

Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике Князев А. Д.¹, Минаханов И. И.²

¹Князев Антон Дмитриевич / Knjazev Anton Dmitrievich – студент;

²Минаханов Ильнар Ильгизович / Minahanov Ilnar Ilgizovich – студент,
кафедра факультетской хирургии с курсом урологии,
Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Аннотация: в статье даются основные понятия, отражающие суть синдрома дисплазии соединительной ткани. Раскрывается ее этиология, патогенез и основные клинические проявления.

Abstract: the article provides the basic concepts reflect the essence of the connective tissue dysplasia syndrome. It expands its etiology, pathogenesis and main clinical manifestations.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, диагностика, хирургия.

Keywords: connective tissue dysplasia, diagnosis, surgery.

Введение

В последнее десятилетие наблюдается отчётливое увеличение больных, у которых выявляются клинические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Не вызывает сомнения, что данная патология является междисциплинарной проблемой, охватывающей интересы педиатров, ревматологов, кардиологов, ортопедов, гастроэнтерологов, неврологов, клинических генетиков и многих других специалистов. Обращает на себя внимание существующий пробел между научными достижениями в изучении строения, функций клеточного и межклеточного вещества соединительной ткани, молекулярной генетики и множеством нерешённых практических вопросов. Так, на сегодня по-прежнему отсутствуют единая терминология, классификация, общепринятые критерии диагностики, а также оценки степени тяжести соединительнотканых дисплазий [1].

Общие сведения о структуре соединительной ткани

Соединительная ткань составляет более 50 % массы человеческого тела, выполняет в организме многочисленные функции: трофическую, оксигенирующую, защитную, опорную, механическую, гомеостатическую, структурообразующую.

Собственно соединительная ткань представлена рыхлой и плотной соединительной тканью.

Рыхлая соединительная ткань представлена в организме повсеместно: составляет строму органов, окружает кровеносные сосуды, нервы, мышцы, фасции, образует базальную мембрану клеток, артерии мышечного типа, артериолы и состоит из клеток и внеклеточного матрикса.

Плотная соединительная ткань подразделяется на плотную неоформленную и плотную оформленную. Плотная неоформленная соединительная ткань состоит из коллагеновых волокон, лежащих либо в одной плоскости, либо в разных направлениях, либо беспорядочно, что позволяет выдерживать большое растяжение в направлении хода волокон (апоневрозы, сетчатый слой дермы, капсулы и оболочки селезенки, лимфатических узлов, мышц, нервов). Плотная соединительная ткань состоит из определенно направленных и строго упорядоченных в одной плоскости коллагеновых волокон, что придает ткани особую прочность на разрыв. Плотная оформленная соединительная ткань образует связки, сухожилия, хрящи, кости.

Принципиальное отличие соединительной ткани от любого типа ткани — избыток внеклеточной матрицы при сравнительно небольшом числе клеток, составляющих ткань. В молекулярной биологии внеклеточная матрица (ВКМ) определена как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (протеогликанами, коллагенами, эластином). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают целостность тканей. Матрица обеспечивает среду, в которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом [2].

Именно матрица обеспечивает организованную среду, в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. Все макромолекулы, составляющие ВКМ, производятся клетками в матрице. В большинстве соединительных тканей матричные макромолекулы синтезируются фибробластами, а в специализированных типах соединительной ткани, таких как, например, хрящ и кость – хондробластами и остеобластами. ВКМ состоит из трех принципиальных компонентов: гелеобразной среды, коллагеновых волокон и эластиновых волокон [13].

Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Коллагены — одни из наиболее обильных белков во ВКМ и в соединительной ткани. В геноме человека около 50 генов, кодирующих различные виды коллагенов, и продукты этих генов образуют более 20 типов коллагеновых волокон [2, 3, 4].

Эластиновые волокна ВКМ придают эластичность ВКМ и соединительной ткани. Эластин составляет около 50 % сухого веса артерий. Представлен одним геном. Мутации этого гена приводят к стенозу аорты, других артерий из-за чрезмерного количества клеток гладкой мускулатуры в стенках артерий.

Эластиновые волокна, состоящие из эластиновых цепей, снаружи защищены гликобелками миофибрилл, включающими фибриллины, фибулины, эмилины. Гибкие волокна ремоделируются эластазами [2, 4].

Определение дисплазии соединительной ткани

Таким образом, ДСТ — генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, 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 и определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [4, 3, 5, 6].

Традиционно среди наследственных болезней соединительной ткани выделяют синдромные и несиндромные формы. Достаточно изученными и известными являются синдромные формы дисплазии — синдром Марфана (СМ), синдром Элерса-Данло (СЭД), несовершенный остеогенез, синдром Стиклера и др., обусловленные врожденными структурными и метаболическими дефектами коллагена [2]. Количественные и качественные нарушения биосинтеза и деградации коллагена определяют спектр клинических симптомов заболеваний, для обозначения которых в англоязычных странах используют термин «наследственные коллагеновые болезни» (Hereditary Disorders of Collagen) или «генетические коллагеновые болезни» (Genetic Disorders of Collagen) [7].

Наряду с дифференцированными заболеваниями соединительной ткани (СМ, СЭД), имеющими фенотипические признаки, которые вызваны первичными генными нарушениями, существуют ее аномалии в виде неполных, стертых, недифференцированных форм. Эти аномалии объединяют в дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Под ними следует понимать такие изменения СТ, фенотипические и клинические проявления при которых, с одной стороны, свидетельствуют о наличии соединительнотканного дефекта, а с другой — не укладываются ни в один из известных генетически обусловленных синдромов мезенхимальной недостаточности [8].

Этиология и патогенез

В основе формирования дисплазии соединительной ткани лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним.

ДСТ имеют мультифакториальное наследование и связаны с аномалией синтеза и обмена коллагена или других белков соединительной ткани (эластина, фибриллина, тенасцина) [9]. В синтезе 27 типов коллагена принимают участие 42 гена, описано более 1300 мутаций в 23 из них.

Дисплазия СТ может происходить вследствие: абнормального синтеза коллагена, чрезмерной деградации коллагена, нарушения структуры коллагеновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки, аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами, разрушения ткани в результате аутоиммунных реакций [15]. Созревание полноценного коллагена на всех перечисленных этапах обеспечивает многочисленные дополнительные белки и гены [34].

Влияние среды играет роль триггерных факторов. Некоторые исследователи допускают патогенетическое значение гипомagneмии, основываясь на том, что в 46,6-72,0 % наблюдений при ДСТ обнаруживается дефицит магния в различных субстратах [11, 12].

Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани, и в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. Это ведет к нарушению формирования соединительной ткани, одним из морфологических проявлений которого является хаотичное расположение волокон коллагена [40].

Наиболее общий эффект воздействия магния на любую ткань заключается в том, что ионы магния необходимы для стабилизации неcodирующих РНК. Дефицит магния приводит к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, таким образом снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза. Помимо тРНК магний также стабилизирует небольшие ядерные РНК (так называемые snRNA) [18]. Следовательно, дефицит магния в соединительной ткани приведет к замедлению синтеза всех структурных молекул (включая протеоглики, гликозаминогликаны, коллагены и эластин) [41]. Морфологически все эти изменения характеризуются неправильным формированием цепей коллагена, в результате чего образуются так называемые аномальные тримеры коллагена, которые не выдерживают должных механических нагрузок; изменениям также подвергаются и эластические фибриллы, и гликопротеиды, и протеоглики с фибробластами [14].

Клинические проявления

По данным литературы, ДСТ выявляют у 20—80 % населения [26].

Замечено более тяжелое течение основного заболевания, протекающего на фоне ДСТ. При этом отсутствие алгоритмов ведения и разработанных подходов к коррекции ДСТ вызывают серьезную обеспокоенность врачей [4, 27].

ДСТ имеют высокую медико-социальную значимость, так как ее наличие приводит к ограничению профессионального выбора, неблагоприятному течению беременности и родов, определяет

непригодность к службе в армии, высокую инвалидизацию, а также случаи ранней и внезапной смерти [28].

Клинические проявления ДСТ так разнообразны, что зачастую сложно объединить множество симптомов воедино и за частной симптоматикой увидеть системную патологию. Между тем, врожденные или наследственные дефекты соединительной ткани способны привести к нарушению жизненно важных функций и иметь заведомо серьезный прогноз для жизни и трудоспособности пациентов [15].

Разнообразие мутаций и их фенотипических проявлений усложняет диагностику. Учитывая широкую представленность соединительной ткани в организме, данная группа нарушений служит причиной осложненного течения заболеваний самых разных органов и систем. Основными органами-мишенями являются: кожа, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, нервная система [9, 10].

Наиболее часто встречающиеся фенотипические признаки соединительно-тканых нарушений являются: повышенная растяжимость кожи, видимые сосуды лица и груди, варикозные вены на ногах, грыжи живота, плоскостопие, миопия, сколиоз, деформации грудной клетки, пародонтоз, гипермобильность суставов, стрии живота, арахнодактилия [16].

Наиболее часто (в 57-94 % случаев) ДСТ диагностируется по патологии скелета: деформация грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, гипермобильность суставов, ювенильный остеохондроз [17, 18]. Патология мышечной системы проявляется гипотрофией, гипотонией мышц, диастазом прямых мышц живота, абдоминальными грыжами; патология кожи — в виде гиперэластичности кожи, стрий. Со стороны поражений сердечно-сосудистой системы наиболее часто (3-10 %) встречаются пролапс митрального клапана (ПМК) и ложные хорды левого желудочка [20, 17]. Жалобы на перебои в работе сердца и сердцебиения предъявляют 42 % пациентов с ДСТ [17, 21]. Обнаружено изменение артериального давления: у молодых лиц чаще встречается так называемая идиопатическая артериальная гипотензия, с возрастом — преобладает артериальная гипертензия [17]. Проявления сосудистого синдрома — варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, варикоцеле, геморрой, поражение артерий эластического типа в виде патологической извитости артерий вплоть до петлеобразования [22, 43]. Более чем у трети лиц с ДСТ наблюдаются офтальмологические проявления — миопия различной степени, астигматизм, гиперметропия, вывих и подвывих хрусталика. Часто обнаруживается патология желудочно-кишечного тракта — дискинезия желчевыводящих путей, дуоденогастральный и гастроэзофагальный рефлюксы, гастроптоз, дивертикулы пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [17]. Со стороны мочевой системы ДСТ чаще проявляется нефроптозом — в 9,1-20 % случаев, аномалиями строения почек — у 11,6 % [15, 17]. Достаточно редко наблюдается поражение бронхолегочной системы (6 %) [17]. Поражение нервной системы может характеризоваться синдромом вегетососудистой дистонии (ВСД) — в 68-87,0 % случаев, синдромом цереброваскулярных нарушений. ДСТ часто сопровождается геморрагическими и тромботическими нарушениями, нарушениями иммунной защиты. В травматологии остается нерешенной проблема замедленной консолидации переломов костей, развития ложных суставов как варианты патологического ремоделирования костей, требующие повторного оперативного вмешательства [29, 30].

Есть данные о высокой частоте выявления синдромов вторичного иммунодефицита, аутоиммунных и аллергических синдромов [23].

Для хирургов особенно важно отметить особенности заживления ран при ДСТ.

Последняя стадия заживления раны — это формирование соединительной ткани. В норме коллаген секретируется фибробластами и гладкомышечными клетками как мономер, затем во внеклеточном пространстве эти мономеры полимеризуются в спиральноориентированные плотные нерастворимые волокна, далее происходит ремоделирование коллагена и формирование переплетающейся сети волокон. В течение 6-ти месяцев наблюдается увеличение прочности рубца на разрыв, при этом количество коллагена уменьшается. В конечном счете, восстанавливается только 80 % от первоначальной прочности. Также снижается и эластичность ткани [24, 25].

Реконструкция раны зависит от равновесия между образованием коллагена и его деградацией, т. е., для нормального ранозаживления коллаген должен не только синтезироваться, но и разрушаться.

В гипертрофических и келоидных рубцах образование коллагена преобладает над его распадом из-за недостатка коллагеназы, вследствие чего развивается мощный фиброз. В качестве важнейших местных факторов при обширных травмах, провоцирующих воспаление, рассматривают тканевую гипоксию и ишемию, которые на фоне наследственной дисплазии инициируют развитие келоидообразования [31, 32].

У пациентов с ДСТ с большой частотой встречается особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги», что свидетельствует о неполноценности коллагена кожи [19].

Так же имеются данные о том, что ДСТ является одной из важных причин формирования грыж (паховых, белой линии живота, послеоперационных и др.). Ряд исследователей с помощью иммуногистохимических методов пришли к выводу о низком количественном соотношении зрелого

коллагена I типа и незрелого коллагена III типа у больных с грыжевым анамнезом, тем самым продемонстрировав связь генерализованного нарушения созревания коллагена с образованием грыжи [33].

Имеются работы, в которых исследуется взаимосвязь между рецидивами после герниопластики (в том числе с использованием полипропиленовой сетки) и наличием ДСТ. Во всех работах авторы пришли к выводу, что наличие у пациента ДСТ резко повышает вероятность рецидива после операции [35, 36, 42, 44].

Еще одним маркером ДСТ являются аномалия строения и расположения желчного пузыря, атипичная анатомия треугольника Кало, дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, что, в свою очередь, может послужить основой для формирования билиарной патологии [37, 38]. По литературным данным у 47,7 % больных с желчекаменной болезнью выявлены клинические признаки дисплазии соединительной ткани различной степени выраженности [39].

Литература

1. *Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н.* Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, 2008.
2. *Громова О. А.* Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // *Русский медицинский журнал.* — 2008. — Т. 16, № 1. — С. 1-10.
3. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Элби, 2009. — 714 с.
4. *Земцовский Э. В.* Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. — СПб.: Ольга, 2007. — 80 с.
5. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские национальные рекомендации. — Москва, 2009. — 66 с.
6. *Яковлев В. М., Карпов Р. С., Швецова Е. В.* Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. — Томск: Сибирский издательский дом, 2003. — 144 с.
7. *Kucharz E.* The Collagens: Biochemistry and Pathophysiology. New York: SpringerVerlag, 1992. 430 p.
8. *Левин Л. И.* Подростковая медицина. СПб: Спец. литература, 1999. 731 с.
9. *Эрман Л. В., Арсентьев В. Г., Шабалов Н. П.* Наследственные болезни соединительной ткани // *Детские болезни: учебник*, 6-е изд. СПб.: Питер, 2007. Т. 2. С. 587–603.
10. *Шабалов Н. П., Арсентьев В. Г.* Наследственные болезни соединительной ткани // *Педиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 298–320.
11. *Нечаева, Г. И.* Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // *Лечащий врач.* - 2008. - № 2. - С. 22-28.
12. *Острополец С. С.* К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей / С. С. Острополец // *Здоровье ребенка.* - 2007.
13. *Краснопольская К. Д.* Достижения биохимической генетики в изучении наследственной патологии соединительной ткани // *Вестн. АМН СССР.* — 1982. — № 6. — С. 70-76.
14. *Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С.* Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Руководство для врачей. — Донецк: Заславский, 2009. — 361 с.
15. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб: Элби-СПб, 2009. — 704 с.
16. *Лебедева Е. Р., Сакович В. П., Колотвинов В. С., Медведева С. Ю.* Системная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития интракраниальных аневризм // *Неврология, кардиология, гастроэнтерология (Уральский медицинский журнал)* № 05 (97) март 2012.
17. *Дедова В. О., Доценко Н. Я., Боев С. С. и др.* Распространенность дисплазии соединительной ткани. — Запорожье: ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», 2011; 2.
18. *Беленький А. Г.* Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространённость и клинико-инструментальная характеристика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Г. Беленький. — М.: ГУ «Институт ревматологии РАМН», 2004. — 51 с.
19. *Ляховецкий Б. И., Глазкова Л. К., Перетолчина Т. Ф.* Кожные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* — 2012. — С. 30-35.
20. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // *Росс. кардиологический журнал.* — 2012. — № 4 (96). — Прил. 1. — 32 с.
21. *Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Друк И. В.* Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Лечащий врач.* — 2008. — № 6. — С. 2-7.

22. Свистунов А. А., Царев О. А., Маслякова Г. Н. и соавт. Клиническое течение варикозной болезни у больных с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 2. — С. 261-266.
23. Тябут Т. Д., Каратыш О. М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани // Соврем. ревматол. — 2009. — № 2. — С. 19-23.
24. Седов В. М. Нарушение обмена компонентов внеклеточного матрикса у больных с неспецифической дисплазией соединительной ткани как фактор развития и рецидива послеоперационных вентральных грыж // Герниология. — 2009. — № 1 (21). — С. 35-36.
25. Захарян А. Л. Тяжесть варикозной болезни вен нижних конечностей при различных степенях дисплазии соединительной ткани / А. Л. Захарян, Е. А. Захарян // Клин. хирургия. — 2005. — № 8. — С. 42-44.
26. Милица К. Н. Патогенетические подходы к выбору метода восстановления передней брюшной стенки при острых заболеваниях органов брюшной полости / К. Н. Милица, Г. Д. Мисуна // Харк. хірург. школа. — 2009. — № 3.1 (35). — С. 291-294.
27. Мартынов А. И., Степура О. Б., Шехтер А. Б., Мельник О., Пак Л. С., Ушакова Т. И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана // Терапевтический архив. 2000. № 9. С. 67-70.
28. Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2004.
29. Базарный В. В. Лабораторный мониторинг дистракционного костеобразования // Клинич. лабор. диагностика. 1999. № 6. С. 16-17.
30. Ким Л. Б., Бауэр И. В., Сахаров А. М., Березовская Г. А. Метаболиты соединительной ткани и свободно-радикальные процессы при переломах длинных трубчатых костей // Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения: Материалы II Всерос. науч.-практ. конф. Ленинск-Кузнецкий, 2004. С. 34-35.
31. Таганов А. В. Морфологические отличия тканей гипертрофических и келоидных рубцов. // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Сборник трудов юбил. конф. МЛ 1997; 114-117.
32. Фенчин К. М. Заживление ран. — Киев, 1979. — 197 с.
33. Федосеев А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж / А. В. Федосеев, А. А. Чекушкин // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. — 2010. — № 3. — С. 125-130.
34. Клеменов А. В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. В. Клеменов // Клин. медицина. — 2003. — Т. 81, № 10. — С. 1-6.
35. Оценка частоты рецидивов после операций грыжесечения в зависимости от индивидуальных особенностей соединительной ткани пациентов / И. Ю. Борисова [и др.] // Актуальные вопросы герниологии: материалы конф. — М., 2013. — С. 25-26.
36. Федосеев А. В. Магнийзависимая диспластическая теория грыжеобразования: совпадение или реальность? / А. В. Федосеев, С. Ю. Муравьев // Актуальные вопросы герниологии: материалы X конф. — М., 2013. — С. 163-165.
37. Еремина, Е. Ю. Билиарная патология: возможности профилактики / Е. Ю. Еремина, Ю. Н. Кондратенко // Медицинский альманах. - 2011. - № 2. - С. 130-133.
38. Лялюкова, Е. А. Аномалии панкреатодуоденальной зоны у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинические проявления, тактика ведения пациентов / Е. А. Лялюкова // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 3. - С. 74-76..
39. Гуменюк С. Е., Батчаева Р. А., Савельев П. С. Роль недифференцированной дисплазии // Международный студенческий научный вестник. Электронный научный журнал. 2013.
40. Степура О. Б., Мельник О. О., Шехтер А. Б. и др. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Российские медицинские вести. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 64-69.
41. Van Venrooij W. J. Autoantibodies against small nuclear ribonucleoprotein components // J. Rheumatol. Suppl. — 1987. — № 14. — P. 78-82.
42. Стяжкина С. Н., Саламатов А. Ю., Огорельцева Л. С., Салимова Г. Р., Семенов Ю. В. Дисплазия соединительной ткани, как маркер послеоперационных осложнений при грыжесечении. Сборник статей IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки XXI века» 21.11.2015 г., 2 часть.
43. Стяжкина С. Н., Иванова А. В., Лапина Е. А. Геморрой – болезнь XXI века. Оперативное лечение геморроя.. // Проблемы современной науки и образования – 2015. - № 35.

44. *Стяжкина С. Н., Чернышева Т. Е., Михайлов А. Ю., Ребро Н. А.* Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога. // Пермский медицинский журнал. – 2014. - № 1.