



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив .....	5
Предисловие .....	7
Список сокращений и условных обозначений .....	9
Введение .....	13
<b>Глава 1. Эпидемиология дисплазии соединительной ткани .....</b>	<b>20</b>
<b>Глава 2. Этиология дисплазии соединительной ткани .....</b>	<b>22</b>
<b>Глава 3. Патопфизиология дисплазии соединительной ткани .....</b>	<b>25</b>
3.1. Магний и структура соединительной ткани .....	28
3.2. Железо и структура соединительной ткани .....	29
3.3. Медь и структура соединительной ткани .....	30
3.4. Марганец и структура соединительной ткани .....	30
<b>Глава 4. Классификация дисплазии соединительной ткани .....</b>	<b>33</b>
<b>Глава 5. Диагностика диспластикозависимых сердечно-сосудистых изменений .....</b>	<b>36</b>
5.1. Общие принципы диагностики дисплазии соединительной ткани ...	36
5.2. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани ...	49
5.3. Клинико-функциональные синдромы при дисплазии соединительной ткани .....	55
<b>Глава 6. Синдромы, влияющие на характер сердечно-сосудистых изменений у пациентов с дисплазией соединительной ткани .....</b>	<b>60</b>
6.1. Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы .....	60
6.2. Синдром гипертензии малого круга кровообращения .....	68
6.3. Масса тела и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с дисплазией соединительной ткани .....	75
<b>Глава 7. Сердце и сосуды при дисплазии соединительной ткани ...</b>	<b>82</b>
7.1. Торакодиафрагмальное легочное сердце при дисплазии соединительной ткани .....	82
7.2. Клапанный синдром .....	113
7.3. Синдром метаболической кардиомиопатии .....	137
7.4. Аритмический синдром .....	151
7.5. Сосудистый синдром дисплазии соединительной ткани: проявления и клиническое значение .....	161
7.6. Сосудистая жесткость и вазомоторная функция эндотелия .....	193
7.7. Синдром артериальной гипертензии .....	199
7.8. Абдоминальный гемодинамический синдром у пациентов с дисплазией соединительной ткани .....	232
7.9. Дифференциальная диагностика кардиальной боли в грудной клетке при дисплазии соединительной ткани .....	241

7.10. Синдром синкопальных состояний .....	246
7.11. Синдром внезапной смерти в клинике пациентов с дисплазией соединительной ткани .....	263
7.12. Патологическая анатомия дисплазии соединительной ткани .....	268
7.13. Персонифицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани .....	273
7.14. Особенности ведения беременности и родов у пациенток с диспластикозависимыми изменениями сердца и сосудов при дисплазии соединительной ткани и наследственных нарушениях соединительной ткани .....	278
<b>Глава 8. Лечение пациентов с сердечно-сосудистыми изменениями при дисплазии соединительной ткани .....</b>	<b>310</b>
<b>Глава 9. Медицинская реабилитация на этапах ведения пациентов с диспластикозависимыми изменениями сердечно-сосудистой системы .....</b>	<b>334</b>
9.1. Госпитальный этап .....	334
9.2. Диспансерно-поликлинический этап .....	335
9.3. Санаторно-курортный этап реабилитации .....	346
<b>Глава 10. Спорт, тренирующий режим и характер двигательной активности пациентов с диспластикозависимыми сердечно-сосудистыми изменениями .....</b>	<b>349</b>
10.1. Клапанный синдром дисплазии соединительной ткани .....	352
10.2. Аортальная недостаточность .....	352
10.3. Пропалс митрального клапана .....	354
10.4. Аортопатии .....	357
10.5. Нарушения ритма и проводимости сердца .....	359
<b>Глава 11. Медико-социальная экспертиза у пациентов с дисплазией соединительной ткани .....</b>	<b>364</b>
11.1. Частные вопросы медико-социальной экспертизы .....	365
11.2. Скелетные деформации .....	366
11.3. Заболевания сердечно-сосудистой системы .....	367
11.4. Болезни органов дыхания .....	371
11.5. Болезни глаз .....	372
11.6. Направление пациентов на медико-социальную экспертизу .....	374
<b>Глава 12. Экспертиза профессиональной пригодности пациентов с сердечно-сосудистыми изменениями при дисплазии соединительной ткани .....</b>	<b>375</b>
12.1. Проблемы врачебного профессионального консультирования подростков с дисплазией соединительной ткани .....	376
<b>Глава 13. Профилактика дисплазии соединительной ткани и диспластикозависимых изменений тканей, органов и систем. ...</b>	<b>388</b>
Заключение .....	395
Приложения .....	400
Предметный указатель .....	429

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания соединительной ткани, определяемые в литературе как наследственные ее нарушения (ДСТ), в настоящее время привлекают интенсивное внимание исследователей [3, 7, 12, 17]. Это связано с тем, что патология внутренних органов в условиях ДСТ имеет принципиальные отличия по тяжести и течению от патологии организма без таковой [5]. Особое значение при этом приобретают кардиогемодинамические синдромы, определяющие функционирование всех остальных систем организма.

Впервые описанный Антонио Марфаном в 1896 г. специфический габитус пациента с непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета стал нарицательным в медицине. Известный американский генетик V.A. McKusick в каталоге наследственных болезней человека «Online Mendelian Inheritance In Man» (OMIM) открыл синдромом Марфана (СМ) нозологическую страницу наследственных заболеваний СТ [24].

Генетики полагают, что коллагеновые наследственные дефекты по разнообразию генетических вариантов превзойдут наследственные дефекты гемоглобина, так как число локусов, участвующих в биосинтезе зрелого коллагена, намного выше, чем для зрелого гемоглобина. Справедливость этого положения подтверждается тенденцией каждой нозологической единицы к бесконечному делению на подтипы, различающиеся механизмом молекулярного патогенеза и типом наследования [6, 19, 20, 26, 28]. На сегодняшний день известно 6 подтипов несовершенного остеогенеза, 4 подтипа СМ, количество вариантов синдрома Элерса–Данло (СЭД) достигло 11, выделены новые формы – синдром «вялой кожи», синдром гипермобильности суставов (ГМС) и т.д. [7, 12]. По данным литературы, клинический симптомокомплекс у 50% описанных в мировой практике пациентов с СЭД полностью не соответствует известным 11 типам заболевания [29]. По мнению V.A. McKusick, данный синдром встречается значительно чаще, чем его описывают, так как многие стертые и неполные формы болезни остаются нераспознанными [24, 25].

Термин «дисплазия» ввел в медицинскую литературу Р. Вирхов (1864). Трактовка этого термина до сих пор далеко не однозначна [2, 4]. Ориентируясь на морфологов, под дисплазией подразумевают болезненный процесс, приводящий к неправильному развитию органов или нарушенному формированию тканевых комплексов [13, 15, 16]. Этим можно объяснить повышение интереса к наследственной патологии СТ в 1970-х гг. в связи с изобретением и широким распространением визуализирующих ультразвуковых методов исследования, позволяющих диагностировать органные проявления соединительнотканной неполноценности сердца, сосудов, почек, печени и т.д.

Часто обнаруживаемое сочетание пролапса митрального клапана (ПМК) со скелетными аномалиями, астенической конституцией, малой массой тела стали обозначать как генетически детерминированную патологию СТ, врож-

денную слабость СТ, системную патологию СТ, системную врожденную неполноценность СТ. По мнению ряда исследователей, «идиопатический ПМК» может быть единственным признаком системного расстройства СТ [3, 10, 13, 14, 17, 21].

Фенотипический континуум ДСТ от «мягких» проявлений, встречающихся в общей популяции, до системных расстройств СТ с летальными исходами можно представить как путь от нормы через ПМК к СМ [3, 22].

В России основы изучения соединительнотканной патологии заложил профессор А.А. Богомолец, который еще в 1928 г. высказал предположение, что именно СТ представляет направляющее, формативное начало, «корень человека» и предопределяет состояние здоровья и болезни [1]. Действительно, «распространенная по всему организму и объединенная общими чертами биохимической структуры, СТ с ее чрезвычайной поливалентностью, с ее весьма важной трофической ролью регулирует жизненные функции организма, определяет качественную и количественную стороны его реакций» [18, 20, 23]. Базой конституции организма является «физиологическая система СТ». Выделяя астенический конституциональный тип, А.А. Богомолец указывал, что «все признаки, по которым узнаем астеника: длинная, тонкая шея, узкая, плоская и длинная грудная клетка, узкий таз, слабая мускулатура, *scapulae alatae*, слабое развитие жировой ткани, тонкая, бледная кожа, *costa decima fluctuana*, вялая брюшная стенка, склонность к паховым грыжам, малое сердце, склонность к спланхноптозу, *ren mobile* — говорят о врожденной, часто наследственной гипоплазии СТ. Нет никакого сомнения, что многие астеники к тому же имеют предрасположение к туберкулезу, малокровию, гипоплазии сердца и сосудистой системы». Эта оценка на основе имеющихся в то время данных помогла понять значение соединительнотканной неполноценности в формировании астенического габитуса с присущими ему дефектологическими особенностями [1].

Клинические проявления ДСТ чаще бывают сочетанными в виде изменений размеров, формы и структуры систем и органов, а также единичными и множественными. Дисплазии очень редко локализуются только в одной системе, и чем филогенетически моложе система, тем чаще в ней встречается нарушение формообразования. Тяжелые формы дисплазий морфологами трактуются как признаки вырождения, то есть дегенеративной (дегенерация — с греч. вырождение) патологии, что дает некоторым авторам основу для трактовки старения организма как диспластического процесса, чем объясняется трудность в обследовании и заключениях по состоянию здоровья у возрастных пациентов (диспластикозависимые, или «старческие») [7]. Действительно, в основе как ДСТ, так и возрастной дегенерации лежат нарушения питания клеток, дефицит воды, что ведет к изменению внутриклеточного метаболизма. Однако ДСТ проявляются и фенотипически, и клинически, пока растет организм, максимально ускоряясь в периоды гормональной перестройки ребенка. С прекращением роста прекращается и нарастание диспластикозависимых изменений, а после 35-летнего рубежа возникают и нарастают преимущественно возрастные нарушения клеток и тканей [7].

Клинический анализ спектра заболеваний внутренних органов показал наличие многочисленных синдромов ДСТ, не описанных в литературе, изменяющих клиническую картину и прогноз заболевания, в частности органов системы кровообращения.

Настоятельные требования практики побуждают к всесторонним глубоким генетическому, иммунологическому и общеклиническому обследованиям пациентов, имеющих стигмы патологии СТ, а также членов их семей. Потребность в углубленном исследовании велика в связи с изменением структуры заболеваемости в сторону увеличения удельного веса наследственной патологии.

Заслуживают глубокого признания исследования профессоров А.Н. Семячкиной, Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой, С.Ф. Гнусаева, А.В. Клеменова, изучавших сердечно-сосудистые изменения у пациентов с ДСТ.

Неоценимый вклад в изучение морфологии, электромеханической активности сердца, гемодинамических изменений при клинических проявлениях ДСТ, особенностей течения ассоциированной с ДСТ сопутствующей патологии, профилактики возникновения и прогрессивности течения диспластикозависимых изменений сердца и сосудов, разработку методов лечения и реабилитации пациентов и членов их семей внесли группа омских ученых под руководством профессора В.М. Яковлева; группа новосибирских ученых под руководством О.В. Лисиченко, исследования которой посвящены диагностике и ведению пациентов с СМ; профессор Г.Н. Верещагина и ее ученики, изучавшие проблемы «диспластического сердца», эндокринных нарушений при ДСТ и особенностей формирования и течения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ДСТ.

Лидерами в изучении диспластикозависимых клапанных изменений сердца стали группа московских ученых во главе с академиком А.И. Мартыновым, которые впервые проанализировали клиническую картину пациентов с ПМК в течение 15 лет и разработали методы их лечения [10], профессор А.В. Ягода и его ученики, изучавшие аномалии развития сердца. С конца 1990-х гг. в разработку проблемы ДСТ активно включилась группа ученых из Санкт-Петербурга во главе с профессором Э.В. Земцовским [12].

Неоценимый вклад в изучение патогенеза влияния макро- и микронутриентов на течение сердечно-сосудистых изменений при диспластическом процессе, а также отработку методик с их применением по ведению пациентов с ДСТ внесла группа профессора О.А. Громовой.

Очень важное значение для изучения генеза нарушений сердечного ритма и предупреждения внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ДСТ имеют работы В.А. Шульман, С.Ю. Никулиной.

В 2009 г. Всероссийским научным обществом кардиологов были выпущены национальные клинические рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)». В рекомендациях были предложены определения понятий. ННСТ — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза СТ. ДСТ — наследственные нарушения СТ мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков, характери-

зующиеся многообразием клинических проявлений — от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим характером. Проанализированы сердечно-сосудистые диспластические синдромы и их осложнения, предложены на общее обсуждение варианты торакодиафрагмального сердца.

В 2013 г. был проведен первый пересмотр рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов экспертами Российского кардиологического общества по наследственным нарушениям СТ, где термин «наследственные нарушения соединительной ткани» был предложен как синоним наследственных нарушений СТ [12].

С одной стороны, как будто бы появилась терминологическая общность между отечественными и зарубежными авторами. Однако понятие ННСТ было заимствовано из зарубежной литературы, где под этим термином подразумеваются только синдромные формы ДСТ, имеющие генетическое подтверждение [27]. Что же касается внесенного понятия «неспецифическое нарушение СТ», то за рубежом этот термин предлагался только для пациентов в возрасте до 20 лет, когда клинические проявления не вписываются ни в один из четырех предложенных сценариев диагностики СМ. О других клинических признаках ДСТ зарубежные авторы речи не вели [28].

На наш взгляд, более терминологически оправдано определение, предложенное группой отечественных ученых под руководством Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой в Руководстве для врачей «Дисплазия соединительной ткани» в 2009 г.: ДСТ — это полиорганная и полисистемная патология, которая может иметь наследственную моногенную природу, в большинстве случаев с признаками аутосомно-доминантного типа наследования, либо полигенно-многофакторной природы в результате генетической предрасположенности [6]. В результате дальнейшей работы генетиков и педиатров в проекте Национальных рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения СТ у детей (алгоритмы диагностики, тактика ведения)» (2016) была предложена следующая терминология: ННСТ — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза СТ. ДСТ — гетерогенная группа заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [9]. Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрывается значительное количество генетически неоднородных моногенных ННСТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающими со стертой клинической картиной, либо еще не диагностированные формы.

В 2018 г., учитывая накопившиеся данные по органным и системным клинико-функциональным изменениям при ДСТ, Российским научным медицинским обществом терапевтов выпущен первый пересмотр Клинических рекомендаций по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с ДСТ, где были сведены все известные данные по проблеме, и, несмотря на то что в этих рекомендациях не везде хватает ставшей для нас необходимой доказательности, это открывает для врачей и исследователей путь для дальнейшего познания [7]. В 2019 г. под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов

опубликован проект клинических рекомендаций, посвященных недифференцированным ДСТ, где дано следующее определение: «Недифференцированные дисплазии соединительной ткани — это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессивное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств» [11]. При этом генетический дефект может проявляться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии. Реализация генетических детерминант в случае недифференцированных дисплазий соединительной ткани (несиндромных форм дисплазии соединительной ткани, неспецифических нарушений соединительной ткани) в наибольшей степени определяется внешними условиями, в отличие от наследственных нарушений соединительной ткани.

Многие вопросы, связанные с распознаванием, дифференциальной диагностикой, лечением сердечно-сосудистых синдромов при ДСТ или их ассоциацией с патологическими состояниями, далеки от своего окончательного решения, вызывают затруднения в работе практического врача. Этим было продиктовано решение написать предлагаемую читателю монографию.

«Цель медицинского образования — дать человеку направление, указать путь и снабдить картой, весьма неполной с точки зрения затеваемого путешествия» (сэр Уильям Ослер), помочь проложить верный маршрут среди тупиков. Необходимо помнить, что при ДСТ комплекс организменных нарушений — это только надводная часть айсберга. Болезненное состояние СТ утяжеляет течение ассоциированной патологии, вызывая тяжелейшие заболевания, особенно ССС, заканчивающиеся внезапной смертью или клинической декомпенсацией со стороны внутренних органов [8].

Верификация диагноза сердечно-сосудистых изменений у пациентов с ДСТ должна проводиться с учетом поставленной цели и логико-аналитической оценки результатов исследования, а также основных требований доказательной медицины.

## Литература

1. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. М.: Из-во Наркомздрава РСФСР, 1928. 228 с.
2. Большая медицинская энциклопедия: В 30 т. Т. 7. М.: Советская энциклопедия, 1977. 544 с.
3. Гордон И.Б., Рассохин В.М., Никитина Т.Н. и др. Конституционные (генетически обусловленные) вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при «идиопатическом» пролапсе митрального клапана // Кардиология. 1984. № 1. С. 63–67.
4. Жарков П.Л., Удельнова И.А. Что такое дисплазия? // Медицинская визуализация. 2013. № 2. С. 128–136.
5. Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Соединительная ткань и стромально-паренхиматозные взаимоотношения при патологии // Патол. физиол. и эксперим. терап. 1988. № 4. С. 79–83.

6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: Элби. 2009. 704 с.
7. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13. № 1,2. С. 137–210.
8. Мазур Н.А. Внезапная смерть // Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей: в 4 т. / Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992. Т. 3. С. 133–146.
9. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 2. № 7. С. 5–39.
10. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // Тер. архив. 1996. № 2. С. 40–43.
11. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) // Терапия. 2019. № 7. С. 9–42.
12. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр) // Российский кардиологический журнал. 2013. № 1. 32 с.
13. Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В. Роль генетических факторов в этиологии пролапса митрального клапана (аналитический обзор) // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2013. Т. 2. № 2. С. 47–55.
14. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.Н. Пролапс митрального клапана // Кардиология. 1990. № 12. С. 88–93.
15. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969. 375 с.
16. Шехонин Б.В., Семячкина А.Н., Маккаев Х.М. и др. Коллаген I, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных синдромом Элерса–Данло и cutis laxa // Арх. патол. 1988. № 12. С. 41–48.
17. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Гасаненко Л.Н. Пролапс митрального клапана (этиология, патогенез, клиника, лечение). Томск: Изд-во Томск. университета, 1985. 188 с.
18. Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986 // Am. J. Med. Genet. 1988. Vol. 29. N. 3. P. 581–594.
19. Byers P.H. Inherited disorders of collagen gene structure and expression // Am. J. Med. Genet. 1989. Vol. 34. P. 72–80.
20. Cheah K.S.E. Collagen genes and inherited connective tissue disease // Biochem. J. 1985. Vol. 229. P. 287–303.
21. Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit // Magnes. Res. 1994. Vol. 7. P. 339–340.
22. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. 1989. Vol. 262. N. 4. P. 523–528.
23. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2000. Vol. 14. N. 2. P. 345–361.
24. McKusick V.A. Heritable disorders of connective tissue. St. Louis: C.V. Mosby Company, 1972. P. 61–223.
25. McKusick V.A. Mendelian inheritance in man. Baltimore, London: The Johns Hopkins Univ. Press, 1992. 345 p.

26. Spotila L.D, Constantinou C.D, Sereda L et al et al. Mutation in the gene for type I procollagen (COL1A2) in a woman with postmenopausal osteoporosis: evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. N. 12. P. 5423–5427.
27. Pyeritz R.E. Heritable disorders of connective tissue. Committee on nomenclature: report of the Genetic Register Subcommittee, Berlin, September, 1986 // Am. J. Med. Genet. 1988. Vol. 29. N. 3. P. 595.
28. Merlocco A., Lacro R.V., Gauvreau K. et al. Longitudinal changes in segmental aortic stiffness determined by cardiac magnetic resonance in children and young adults with connective tissue disorders (the Marfan, Loeys-Dietz, and Ehlers-Danlos Syndromes, and nonspecific connective tissue disorders) // Am. J. Cardiol. 2017. Vol. 120. N. 7. P. 1214–1219.
29. Wensfrup R.F., Murad S., Pinnel Sh.R. Ehlers-Danlos syndrome type VI: clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency // J. Pediatr. 1989. Vol. 115. N. 3. P. 405–409.

# Глава 1

## Эпидемиология дисплазии соединительной ткани

При отсутствии общепринятых критериев для постановки диагноза имеющиеся на сегодняшний день данные о частоте встречаемости ДСТ неоднозначны.

Распространенность наследственных форм невелика. Так, частота СМ в популяции — 1:10 000–1:15 000. Напротив, ДСТ диагностируется в России достаточно часто: около 1:5 [5, 6], 8,5% в выборке из 400 человек [1]. Данных о распространенности ДСТ по другим странам нет, можно получить информацию только по отдельным ее проявлениям [ПМК, расширение корня аорты (РКА), аневризмы сосудов и т.д.]. Российские исследователи — лидеры в области диагностики, фундаментальных молекулярных исследований и терапии ДСТ.

Современные данные свидетельствуют, что частота встречаемости ДСТ зависит от возраста обследованных лиц. Признаки ДСТ проявляются в течение жизни: в период новорожденности обнаружение признаков ДСТ минимально; в возрасте 4–5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов сердца; в 5–7 лет — торакодиафрагмальный синдром [деформации грудной клетки (ДГК) и позвоночника]; в подростковом и молодом возрасте — сосудистый синдром [4, 7]. По данным различных авторов, частота сердечно-сосудистых изменений составляет: идиопатический ПМК — до 16%, хроническая венозная недостаточность (ХВН) — 35–60%, сосудистые аневризмы — 5% и т.д. [8, 9].

Критическим периодом изменений в ССС становится подростковый возраст, когда прирост количества признаков дисморфогенеза СТ может составлять более 300%! Как правило, у абсолютного большинства пациентов с ДСТ в возрасте старше 35 лет риск возникновения нового признака минимален; в данной возрастной группе основную проблему составляют осложнения диспластических синдромов, определяющие инвалидизацию пациентов и летальные потери в группе [2, 3].

Подобная динамика объясняется прогрессивным характером манифестации признаков ДСТ в период максимального роста организма, связанного с увеличением общей массы СТ. Несомненно, что проведение полномасштабных эпидемиологических исследований распространенности как самой ДСТ, так и сердечно-сосудистых изменений при ДСТ в популяции — насущная задача ближайшего будущего.

## Литература

1. Головской Б.В., Усольцева Л.В., Хомаева Я.Б., Иванова Н.В. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста // Клиническая медицина. 2002. № 12. С. 39.
2. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Калинина И.Ю. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача // Российский семейный врач. 2004. Т. 8. № 2. С. 47–54.
3. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2004. 432 с.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.
5. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком, 2007. 188 с.
6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 22–28.
7. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Громова О.А. и др. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2009. 96 с.
8. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // Клиническая медицина. 2004. Т. 82. № 7. С. 30–33.
9. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА, 1994. 217 с.

## Глава 2

### Этиология дисплазии соединительной ткани

СТ представляет собой сложную интегративную систему, выполняющую многообразные функции в организме, сводящиеся к поддержанию тканевого гомеостаза. Она образует скелет и наружные покровы организма, является составной частью всех органов и тканей, формирует вместе с кровью внутреннюю среду, через которую все структурные элементы получают питательные вещества и отдают продукты метаболизма. В этом процессе СТ выполняет самую активную роль [6].

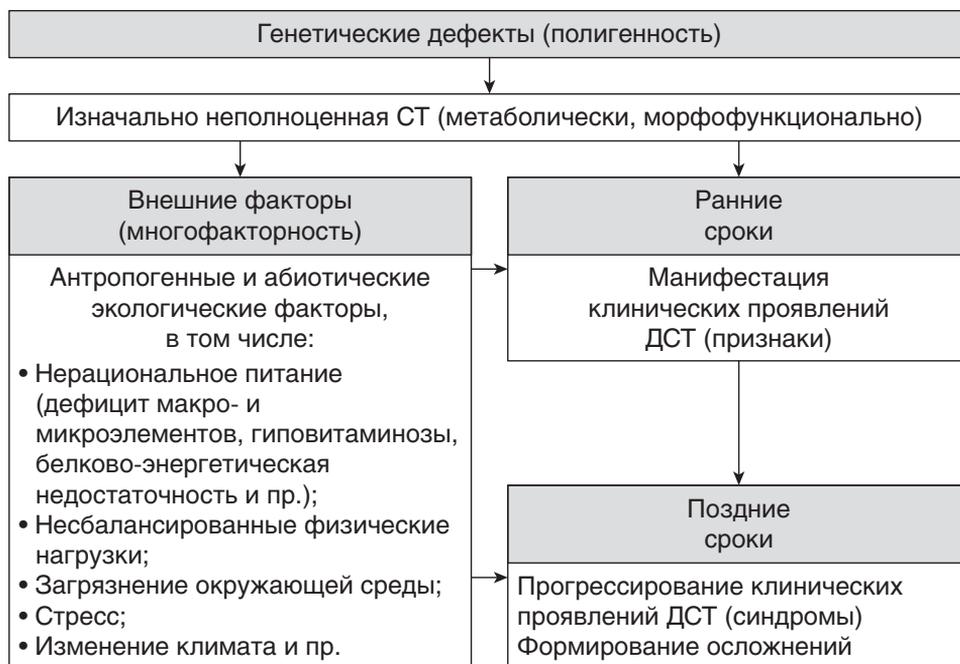
А.А. Богомолец утверждал, что «...распространенная по всему организму и объединенная общими чертами биохимической структуры, СТ с ее чрезвычайной поливалентностью, с ее весьма важной трофической ролью в организме ... регулирует жизненные функции организма, определяет качественную и количественную стороны его реакций...» [1, 2]. По его образному выражению, организм представляет замкнутое кольцо причин и следствий, в котором любой пункт может быть исходным.

СТ представляет собой классический пример функциональной системы, все элементы которой находятся во взаимосвязи и взаимозависимости. При этом нарушения каждого из компонентов СТ отражаются на других, а также приводят к изменениям системы в целом, оказывая сильное влияние на организм, его фенотип, развитие патологических процессов [6].

В основе формирования как наследственных (синдромных, дифференцированных), так и генетически детерминированных мультифакториальных (несиндромных, недифференцированных) форм ДСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков СТ или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушения фибриллогенеза. Несомненное значение в развитии как синдромных, так и несиндромных форм ДСТ принадлежит и нутрициальным факторам. Реализация генетических детерминант либо мало зависит от внешних условий, как в случае моногенных наследственных синдромов, либо в наибольшей степени внешними условиями определяется, как в случае несиндромных генетически детерминированных форм ДСТ.

В части случаев для возникновения заболевания достаточно мутации в одном гене (наследственные болезни). Например, мутация в гене фибриллина *15q21* приводит к развитию СМ, мутации в генах *COL3A1*, *COL1A1*, *COL1A2* ассоциированы с определенным типом СЭД и т.д. Однако такие мутации достаточно редки в популяциях (менее 1:1000) [7–9]. Гораздо чаще встречаются нуклеотидные поли-

морфизмы (частота встречаемости более 1:100), приводящие к пониженной активности соответствующих генов и их продуктов [ферментов и других белков, поддерживающих структуру внеклеточного матрикса (ВКМ) и, следовательно, СТ]. В таких случаях заболевание носит характер полигенно-мультифакториального с наследственной предрасположенностью, когда имеют место мутации большого количества генов, а случайная рекомбинация аллелей от отца и матери каждый раз приводит к формированию нового уникального генотипа [3] (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Схема развития недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани

К нутрициальным факторам развития ДСТ относятся прежде всего витамины, макро- и микроэлементы. Витамины группы В ( $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_6$ ) нормализуют белковый обмен, витамины С и Е поддерживают нормальный синтез коллагена, обладают антиоксидантной активностью. Макроэлементы (кальций, фосфор, магний) и микроэлементы (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор) являются кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена, рост кости и минерализацию костной ткани, а микроэлементы, кроме того, участвуют в водно-солевом и кислотно-щелочном обменах [4].

Генетический дефект может развиваться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии, особенностями пенетрантности и характером средовых факторов, что принципиально отличает фенотипические признаки ДСТ от врожденных (имеющихся при рождении) аномалий развития [5].

Время формирования признаков ДСТ в определенном смысле может служить отражением степени «значимости» генетического дефекта, тяжести диспластического процесса и вероятности наличия (с постепенным проявлением) наследственной дисплазии СТ.

## Литература

1. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. М., 1928. 228 с.
2. Богомолец А.А. Физиологическая система соединительной ткани и влияние ее на функциональную активацию цитотоксической сыворотки // Физиологическая система соединительной ткани. Киев, 1941.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.
4. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 1. С. 2–76.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии: Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 1. № 99. Прил. 1. С. 1–32.
6. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981. 312 с.
7. Callewaert B., Malfait F., Loeys B., De Paepe A. Ehlers–Danlos syndromes and Marfan syndrome // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2008. Mar. Vol. 22. N. 1. P. 165–189. DOI: 10.1016/j.berh.2007.12.005.
8. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2009. Vol. 71. N. 6. P. 335–371.
9. De Paepe A. Heritable collagen disorders: from phenotype to genotype // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 1998. Vol. 60. N. 5. P. 463–484.