

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. каф.: д.м.н. проф., Т.Е. Таранушенко

Преподаватель: д.м.н., проф. Емельянчик Е.Ю.

к.м.н., доцент Киселева Н.Г.

Реферат

На тему: «Дисплазия соединительной ткани»

Выполнил: врач-ординатор Саломатов В.А.

Красноярск 2021

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез.....	7
1.3 Эпидемиология.....	9
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	9
1.5 Классификация.....	10
2. Диагностика ДСТ.....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.3 Лабораторная диагностика.....	18
2.4 Инструментальная диагностика.....	19
2.5 Иная диагностика.....	19
3. Лечение.....	28
3.1 Консервативное лечение.....	28
3.2 Хирургическое лечение.....	35
4. Список использованной литературы	

Список сокращений

АВ – атрио-вентрикулярный

АВМ – артериовенозные мальформации

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АР – аномалии развития

АТК – астенический тип конституции

АТФ – аденозинтрифосфат

АРП – активность ренина плазмы

АРХ – аномально расположенные хорды левого желудочка

БАД – биологически активная добавка

БАК – биохимический анализ крови

ВДГК – воронкообразная деформация грудной клетки

ВКМ – внеклеточная матрица

ВЭМ – велоэргометрия

ГМС – гипермобильность суставов

ГОП – гидроксипролины

ГЭРБ – гастроэзофагельная рефлюксная болезнь

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАА - интракраниальные артериальные аневризмы

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИМТ – индекс массы тела

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КДГК – килевидная деформация грудной клетки

КУДИ – комплексное уродинамическое исследование

ЛФК – лечебная физкультура

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММП - матриксные металлопротеиназы

МНО – международное нормализованное отношение

МР – митральная регургитация

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МСЭ – медико-социальная экспертиза

ННСТ - наследственные нарушения соединительной ткани

НО – несовершенный остеогенез

НСС – невропатический симптоматический счет

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НССП – неблагоприятные сердечно-сосудистые проявления

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОГК – органы грудной клетки

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФВ – объем форсированного выдоха

ПГ – пролапс гениталий

ПМК – пролапс митрального клапана

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РКА – расширение корня аорты

СГМС – синдром гипермобильности суставов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМ – синдром Марфана

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

MASS – MASS-подобный фенотип (по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков ДСТ – Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin)

Введение

Одной из отличительных сторон современной медицины вообще и педиатрии в частности является стремление к раннему выявлению патологических состояний с тем, чтобы предпринять меры профилактики заболеваний, а при их возникновении – максимально препятствовать их хронизации. Определение пограничных состояний у детей возможно на основе учения о предрасположенности к болезням (Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989). В связи с этим представляется актуальным изучение наследственно обусловленной неполноценности, или дисплазии соединительной ткани у детей, признаки которой с большим постоянством встречаются при целом ряде соматических заболеваний, существенным образом отражаясь на их характере и течении.

Еще в 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А. А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту. Он писал, что организм всегда имеет возраст соединительной ткани, которая с годами теряет свою эластичность, а вместе с ней постепенно утрачивают гибкость, эластичность, сокращают амплитуду аккомодации все функции организма. По его мнению, было бы правильнее строить классификацию конституций по состоянию соединительной ткани [1].

Терминология, определение дисплазии соединительной ткани

Дисплазия (dysplasia; греч. dys- + plasis формирование, образование; син. дисгенезия) – неправильное развитие тканей и органов независимо от времени и причины их возникновения [1, 2].

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Традиционно среди наследственных болезней соединительной ткани выделяют синдромные и несиндромные формы. Достаточно изученными и известными являются синдромные формы дисплазии – синдром Марфана (СМ), синдром Элер-са-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) [3].

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 [4].

Этиология и патогенез

В основе развития как ДСТ, так и ННСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушения фибриллогенеза (Яковлев В.М., Нечаева Г.И. 1994, Кадурин Т.И. 2009) [1, 7]. Реализация генетических детерминант либо в наибольшей степени определяется внешними условиями, как в случае ДСТ, либо мало зависит от внешних условий, как в случае ННСТ [1-7]. В случаях ДСТ заболевание носит полигенно-мультифакториальный характер (заболевание 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 [3-6]. Нутрициальные факторы, прежде всего, дефицит витаминов, макро- и микроэлементов, являются одной из основных причин, способствующих развитию ДСТ. Витамины группы В (В1, В2, В3, В6) нормализуют белковый обмен, витамин С и витамин Е поддерживают нормальный синтез коллагена, обладают антиоксидантной активностью. Макроэлементы (кальций, фосфор, магний) и микроэлементы (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор) являются ко-факторами ферментов, активирующих синтез коллагена и минерализацию костной ткани. Микроэлементы также участвуют в водно-солевом и кислотно-щелочном обменах. Ионы калия, магния и цинка способствуют росту кости и поддерживают минеральную плотность костной ткани (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2009) [8-13]. Все группы факторов вносят существенный вклад в развитие ДСТ.

Генетический дефект может проявляться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии, особенностями пенетрантности и характером средовых факторов, что принципиально отличает фенотипические проявления ДСТ от врожденных аномалий развития. Время формирования признаков ДСТ в определенном смысле может служить отражением степени «значимости» генетического дефекта, тяжести диспластического процесса и вероятности наличия (с постепенным проявлением) в конкретном клиническом примере ДСТ [5, 6]. В части случаев для возникновения заболевания достаточно мутации в одном гене (ННСТ), например, мутация в гене фибриллина 15q21 приводит к развитию синдрома Марфана, мутации в генах COL3A1, COL1A1, COL1A2 ассоциированы с определенным типом синдрома Элерса-Данло и т.д. Однако такие мутации достаточно редки в популяциях (менее 1:1000). Гораздо чаще встречаются нуклеотидные полиморфизмы (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, соединительной ткани [3-6, 8-10].

Эпидемиология

При отсутствии общепринятых критериев для постановки диагноза, имеющиеся на сегодняшний день данные о частоте встречаемости ДСТ неоднозначны [4-9]. Распространенность ННСТ невелика. Так, частота синдрома Марфана в популяции – 1:10000-1:15000. Напротив, ДСТ диагностируется в России достаточно часто: около 1:5 (Нечаева Г.И., 1986), 8,5% в выборке из 400 человек (Головской Б.В., 2002). Имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют, что частота встречаемости ДСТ зависит от возраста обследованных лиц. Признаки ДСТ проявляются в течение жизни: в период новорожденности выявление признаков ДСТ минимально; в возрасте 4-5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов

сердца; в 5-7 лет – торакодиафрагмальный синдром (деформации грудной клетки и позвоночника), плоскостопие, миопия; в подростковом и молодом возрасте - сосудистый синдром [1, 4-6]. Критическим периодом проявлений ДСТ является подростковый возраст, когда прирост количества признаков несостоятельности соединительной ткани может составлять более 300%! Как правило, у абсолютного большинства пациентов с ДСТ в возрасте старше 35 лет риск появления нового признака минимален; в данной возрастной группе основную проблему составляют осложнения диспластических синдромов, определяющие инвалидизацию пациентов и летальные потери в группе [14-16]. Подобная динамика объясняется прогрессивным характером манифестации признаков ДСТ в периоде максимального роста организма, связанного с увеличением общей массы соединительной ткани. Несомненно, что проведение полномасштабных эпидемиологических исследований распространенности ДСТ в популяции является насущной задачей ближайшего времени.

Кодирование по МКБ 10

На территории Российской Федерации диагноз выставляется по ведущему клиническому заболеванию, синдрому и/или симптому, соответствующему МКБ 10 [17]. Для того, чтобы подчеркнуть полиорганность/полисистемность клинических проявлений ДСТ, в разделе «Диагноз» необходимо указать нозологию обращения за медицинской помощью и далее перечислить все выявленные патологические состояния, присущие ДСТ и имеющие код по МКБ 10, указав ДСТ, как фоновое заболевание [18]. Наследственные нарушения соединительной ткани имеют свои собственные коды: синдром Марфана (Q87.4), синдром Элерса-Данло (Q79.6) и т.д. С нашей точки зрения, более правильно было бы ввести понятие ДСТ как наднозологический диагноз, отражающий общую суть патологии, как в случае 11 диагнозов «Ишемическая болезнь сердца...» или «Хроническая болезнь почек...», что требует обсуждения в научных

медицинских кругах. Возможно выявление макро- и микроэлементозов, гиповитаминозов, которые также имеют код в МКБ 10: E59 Алиментарная недостаточность селена, E60 Алиментарная недостаточность цинка, E61.0 Недостаточность меди, E61.1 Недостаточность железа, E61.2 Недостаточность магния, E61.3 Недостаточность марганца, E61.8 Недостаточность других уточненных элементов питания, E64.2 Последствия недостаточности витамина С, E56.0 Недостаточность витамина Е, E56.8 Недостаточность других витаминов (витаминов группы В), R 79.0 Отклонения от нормы содержания минералов в крови (отклонения от нормы содержания: кобальта, меди, железа, магния, цинка, минералов, не классифицированных в других рубриках) [17]. 1.5

Классификация

Классификация ДСТ остается одним из наиболее дискуссионных вопросов отечественных и зарубежных исследователей. Международная классификация болезней 2010 года включает в себя ряд наследственных нарушений соединительной ткани (hereditary connective tissue disorders) [104] или так называемых дифференцированных форм ДСТ, которые представляют собой болезни моногенного характера с известным генным дефектом, установленным типом наследования и клинической картиной [54].

В их число входят синдромы Марфана (Q87.4), Элерса–Данло (Q79.6), наследственного пролапса митрального клапана (I34.1), изолированного синдрома гипермобильности суставов (M35.7), несовершенного остеогенеза семейной марфаноидной внешности, Шпрингцен-Гольдберга, врожденной контрактурной арахнодактилии, семейного расслоения стенки аорты, семейной аневризмы грудной аорты, семейной эктопии хрусталика, MASS-фенотипа, а также гомоцистинурии [56].

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации некоторые наследственные нарушения соединительной ткани

входят в перечень орфанных заболеваний (2019 года), так частота встречаемости синдромов Марфана и Элерса–Данло сопоставима и варьирует от 1:5000 до 1:10000 человек [33, 54, 66, 78]. Согласно популяционным исследованиям, другие наследственные синдромы характеризуются еще более низкой частотой встречаемости [3, 62].

Отечественные подходы к классификации ДСТ отличаются от зарубежных, так российские исследователи выделяют не только дифференцированные формы дисплазии, но и едифференцированные, которые не входят в международную классификацию болезней [10, 33]. Недифференцированные формы ДСТ, которые современных клинических рекомендациях называют непосредственно дисплазиями соединительной ткани имеют полигенное происхождение, как правило без установленного генного дефекта, и широкий спектр фенотипических маркеров. Степень выраженности фенотипических проявлений и прогрессивный характер течения ДСТ в значительной степени определяется условиями [54].

В классификации заболеваний сердца и крупных сосудов Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1989 г.) выделены две группы состояний с врожденными соединительнотканными нарушениями [5]. Первая представлена известными синдромами: синдромом Марфана, синдромом Элерса-Данло, несовершенным остеогенезом, мукополисахаридозами и др., вторую составили аномалии: изолированный пролапс клапана сердца, пролапсы нескольких клапанов сердца, изолированная аортальная регургитация, аневризма легочной артерии и др.

Современные представления о дисплазии соединительной ткани

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствует единый подход к диагностическим критериям и классификации ДСТ, что значительно затрудняет возможность объективного исследования эпидемиологии дисплазии.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ДСТ (пересмотр 2017 года), утверждены основные группы фенотипических признаков дисплазии, а также функциональные и лабораторные синдромы, характерные для ДСТ у взрослых, а также предложена шкала, позволяющая оценить диагностическую значимость конкретных проявлений ДСТ в баллах и установлено пороговое количество маркеров, необходимых для верификации диагноза ДСТ, а также исследования степени тяжести дисплазии [33].

Основные фенотипические признаки системной соединительнотканной дисплазии:

1) костно-суставные синдромы: долихостеномелия, арахнодактилия, симптомы запястья и большого пальца, килевидная деформация грудной клетки, воронкообразная деформация грудной клетки, сколиотическая деформация позвоночника, кифоз, кифосколиоз, синдром «прямой спины», протрузия вертлужной впадины, ограничение выпрямления локтя, «арковидное» небо, искривление носовой перегородки, деформация черепа, нарушение роста и скученность зубов, ломкость костей, гипермобильность суставов, привычные подвывихи и вывихи, медиальное смещение медиальной лодыжки, плоскостопие, hallus valgus, спондилолистез, спондилез, остеопатии, ранний остеопороз;

2) кожные и мышечные нарушения: тонкая, легкоранимая, вялая, сухая, растяжимая кожа, атрофические стрии, заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги», келлоидные рубцы, маллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен, петехиальная кровоточивость при проведении проб со

жгутом, мышечная гипотония, гипотрофия мышц, грыжи и пролапсы органов малого таза и / или послеоперационные грыжи, диафрагмальная грыжа;

3) сердечно-сосудистые синдромы: пролапсы клапанов, миксоматозная дегенерация клапанных структур, дилатация фиброзных колец, пролабирование межжелудочковой перегородки, аневризма межпредсердной расширение корня аорты, расширение ствола легочной артерии в возрасте до 40 лет при отсутствии периферического легочного стеноза или любой другойочевидной причины, расширение или расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет, аневризмы, снижение диаметра и повышенная извитость артериальных сосудов, диссекция или разрыв сосуда с кровоизлиянием во внутренние органы в молодом возрасте, структурныеабдоминальной сосудистой системы, хроническая гипотензия, артериальной гипертензии, варикозная болезнь вен нижних конечностей, вульвы, малого таза в молодом возрасте, варикоцеле;

4) бронхолегочные синдромы: трахеобронхиальная (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов), апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс;

5) гастроинтестинальные синдромы: несостоятельность жомов желудочно-кишечного тракта (кардии желудка, баугиниевой заслонки), моторно-тонические нарушения (рефлюксы), нарушения фиксации органов (гастроптоз, колоноптоз, птоз желчного пузыря), изменения размеров и длины полых органов (удлиненный желчный пузырь, перегибы желчного пузыря, мегаколон, долихосигма и другие), дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника;

6) неврологические синдромы: расстройства вегетативной нервной системы, диспластическая полинейропатия;

7) нарушения мочевыделительной системы: нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы;

8) гематологические синдромы: тромбоцитопатии, гемоглобинопатии;

9) нарушения сенсорных систем: миопия, плоская роговица, увеличение длины оси глазного яблока, подвывих или вывих хрусталика, гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз, «голубые склеры»;

10) психические нарушения: невротические расстройства, депрессии, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, нервная анорексия, неврастения.

Таким образом, соединительнотканная дисплазия имеет крайне широкий спектр фенотипических проявлений, отражающих системные дефекты соединительной ткани всех органов и систем, сопровождающихся нарушением их структуры и функции. Вместе с тем, особенности клинической картины при системной дисплазии, обуславливают сложность верификации диагноза ДСТ, что зачастую требует тщательного и подробного обследования, включая клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, а также привлечения специалистов узкого профиля для оценки степени выраженности нарушений конкретных органов.

Некоторые из фенотипических проявлений ДСТ можно обнаружить еще во внутриутробном периоде развития, тогда как другие признаки прогрессивно проявляются по мере роста и развития организма, соответственно и степень тяжести дисплазии может увеличиваться с возрастом, под действием различных внешних факторов. Согласно календарю формирования диспластических синдромов, в период новорожденности количество маркеров соединительнотканной дисплазии минимально, одними из наиболее ранних проявлений ДСТ являются ложные сухожилия в левом желудочке сердца, которые можно визуализировать уже на 20 неделе гестации [34, 132, 152], а также признаки дисплазии дыхательной системы [75]. Затем в младшем школьном возрасте формируются клапанный и торако-диафрагмальный синдромы, а также признаки дисплазии скелета и оптической системы глаза [54].

Наибольшее значение для диагностики ДСТ и в то же время наибольшую опасность, с точки зрения риска декомпенсации различных соматических патологий, ассоциированных с дисплазией, представляет подростковый возраст. Именно в подростковом возрасте появляется наибольшее количество фенотипических маркеров ДСТ. Данную закономерность можно объяснить быстрым приростом значительного количества соединительной ткани во время пубертатного периода и второго ростового «скачка» [55]. Сочетание нарушений в генных последовательностях, регулирующих синтез и созревание волокон соединительной ткани, и необходимости синтеза большого количества молекул экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, включая: дефицит микроэлементов [60], витаминов, белково-энергетическую недостаточность [17], гиподинамию [42], уровень антропогенной нагрузки на окружающую среду [48], привычные интоксикации [33]; приводит к накоплению критического количества дефектных соединительнотканых волокон в различных органах и системах и манифестации диспластических синдромов.

В рекомендациях «Наследственные и многофакторные соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» 2016 года [54] представлены диагностические критерии ДСТ у детей и подростков, сформулированные с учетом возрастных особенностей диспластического фенотипа. Они включают в себя следующие условия:

- исключение наследственных нарушений соединительной ткани;
- наличие шести и более малых внешних или висцеральных маркеров ДСТ с вовлечением трех и более различных органов из разных систем, установленное с помощью клинико-инструментального исследования;
- анализ родословной, в том числе установление факта накопления признаков патологии соединительной ткани в семье;
- наличие биохимических маркеров нарушения соединительной ткани.

В свою очередь, учитывая характер течения ДСТ и тот факт, что для подтверждения диагноза необходимо накопление достаточного системных фенотипических проявлений дисплазии, частота встречаемости в разных возрастных группах может существенно отличаться.

Диагностика ДСТ.

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы пациентов с ДСТ обусловлены ведущими клиническими синдромами, однако, наиболее часто они касаются сердечно-сосудистой и нервной систем такие как:

- головная боль (55,6%)
- кардиалгии (78,2%)
- сердцебиение (57,2%)
- дыхательный дискомфорт (49,5%)
- головокружение (55,6%)
- утомляемость (87,4%)
- тревожность (76,2%)
- пониженное настроение (66,7%)
- снижение работоспособности (48,9%)
- метеочувствительность (77,4)

С возрастом отмечается увеличение субъективной симптоматики вплоть до пожилого возраста [4-6].

Необходимо учитывать данные, свидетельствующие о диспластикозависимых морфофункциональных изменениях органов и систем; возраст появления того или иного клинического проявления ДСТ; наследственную отягощенность: наличие клинических проявлений ДСТ у родственников первой линии родства, а также наследственную отягощенность по ННСТ.

Факторы риска неблагоприятного прогноза клинических проявлений ДСТ, ННСТ:

- наличие ассоциированных аномалий и пороков развития;
- выраженные проявления клапанного, аритмического, сосудистого синдромов;
- наследственная отягощенность по случаям ранней или внезапной смерти;
- реанимация или интенсивная терапия в анамнезе;
- хронические воспалительные заболевания;
- курение;
- нерациональное питание
- гипотрофия;
- низкая физическая активность.

Кроме того, следует учесть предшествующую терапию, ее эффективность и переносимость, а также характеристику трудоспособности (в динамике), данные, свидетельствующие о наличии сопутствующей патологии.

Выявляемость всех признаков ДСТ максимальна в молодом и подростковом возрасте: средний прирост признаков ДСТ от дошкольного возраста к подростковому (максимальное накопление соединительной ткани в организме) составляет 319,91%, от подросткового к молодому – 20,81% [14].

Возраст обнаружения симптомов ДСТ и их выраженность тесно связаны между собой ($r=0,71$, $p<0,05$): чем раньше регистрируются признаки ДСТ, тем более выраженными с возрастом становятся ее проявления, приводя в некоторых случаях к ранней инвалидности. Большая выраженность проявлений в возрасте 45–74 года наблюдается при анифестировании признаков ДСТ в возрасте до 25 лет ($p<0,05$).

Частота выявления ДСТ у лиц среднего и пожилого возраста меньше по сравнению с подростками и молодыми лицами: 42,0% против 53,5% ($\chi^2=8,254$, $p=0,004$) [14, 15]. Однако, возникновение с возрастом новых клинических синдромов усугубляет клиническое течение ДСТ.

Физикальное обследование

Фенотипические проявления ДСТ делятся на группы в зависимости от вовлечения в диспластический процесс органов и систем. Перечисленные ниже отдельно взятые признаки не являются строго специфичными для ДСТ и нуждаются в клинической оценке и проведении уточняющего дифференциально-диагностического поиска:

- ❖ Костно-суставные изменения
- ❖ Изменения кожи и мышц
- ❖ Признаки ДСТ сердечно-сосудистой системы
- ❖ Признаки ДСТ органа зрения
- ❖ Признаки ДСТ бронхолегочной системы
- ❖ Признаки ДСТ верхних мочевых путей
- ❖ Признаки ДСТ ЖКТ
- ❖ Признаки ДСТ системы крови
- ❖ Признаки ДСТ нервной системы
- ❖ Психические расстройства и расстройства поведения

Важно помнить, что любой из перечисленных признаков может быть как изолированным дефектом развития соединительной ткани, который диагностирован на сегодняшний день (*locus minoris resistencia*), так и выступать проявлением системной патологии. Учитывая прогрессивность течения диспластических процессов до 35-летнего возраста, нельзя быть категоричным в заявлении о единичном проявлении ДСТ, особенно если это сочетается с нарушением дерматоглифических рисунков [5, 6].

Профессором В.М. Яковлевым и его учениками для верификации диагноза было предложено трактовать клинические проявления пациентов

как ДСТ при вовлечении в процесс не менее двух систем (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, бронхо-легочная, пищеварительная, нервная, органа зрения и т.д.) с использованием процедуры последовательного распознавания Вальда [1]. На основании данных о частоте встречаемости признаков ДСТ у подростков и диагностические коэффициенты и коэффициенты информативности для определения «диагностического вклада» каждого признака в диагноз, возможности «математического подкрепления» клинического диагноза и составление прогноза течения диспластического процесса у конкретного пациента (табл. 3, 4) [1, 4].

Процедура последовательного распознавания Вальда, адаптированная А.А. Генкиным и Е.В. Гублером для медицинских исследований, позволяет при суммировании диагностических коэффициентов и достижении диагностического порога +17 сделать заключение о наличии состояния «дисплазия соединительной ткани», при достижении диагностического порога +21-23 – прогнозировать благоприятное течение процесса, и при достижении порога более +23 – говорить о возможных осложнениях диспластических изменений, неблагоприятного прогноза по инвалидизации пациентов и продолжительности их жизни [1, 4].

В целом, фенотипические проявления ДСТ целесообразно рассматривать в контексте формирования соответствующих клинко-функциональных синдромов: расстройства вегетативной нервной системы, бронхолегочный синдром, синдром иммунологических нарушений, косметический синдром, тромбгеморрагический синдром, метаболическая кардиомиопатия, клапанный синдром, аритмический синдром, синдром синкопальных состояний, торако-диафрагмальный синдром, вертеброгенный синдром, синдром патологии стопы, синдром патологии органа зрения, астенический синдром, синдром торако-диафрагмального сердца, синдром хронической артериальной гипотензии, синдром артериальной гипертензии, сосудистый синдром, синдром патологии пищеварительной системы,

синдром патологии мочевого выделительной системы, синдром репродуктивных нарушений, синдром анемии, психические расстройства и расстройства поведения, синдром внезапной смерти, синдром ГМС, синдром остеопатии, синдром диспластической полиневропатии, синдром протрузии и релаксации тазового дна [4-6].

Лабораторная диагностика

Представленные методы лабораторной диагностики рекомендованы и зарегистрированы на территории Российской Федерации.

Класс I, уровень доказательности – С.

- Общий анализ крови (ОАК) и общий анализ мочи (ОАМ)
- Биохимический анализ крови (показатели белкового, жирового, углеводного обменов; содержание микро- и макронутриентов; показатели метаболизма соединительной ткани).

Класс IIa, уровень доказательности – С.

Предложены биохимические диагностические коэффициенты выявления ДСТ [19].

Данные показатели можно использовать для расчета прогноза течения диспластического процесса, как самостоятельного состояния, так и влияния нарушения обмена веществ на течение ассоциированной патологии [19, 20].

Наиболее важными показателями при распаде коллагена в тканях являются гидроксипролины (ГОП) – свободный и пептидосвязанный, содержание которых исследуют в условиях клинико-диагностических лабораторий. Наиболее доступна для практического применения биохимическая оценка уровня гидроксипролина биологических жидкостях: кровь, моча, желудочный сок, слюна и др. Уровень свободного ГОП служит маркером процессов деструкции коллагена; пептидосвязанный ГОП отражает как процессы распада, так и биосинтеза коллагена. Снижение концентрации свободного ГОП в крови в 2 раза и более следует рассматривать как показатель угнетения процесса распада коллагена в соединительной ткани.

Увеличение отношения концентрации пептидосвязанного ГОП к свободному свидетельствует о нарушении фибриллогенеза в поврежденных тканях.

Кроме того, маркерами процессов распада протеогликанов и состояния обмена как коллагена, так и гликопротеинов при ДСТ, могут служить гликозаминогликаны, а также фракции сиаловых кислот, фукозы, маннозы и, соответственно, их ферментов.

Согласно исследованиям, при ДСТ преобладает катаболизм коллагена. Наиболее перспективно исследовать метаболиты соединительной ткани крови, желудочного сока и слюны в качестве скрининг-диагностики, контроля терапии.

Инструментальная диагностика

Представленные методы инструментальной диагностики рекомендованы и зарегистрированы на территории Российской Федерации.

Класс I, уровень доказательности – С.

- ЭКГ;
- Эхокардиография (ЭхоКГ) (с обязательной оценкой показателей диастолической функции);
- УЗИ-абдоминальное;
- пульсоксиметрия;
- осмотр офтальмолога;
- Холтер-ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма [4-6].

Класс IIa, уровень доказательности – С.

- ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов: нижних конечностей,

Крупных сосудов висцеральных органов, экстра-и интракраниальных церебральных артерий;

- велоэргометрия (ВЭМ);
- коагулограмма, фактор Виллебранта, фибриноген, активированная агрегация тромбоцитов, гомоцистеин;
- стрессЭхоКГ;

- УЗДГ экстра- и интракраниальных сегментов церебральных артерий с функциональными пробами;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости;
- спирометрия и проба с бронхолитиком;
- бодиплетизмография;
- фибробронхоскопия (ФБС);
- фиброколоноскопия (ФКС);
- суточное мониторирование АД (СМАД);
- исследование предсердного натрий-уретического пептида;
- коронарография;
- молекулярно-генетическое исследование [4-6].

Лечение

Представленные методы лечения рекомендованы и зарегистрированы на территории Российской Федерации.

Класс I, уровень доказательности – C.

Основные принципы лечения пациентов с ДСТ:

1. ранняя диагностика;
2. преемственность ведения пациента:
 - акушер-гинеколог, – педиатр, подростковый врач – терапевт;
 - или акушер-гинеколог, – педиатр – врач общей врачебной практики – терапевт; или акушер-гинеколог – семейный врач;
3. координирующая роль лечащего врача;
4. сотрудничество пациента и врача;
5. активное участие пациента в процессе лечения;
6. непрерывность и регулярность выполнения рекомендаций;
7. индивидуальный подход в зависимости от выявленных клинических синдромов;
8. ориентированность на семью.

Основные направления лечения пациентов с ДСТ:

1. консультирование и обучение;
2. подбор адекватного режима дня и двигательной активности;
3. рациональная диетотерапия;
4. восстановительное лечение: лечебная физкультура, лечебный физиотерапия, психотерапия, метаболическая медикаментозная терапия;
5. лечение выявленных синдромов [3-6, 8-10].

Консервативное лечение

Цель консультирования и обучения – дать соответствующие знания, обучить необходимым навыкам и умениям, сформировать мотивацию к изменению нездоровых привычек и поддержать стремление пациента к выполнению рекомендаций и назначений врача. Консультирование и обучение пациентов может проходить как в режиме индивидуального собеседования, так и в рамках Школы пациентов.

- *Режим дня*
- *Характер двигательной активности.*
- *Диетотерапия.*

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение проводится по показаниям в рамках ведущего синдрома.

Список использованной литературы

1. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) Клинические рекомендации. Дисплазии соединительной ткани 2017 год.
2. Бакиров А.А. Организация медицинской помощи и лекарственного обеспечения больным несовершенным остеогенезом в Республике Башкортостан / А.А. Бакиров, Н.И. Романова, В.А. Малиевский // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 478–481.
3. Балыкова Л.А. Актуальные проблемы медицинского сопровождение детского спорта / Л.А. Балыкова, С.А. Ивянский, К.Н. Чигинева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 6–11.
4. Внезапная смерть при занятиях спортом у лиц молодого возраста / Ю.И. Пиголкин [и др.] // International Scientific Conference Scientific Discoveries. – 2016. – С. 264–270.
5. Галактионова М.Ю. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры / М.Ю. Галактионова, Д.А. Маисеенко // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 283–286.
6. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1.2 – С. 137–209.
7. Курсанов А.Г. Моделирование электромеханического сопряжения в миокарде в норме и при патологии: оценка роли механо–электрической обратной связи и межклеточного взаимодействия: диссертация на соискание ученой степени кандидата физико–математических наук : 03.01.02 / А.Г. Курсанов ; Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. – Москва, 2018. – 144 с.
8. Кьергаард А.В. Распространённость малых аномалий сердца у девочек–подростков, занимающихся сложнокоординационными видами физической деятельности / А.В. Кьергаард, Р.Б. Цаллагова // Вестник Академии Русского балета им. А.Я. Вагановой. – 2017. – № 1 (48). – С. 156–162.
9. Макаров Л.М. Спорт и внезапная смерть у детей / Л.М. Макаров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 40–46.

10. Меженская Н.В. Распространенность малой аномалии сердца как проявление дисфункции соединительной ткани у спортсменов–футболистов / Н.В. Меженская, С.И. Ступченко // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 35–36.
11. Место ложных сухожилий в левом желудочке в системе подходов к диагностике синдрома дисплазии соединительной ткани у детей / В.Э. Тимохина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 99–104.
12. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л.Н. Аббакумова [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 5–39.
13. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И. Мартынов [и др.] / Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 1–76.
14. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно–сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. / Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 399 с.
15. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Часть 2. Разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов / Т.И. Кадурина [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 239–263.
16. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков / Г.Ю. Калаева [и др.] / Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 373–379.
17. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / Иванова И.И. [и др.] // Экология человека. – 2016. – № 3. – С. 24–29.
18. Судебно–медицинская характеристика причин внезапной смерти у лиц молодого возраста / Ю.И. Пиголкин [и др.] // Судебно–медицинская экспертиза. – 2016. – Т. 5. – С. 4–9.
19. Тимохина В.Э. Особенности срочной и долговременной адаптации к физическим нагрузкам у атлетов с дисплазией соединительной ткани / В.Э. Тимохина // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: сборник материалов VII Международной

научно-практической конференции / Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет. – Челябинск, 2018. – С. 353–356.

20. Тимохина В.Э. Дисплазия соединительной ткани как потенциальный фактор риска электрической нестабильности миокарда у молодых атлетов / В.Э. Тимохина, К.Р. Мехдиева, Ф.А. Бляхман // Человек. Спорт. Медицина. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 125–132.

21. Тимохина В.Э. Дисплазия соединительной ткани у юных и молодых спортсменов: обзор литературы / В.Э. Тимохина, К.Р. Мехдиева, Ф.А. Бляхман // Человек. Спорт. Медицина. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 101–112.

22. Accuracy of the ECG for differential diagnosis between hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: comparison between the European Society of Cardiology (2010) and International (2017) criteria / A. Zorzi [et al.] // British Journal of Sports Medicine. – 2017. – Vol. 0. – P. 1–7.

23. Acute Response of Circulating Vascular Regulating MicroRNAs during and after High-Intensity and High-Volume Cycling in Children / Yv. Kilian [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2016. – Vol. 7. – P. 92–101.

24. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions / M. Castori [et al.] // American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics. – 2017. – Vol. 175C. – P. 148–157. 117

25. Coles W. Hypermobility in children / W. Coles, A. Copeman, K. Davies // Paediatrics and child health. – 2018. – Vol. 28, no. 2. – P. 50–56.

26. Connective tissue dysplasia in young hockey players: advantage or risk? / V.E. Timokhina [et al.] // Minerva Ortopedica e Traumatologica. – 2018. – Vol. 69, no. 3. – P. 26–30.

27. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders by genetic next-generation sequencing / M.K. Pope [et al.] // Genetic testing and molecular biomarkers. – 2019. – Vol. 23, no. 11. – P. 783–790.

28. Does sudden unexplained nocturnal death syndrome remain the autopsy-negative disorder: a gross, microscopic, and molecular autopsy investigation in Southern China / L. Zhang [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2016. – Vol. 91, no. 11. – P. 1503–1514.

29. Echocardiographic evaluation of cardiovascular system in adolescent athletes in view of physiological adaptation to physical training / M. Konopka [et al.] // Folia Cardiologica. – 2015. – Vol. 10, no. 4. – P. 233–241.

30. Effect of Sex and Sporting Discipline on LV Adaptation to Exercise / G. Finocchiaro [et al.] // Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular imaging. – 2017. – Vol. 10, no. 9. – P. 965–972.

31. Electrical and structural adaptations of the paediatric athlete's heart: a systematic review with metaanalysis / G. McClean [et al.] // British Journal of Sports Medicine. – 2018. – Vol. 52, no. 4. – P. 12–23.
32. End-diastolic force pre-activates cardiomyocytes and determines contractile force: role of titin and calcium / A. Najafi [et al.] // The Journal of Physiology. – 2019. – Vol. 597, no. 17. – P. 4521–4531.
33. Etiology of sudden death in sports. Insights from a United Kingdom regional registry / G. Finocchiaro [et al.] // Journal of American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67, no. 18. – P. 2108–2115.
34. Fibroblast-specific deletion of IL-1 receptor-1 reduces adverse cardiac remodeling following myocardial infarction / S.A. Bageghni [et al.] // JCI Insight. – 2019. – Vol. 4, no. 17. – P. 125074 1–14.
35. In-exercise vascular shear rate during acute continuous and interval exercise: impact on endothelial function and miR-21 / G.K. Lyall [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2019. – Vol. 127, no. 6. – P. 1754–1762.
36. Lack of joint hypermobility increases the risk of surgery in adolescent idiopathic scoliosis / G. Haller [et al.] // Journal of Pediatric Orthopaedics – Part B. – 2018. – Vol. 27, no. 2. – P. 152–158. 121
37. Long QT syndrome caveolin-3 mutations differentially modulate Kv 4 and Ca v 1.2 channels to contribute to action potential prolongation / L.J. Tyan [et al.] // The Journal of Physiology. – 2019. – Vol. 597, no. 6. – P. 1531–1551.
38. Mechano-chemo-transduction in cardiac myocytes / Leighton T. [et al.] // Journal of Physiology. – 2017. – Vol. 595, no. 12. – P. 3949–3958.
39. Mekhdieva K. Exercise testing of elite rowers: Comparison of methods and protocols / K. Mekhdieva, V. Timokhina, A. Zakharova // icSPORTS 2019 - Proceedings of the 7th International Conference on Sport Sciences Research and Technology Support, SciTePress. – 2019. – P. 97–102.
40. Modified method for determining the normal values of the aortic root diameter in the focus of aortic pathology in individuals with congenital connective tissue disorders / A.A. Semenkin [et al.] // Kardiologiy. – 2018. – Vol. 58. – P. 11–18. 122
41. Pelliccia A. The female side of the heart sex differences in athlete's heart / A. Pelliccia, P.E. Adami // Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular imaging. – 2017. – Vol. 10, no. 9. – P. 973–975.
42. Potassium currents in the heart: functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics / N. Chiamvimonvat [et al.] // The Journal of Physiology. – 2016. – Vol. 595, no. 7. – P. 2229–2252.

43. Protective role of false tendon in subjects with left bundle branch block: a virtual population study / M. Lange [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, no. 1. – P. 0146477 1–23.
44. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / A. Pelliccia [et al.] // European Heart Journal. –2018. – Vol. 0. – P. 1–18.
45. Sport, health and sudden death / J. Pineda [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 221. – P. 230–231.
46. The relationship between electrocardiographic data and mortality in children diagnosed with dilated cardiomyopathy / M. Türe [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2020. – Vol. 179, no. 4. – P. 555–559.
47. The slow force response to stretch: Controversy and contradictions / J.M. Dowrick [et al.] // Acta Physiologica. – 2019. – Vol. 226, no. 1. – P. 13250.
48. Training-induced right ventricular remodelling in pre-adolescent endurance athletes: The athlete's heart in children / F. D'Ascenzi [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 236. – P. 270–275.