему времени выделено множество фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани и микроаномалий, которые условно можно разделить на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние, то есть поражение ЦНС и органную патологию [2, 14]. Определенные фенотипические признаки позволяют заподозрить дисплазию соединительной ткани уже на стадии клинического осмотра. Например, снижение прочности связочного аппарата приводит к гиперподвижности суставов, кожи – к ее гиперэластичности. Нарушение синтеза коллагена в костной, а особенно – в хрящевой ткани приводит к таким нарушениям как воронкообразная или килевидная грудная клетка, деформация позвоночника [2, 14].

Все клинические признаки, свойственные дисплазии соединительной ткани, можно разделить на три группы, соответствующие первичной закладке органов в эмбриогенезе, мезо-, экто- и эндодермальных аномалий.

Мезодермальные аномалии проявляются изменениями со стороны скелета (деформации грудной клетки, позвоночника, черепа, «готическое небо», замедление роста верхней и нижней челюсти, гипермобильность суставов), кожи и мягких тканей (гиперрастяжимость и истонченность кожи, гипоплазия мускулатуры и жировой ткани), внутренних органов (пороки сердца, пролапсы клапанов, увеличение диаметра аорты и легочной артерии), глаз (выраженная миопия, аниридия, голубые склеры), сосудов (неполноценность эндотелия, повышенная проницаемость и хрупкость).

Изменения со стороны зубов (аномальное расположение, неправильное формирование и ранее выпадение, гипоплазия эмали, множественный кариес, резорбция десен), глаз

(эктопия и подвижность хрусталика, афакия, колобома), центральной нервной системы (анизокория, асимметрия сухожильных рефлексов, нистагм, пирамидные расстройства) имеют эктодермальное происхождение, а длинный и гипопластичный кишечник – эндодермальное [2, 14, 17].

Фенотипические и органные проявления зависят от того, какая соединительная ткань поражена больше – плотная или рыхлая [2, 18, 19].

Так, поражение плотной оформленной соединительной ткани манифестирует скелетными изменениями и включает астеническое телосложение, долихостеномию, арахнодактилию, килевидную и воронкообразную деформацию грудной клетки, сколиозы, кифозы и лордозы позвоночника, синдром «прямой спины», асимметрию в длине конечностей, плоскостопие и др. [20].

Скелетные изменения во многом связаны с нарушением строения хряща. У больных с дисплазией соединительной ткани определяется задержка созревания эпифизарной зоны роста хряща, что клинически выражается удлинением трубчатых костей [21]. Весьма информативными признаками дисплазии соединительной ткани являются нарушение соотношения длины 1-го и 2-го пальцев стопы с образованием сандалевидной щели [22].

Причиной деформаций грудной клетки является неполноценность реберных хрящей (дистрофические изменения хондроцитов, нарушение формирования хондриновых волокон – отсутствие пучковости, появление продольных щелей, истончение). При биохимическом исследовании основного вещества реберных хрящей обнаруживаются нарушения сульфатирования гликозаминогликанов в виде снижения содержания хондроитин-4- и хондроитин-6-сульфатов, отчетливое возрастание количества гликопротеидов, появление коллагена III и IV типов, которые в норме в хряще не встречаются, а также избыток и перераспределение в клеточном матриксе коллагена V типа [23].

Яркий симптом системной неполноценности соединительной ткани – гипермобильность суставов [24]. По данным Г.А.Сухановой (1993), она выявляется более чем у половины лиц с дисплазией соединительной ткани. Распространенность этой патологии в европейской популяции составляет в среднем 10%, в африканской и азиатской – 15–25%. K.Andren и N.Borglin (1986) установили связь гипермобильности суставов с действием половых гормонов. Считается, что у женщин гипермобильности суставов наблюдается чаще и выражена больше, чем у мужчин. Подвижность суставов достигает максимума к 3 годам и встречается примерно у 50% детей этого возраста, а в дальнейшем, по мере созревания соединительной ткани, происходит уменьшение ее частоты. Развитие гипермобильности суставов связывают с изменением структуры и соотношения различных типов коллагена. N.D.Light (1982) при исследовании типов коллагена кожи у пациентов с гипермобильностью суставов обнаружил достоверное увеличение соотношения типов коллагена III/III+I по сравнению с контролем [25]. При электронном микроскопировании было отмечено значительное изменение количества «толстых» (уменьшение) и «тонких» (увеличение) коллагеновых волокон, а также повышение содержания основного вещества, эластина и фиброцитов в ретикуляр-

ной строме. Как следствие слабости связочного аппарата развивается гиперлаксация во всех или нескольких суставах, формируется неправильная осанка, кифоз, гиперлордоз, дископатия, сколиоз, плоскостопие, *genu recurvatum* и др. [2, 14, 17]. У больных с синдромом гипермобильности суставов отмечена повышенная экспрессия антигена В35 системы HLA, что наблюдается так же при пролапсе митрального клапана, пиелонефрите, гломерулонефрите [27, 28].

Изменение кожных покровов при дисплазии соединительной ткани проявляется тонкой, просвечивающей, легко ранимой, чрезмерно сухой или гиперэластичной кожей, келлоидными или напоминающими «папиросную бумагу» рубцами, стриями. Характерны пигментные и депигментированные пятна, веснушки, обилие родинок. На локтях, коленях, пятках видны псевдоопухли, на голенях – мелкие узелки под кожей, подкожные сферулы (аномалии роста жировой ткани). Могут быть перепонки между пальцами, деформация ушных раковин, эпикант, висящий малый язычок [22].

При дисплазии соединительной ткани чрезвычайно распространена патология органов зрения. Она представлена миопией различной степени выраженности, гипертелоризмом, гипер- и гипометропией, эпикантдислокацией хрусталика, отслойкой сетчатки, дегенеративными изменениями на глазном дне, увеличением длины глазного яблока, плоской роговицей, голубыми склерами, косоглазием (А.Н.Семякина 1995). В исследованиях О.Д.Остроумовой (1995) в 43–65,5% случаев отмечено сочетание пролапса митрального клапана и миопии [29].

Весьма частое клиническое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани – варикозное расширение вен нижних конечностей. При морфологическом исследовании этих вен в начальной стадии патологического процесса отмечается скопление фибронектина на внутренней оболочке сосуда. В дальнейшем повреждаются миоциты, эластические волокна, возрастает количество коллагена I типа с последующим исходом в фиброз [2].

Г.А.Суханова (1993) в своих исследованиях сообщает о геморрагическом синдроме у больных с дисплазией соединительной ткани. Она наблюдала повторные носовые кровотечения, петехиально-пятнистые элементы сыпи, длительные и/или обильные менструации, повышенную кровоточивость десен, длительные кровотечения при порезах [22]. З.С.Баркаган считает, что геморрагический синдром служит одним из проявлений мезенхимальных аномалий и, следовательно, может рассматриваться в рамках синдрома дисплазий соединительной ткани. В литературе приводятся также данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза при этом синдроме изменения агрегационной функции тромбоцитов, снижение активности фактора Виллебранда в плазме, нарушение конечного этапа свертывания крови [30].

Данные, полученные Л.В. Соловьевой (1996) и В.М. Яковлевым с соавт (1994), не оставляют сомнения в тесной взаимосвязи между состоянием иммунной системы и дисплазией соединительной ткани. Так В.М.Яковлев (1994) при клинико-инструментальном обследовании пациентов с дисплазией соединительной ткани установил, что при фе-

нотипически более ярких формах дисплазии соединительной ткани чаще развивается сопутствующие заболевания внутренних органов. Нарушение в иммунной системе больных выражаются иммунодефицитом, который на клиническом уровне проявляется рецидивирующими и хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, легких, почек и кожных покровов. Антигены гистосовместимости I и II классов не только ассоциированы с предрасположенностью к развитию дисплазии соединительной ткани и с особенностями ее клинических проявлений, но и определяют наличие отклонений в иммунной системе, что указывает на важную роль генетических факторов в патогенезе этих заболеваний [3].

Самостоятельная клиническая значимость патологии соединительной ткани подтверждается данными о высокой частоте, нейровегетативных расстройств, изменений ЦНС (энурез, дефекты речи, вегето-сосудистая дистония) и психики у лиц с этими заболеваниями [3, 14, 31]. Так О.Б.Степура (1995) выделяет психологические особенности пациентов (снижение самооценки, уровня притязаний, эмоциональной устойчивости, повышенный уровень тревожности, аутизация). В 8,9% случаев акцентуация личности встречается по шизоидному типу. Это, однако, не означает, что изменения психики обязательно сопровождают дисплазию соединительной ткани. Нельзя также исключить, что в значительной части случаев изменения личности носят вторичный характер и связаны с формированием «комплекса неполноценности» у лиц, имеющих те или иные физические дефекты [14, 32].

Собранные воедино, эти признаки свидетельствуют о дисплазии соединительной ткани и, чем больше фенотипических признаков выявляется при осмотре, тем больше оснований ожидать патологические изменения и во внутренних органах.

Т.Милковска-Дмитрова (1987) рассматривает отдельные виды дисплазии соединительной ткани в зависимости от преимущественной локализации в той или иной системе. Ей выделены следующие формы: суставная, глазная, экхимозная, легочная, лаксационная, почечная, сердечно-сосудистая, периодонтальная, пролапс митрального клапана, абдоминальная, сколиозная [17].

При дисплазии соединительной ткани широко распространены и весьма разнообразны сердечно-сосудистые изменения. С 1990 года в классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов выделен синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Этот синдром включает: пролапсы клапанов сердца, аномально расположенные хорды левого желудочка, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, расширение корня аорты и легочной артерии, бicuspidальную аорту. Дисплазия соединительной ткани сердца рассматривается как изолированный синдром, включающий в себя симптомокомплекс кардиальных и экстракардиальных проявлений [1, 32, 33]. Ряд исследователей указывают на тесную связь пролапса митрального клапана с определенными антигенами гистосовместимости. Большинство авторов отметили при нем достоверное увеличение частоты встречаемости антигена HLA В35 (45,2–72,5%) [3, 33]. Кроме того, при синдроме дисплазии

соединительной ткани сердца обнаружена повышенная частота и других антигенов гистосовместимости (HLA A3, B12, B27) [34].

Бронхолегочные поражения при дисплазии соединительной ткани характеризуются как генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани, ведущие (при повышенной растяжимости и сниженной эластичности) к формированию прогрессирующей и буллезной эмфиземы, поликистоза легких, спонтанного пневмоторакса, бронхоэктазов, гипоплазии легких. При гистологическом исследовании обнаруживаются деструкция межальвеолярных перегородок и апикальные буллы. Нередко встречаются трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, трахеобронхиальная дискинезия, вызванные патологией обмена соединительной ткани [3].

Гасан Абу-Джабаль (1997) отмечает высокую частоту фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани у детей с патологией, гастродуоденальной зоны, ведущее место среди которых занимает синдром гипермобильности суставов [35]. Для этого контингента больных характерна также высокая частота микроаномалий развития, прежде всего желчного пузыря, свойственны нервно-эмоциональные расстройства, астено-невротические реакции. Кроме того, эти пациенты склонны к воспалительным заболеваниям слизистых оболочек желудка и кишечника, которые нередко осложняются перфорациями и кровотечениями. Т.Н.Лебедеко и соавторов (1996) отмечают скудную клиническую симптоматику у больных с хроническим гастритом на фоне дисплазии соединительной ткани с преобладающими признаками слабо выраженной желудочной диспепсии. Репаративные процессы у этих пациентов характеризуются преимущественным образованием коллагена III типа с развитием липоматоза собственной пластинки и атрофии слизистой оболочки [36].

Литературные данные позволяют утверждать, что существует достаточно тесная взаимосвязь между числом внешних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани и частотой выявления аналогичных изменений внутренних органов [14, 37–40].

Синдром дисплазии соединительной ткани довольно часто сочетается с патологией почек [2, 14, 41]. Примерно у каждого третьего пациента наблюдаются симптомы, характерные для поражения мочевыделительной системы: частое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурия, энурез, симптомы дизметаболической нефропатии, а при углубленном обследовании выявляется: поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей [2, 42].

При ангиографическом исследовании сосудов почек у больных с дисплазией соединительной ткани нередко наблюдается поражение артерий среднего и мелкого калибра – множественные крупные аневризмы почечных сосудов с высоким риском развития вазоренальной гипертензии [2, 43, 44].

При проведении полного нефрологического обследования детей, имеющих 5 и более фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, заболевание почек выявляется у 39% детей, а сочетание высокой стигматизации

с патологией органов мочевой системы в семейном анамнезе свидетельствует о заболевании почек у ребенка в 90% случаев [28].

Наиболее часто при нефропатиях встречается высокое (готическое) небо, расширенная переносица. При дисплазиях почечной ткани и при наследственном нефрите часто отмечаются аномалии строения ушных раковин, эпикант, костные аномалии, весьма характерна варусная деформация мизинца [28]. Степень выраженности генетически детерминированных нарушений онтогенеза зависит от степени пенетрантности и экспрессивности соответствующих генов, а выраженность врожденных нарушений обуславливается силой и сроками мутагенного воздействия.

Исследования, проведенные О.Ю.Турпитко у детей с различными нефропатиями, выявили преобладание у них антигенов HLA-B12, -B18, -B35 причем торпидное прогрессирующее течение нефропатий было свойственно тем пациентам, у которых выявлялись HLA-антигены-B18, -B35. В то же время отмечена достоверно более редкая, чем в популяции, встречаемость антигенов HLA-B5 и HLA-B7, что может говорить о повышенной восприимчивости к нефрологической патологии, так как эти антигены ассоциированы с генами-протекторами к заболеваниям почек [28]. При гломерулонефрите выявлена положительная ассоциация с антигенами HLA B8, B35, B40 [45]. О.Л. Тиктинский с соавт (1986) обнаружили положительную ассоциативную связь между антигенами HLA B13, B35, B22 и хроническим пиелонефритом с уролитиазом. Этих фактов достаточно для того, чтобы учитывать этот ассоциативный маркер как фактор риска возникновения патологии почек у ребенка в том случае, если в его семейном анамнезе есть заболевания почек у ближайших родственников [28]. Интересно, что HLA-B35, HLA-B12 обнаружены и у детей с пролапсом митрального клапана и с гипермобильностью суставов. С.Леане (1991) показал, что повышенная экспрессия антигена B35 системы HLA приводит к нарушению метаболизма коллагена вследствие низкого содержания внутритканевого магния [27].

Как отмечалось выше, при дисплазии соединительной ткани поражение не ограничивается одной системой. Поскольку дифференцировка перечисленных структур происходит в одни и те же сроки фетального развития частота сочетания диспластических изменений в позвоночнике, клапанах сердца, сосудах, коже и почках очень высока. В.А. Гаврилова с соавторами (2001) изучила взаимосвязь и выраженность структурных изменений сердца у 256 детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Дисплазия соединительной ткани сердца была выявлена у подавляющего числа обследованных больных (в 71% наблюдений, $p < 0,05$). Было выделено три степени выраженности этих изменений: 1 степень характеризовалась наличием изолированной аномально расположенной хорды в полости левого желудочка; при 2 степени отмечалось сочетание пролабирования одного из атриовентрикулярных клапанов и аномально расположенной хорды; 3 степень диагностировалась при выявлении множественных аномально расположенных хорд, пролабирования атриовентрикулярных клапанов 2 степени, миксоматозной дегенерации и открытого овального окна. Анализ показал, что у большинства обследо-

дованных больных (74%) отмечалась 2 и 3 степень дисплазии соединительной ткани сердца, что расценивалось как выраженные изменения. При этом они наблюдались у 75% детей с острым гломерулонефритом, у 72% с хроническим гломерулонефритом, у 100% с интерстициальным нефритом, у 74% с острым пиелонефритом, у 70% с хроническим пиелонефритом, у 72% с хроническим пиелонефритом с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, у 90% с изолированной нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, у 64% детей с «малыми» аномалиями почек [46].

В своих исследованиях Е.П.Тимофеева (1997) отмечает некоторые особенности течения пиелонефрита у детей с дисплазией соединительной ткани: Пиелонефрит у них чаще протекает малосимптомно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, и характеризуется двусторонним поражением в сочетании с разнообразными врожденными аномалиями развития мочевой системы, а также с мембрано-деструктивным процессом и недостаточностью пиридоксина [41].

Врожденная несостоятельность соединительной ткани может быть диагностирована уже на этапе физикального обследования больного при комплексной оценке фенотипических маркеров ее дисплазии [29, 32, 47]. По данным В.А.Таболкина и Н.П.Шабалова (1984) для диагностики соединительнотканной дисплазии критическим количеством признаков является наличие 6 и более стигм дисэмбриогенеза [14]. При обследовании больного необходимо учитывать не только число фенотипических проявлений, но также степень их выраженности и клиническую значимость.

Для скрининг-диагностики дисплазии соединительной ткани (на этапе клинико-anamnestического обследования) применимы критерии Т.Милковска-Димитровой и А.Каркашева (1985). Они выделяют главные и второстепенные фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. К главным относятся: плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, патология органа зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы. Второстепенные признаки это: аномалии ушных раковин и зубов, переходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилия и др. Легкая (1 степень) дисплазии соединительной ткани диагностируется при наличии двух главных признаков, средняя (2 степень) – при 3 главных и 2–3 второстепенных или 3–4 главных и 1–2 второстепенных. Тяжелая (3 степень) определяется при наличии 5 главных и 3 второстепенных признаков [17].

В диагностике дисплазии соединительной ткани имеют значение биохимические методы исследования, позволяющие оценить состояние обмена соединительной ткани, уточнить диагноз, прогнозировать течение заболевания и судить об эффективности реабилитационной терапии. Наиболее информативным является определение уровня оксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче, лизина, пролина, оксипролина в сыворотке крови [2, 48].

Генетические дефекты синтеза коллагена приводят к уменьшению его поперечных связей и возрастанию количества легкорастворимых фракций. Именно поэтому у больных с врожденной дисплазией соединительной ткани

отмечается достоверное повышение оксипролина в суточной моче, выраженность которого коррелирует с тяжестью патологического процесса [2, 49]. По данным Т.И.Кадуриной (2000), косвенным маркером гиперкатаболизма коллагена можно считать повышенное содержание гидроксипролина, лизина и пролина в крови, возрастание уровня которых коррелирует с повышением количества оксипролина в суточной моче [2]. О катаболизме межклеточного вещества судят по величине экскреции гликозаминогликанов [2, 48, 50]. У больных с различными клиническими вариантами болезней соединительной ткани наблюдается повышенное их выведение с мочой [48].

При врожденной патологии соединительной ткани на мембранах лейкоцитов определяется повышенное представительство антигенов гистосовместимости HLA – A28, B35, Cw5, Cw52, сниженное – A2, B12, Cw3 [50].

Для наследственных заболеваний соединительной ткани характерно изменение соотношения коллагенов разных типов и нарушение структуры коллагенового волокна [47, 51]. Типирование коллагена проводится методом непрямой иммунофлюоресценции по Sternberg L.A. (1982) при помощи поликлональных антител к фибронектину и коллагенам I, III, IV, V и других типов [44].

Современной и перспективной является молекулярно-генетическая диагностика (ДНК-диагностика) врожденной дисплазии соединительной ткани, предполагающая применение молекулярных методов выявления генных мутаций.

Таким образом, большинство биохимических и молекулярно-генетических методов диагностики дисплазии соединительной ткани трудоемки и требуют дорогостоящего оборудования. Поэтому для проведения скринингового обследования детей наиболее доступны клинико-anamnestические и функциональные методы обследования. Такой подход позволяет своевременно диагностировать дисплазию соединительной ткани и разработать план лечебно-профилактических мероприятий. Внимательное изучение внешних фенотипических признаков и сопоставление их с морфологическими или функциональными характеристиками внутренних органов и систем позволяет выявить дефекты соединительной ткани и правильно понять природу заболевания.

Литература

1. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазий соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами. Терапевтический архив 1996; 2: 40–3.
2. Кадурина Т.Н. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани Вести аритмологии; 2000; 18: 87.
3. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазии соединительной ткани Терапевтический архив 1994; 5: 9–13.
4. Котовская Е.С., Мазаев В.П., Жданова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и дисфункция соединительной ткани. Деп. в ЦМБ. 1993; 1–8.
5. Byers P.H., Pyeritz R.E., Uitto J. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue. Matrix 1992; 12(4): 333–42.
6. Cohen L., Bittermann H., Grenadier E., et al. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse Amer J Cardiol 1986; 57(6): 486–7.

7. Csiszar K, Entersz I, Trackman PC, et al. Functional analysis of the promoter and first intron of the human lysyl oxidase gene *Mol Biol Rep* 1996; 23(2): 97–108.
8. Bruckner-Tuderman L. Hereditary skin diseases of anchoring fibrils *J Dermatol Sci* 1999; 20(2): 122–33.
9. Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ. Mutations in collagen genes: causes of rare and some common diseases in humans *FASEB J* 1991; 5(7): 2052–60.
10. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. *Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects* Eds P.M. Royce, B. Steinmann New York; 1993; 351–407.
11. Burrows N.P. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(2): 99–106.
12. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B. Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome *J Pain Symptom Manage* 1997; 14(2): 88–93.
13. Cole WG. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1994; 47: 29–80.
14. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО «Политекс-Норд-Вест»; 1998; 96.
15. 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.
16. Glesby M. J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum *JAMA* 1989; 262: 523–8.
17. Милковска-Дмитрова Т. Врождена соединительнотканна малостойкость у децата. София: Медицина и физкультура; 1987; 189.
18. Инзель Т.Н., Гаглоева Т.М., Ковальский С.В. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани *Урология* 2000; 3: 8–12.
19. Тарасова А.А., Гаврюшова Л.П., Коровина Н.А. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей *Педиатрия* 2000; 5: 42–6.
20. Семячкина А.Н., Васильева И.М., Засухина Г.Д. Репаративная активность ДНК в лимфоцитах детей с синдромами Марфана и Элерса-Данлоса *Педиатрия*. 2000; 6: 31–6.
21. Ковалева Г.П. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. ... кандидат медицинских наук М.; 1995; 20.
22. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях: Автореф. дис. ... кандидат медицинских наук Барнаул; 1993; 20.
23. Соколов Б.П., Шер Б.М. Структурные характеристики коллагенов кожи и реберного хряща больных с синдромом Элерса-Данлоса II типа *Вопросы медицинской химии* 1990; 1: 90–3.
24. Грехем Р. Гипермобильность суставов – 100 лет после Черногубова *Терапевтический архив*; 1992; 64(5): 103–5.
25. Beighton P., Crahame R., Bird H. *Hypermobility of joints*. London; Berlin; New York; 1990; 182.
26. Handler C.E., Child A., Light N.D. Mitral valve prolapse, aortic compliance, and skin collagen in joint hypermobility syndrome *Brit Heart J* 1985; 54(5): 501–8.
27. Child A.H. Joint hypermobility syndrome: inherited disorders of collagen synthesis *J Rheum* 1986; 13(8): 239–43.
28. Игнатова М.С. Современные подходы к диагностике наследственных и врожденных нефропатий у детей. *Педиатрия* 1997; №3.
29. Остроумова О.Д. Эхокардиографические и фенотипические особенности больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995; 20.
30. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988; 527.
31. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана *Кардиология* 1995; 2: 55–8.
32. Степура О.Б.. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дисс. доктор медицинских наук М.; 1995; 48.
33. Devereux R.B. Mitral valve prolapse *J Am Med Worn Assoc* 1994; 49: 192.
34. Calvert G.T., Shore E.M. Human leukocyte antigen B27 allele is not correlated with fibrodysplasia ossificans progressiva *Clin Orthop* 1998; 34(6): 66–70.
35. Абу-Джабаль Гасан. Хронический гастродуоденит у детей на фоне дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... кандидат медицинских наук. М.; 1997; 21.
36. Лебеденко Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск; 1999; 22.
37. Делягин В.М., Пильх А.Д., Баженова Л.К. Состояние сердца у детей с пролапсом митрального клапана на фоне дисплазии соединительной ткани по данным эхокардиографии *Педиатрия* 1990; 1: 52–8.
38. Мартынов А.И., Степура О.Б. Врожденные дисплазии соединительной ткани *Вести Рос. АМН*; 1998; 2: 47–54.
39. Кантемирова М.Г., Тюрин Н.А., Ибрагимова Г.Ф. и соавт. Дисплазия соединительной ткани и уровень противоорганных антител у детей с нарушениями ритма сердца. *Педиатрия* 1998; 6: 26–7.
40. Блинкова О.Е., Румянцева В.А. Гипермобильность суставов в детском возрасте. *Педиатрия* 2001; 1: 68–76.
41. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 1996; 20.
42. Sorokin V., Johnson V., Rogovski N., et al. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. *J Reprod Med* 1994; 39(4): 281–4.
43. Донская А.А. Гемодинамика и показатели углеводного обмена у мужчин молодого возраста с дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 1996; 21.
44. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Michels V.V., et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study *Neurology* 1998; 50(4): 1 166–1 169.
45. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста *Руководство для врачей* СПб.; Сотис; 1997; 718.
46. Гаврилова В.А., Домницкая Т.М., Фисенко А.П., и соавт. Результаты эхокардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы *Медицинский научный и учебно – методический журнал* 2001; 3: 80–3.
47. Семячкина А.Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1995; 36.
48. Викторова И.А., Конвай В.Д. Биохимические нарушения при врожденной дисплазии соединительной ткани *Симпозиум «Врожденные дисплазии соединительной ткани»:* Тезисы докладов Омск; 1990; 5–7.
49. Dombrowski K.E., Vogel B.E., Prockop D.J. Mutations that alter the primary structure of type I procollagen have long-range effects on its cleavage by procollagen N-proteinase *Biochemistry* 1989; 22–28(17): 7107–12.
50. Глотов А.В. Клинико-иммунологическая характеристика некоторых форм дисплазии соединительной ткани: синдрома Марфана и врожденной деформации грудной клетки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 1991; 20.
51. Артамонова В.А., Захарова Ю.Н. Особенности течения реактивного артрита на фоне дисплазии соединительной ткани и ее диагностические критерии *Детская ревматология* 1997; 1: 10–5.