

И.А. Костик, Т.И. Кадурина, М.Л. Чухловина

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия*

Актуальной проблемой современной медицины является высокая распространенность кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии, в развитии которой важное значение имеет дисплазия соединительной ткани. В связи с этим особое внимание уделяется диагностике соединительнотканной дисплазии и её неврологических проявлений, однако исследования, посвященные данной проблеме, немногочисленны и противоречивы [4].

Известно, что все заболевания, связанные с нарушением синтеза и распада соединительной ткани вследствие генетически измененного фибриллогенеза, обозначаются термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ). При этом выделяют дифференцированные и недифференцированные соединительнотканые дисплазии. Дифференцированные дисплазии соединительной ткани (ДДСТ) характеризуются определенным типом наследования, отчетливо выраженной клинической картиной, а в ряде случаев — установленными и хорошо изученными генетическими и биохимическими дефектами. К ним относятся несовершенный остеогенез, синдромы Эллерса—Данло, Марфана, Альпорта, буллезный эпидермолиз и др. Обнаружение признаков ДСТ, не соответствующих ни одному из дифференцированных заболеваний, свидетельствует о недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НеДСТ). Данная патология может иметь как наследственную, так и приобретенную природу. Часто у НеДСТ определяются признаки аутосомно-доминантного типа наследования. Приобретенные НеДСТ связаны с воздействием различных неблагоприятных факторов на плод в периоде его внутриутробного развития, что приводит к нарушению эмбриогенеза. Полиорганность

поражения обусловлена тем, что тератогенный герминационный период для многих органов и систем одинаков (7—12 недель), а соединительная ткань является неотъемлемым компонентом всех органов и систем. ДСТ характеризуются относительно частой встречаемостью, прогрессивностью течения, полиорганностью поражения, выраженным клиническим полиморфизмом, ранней инвалидизацией и даже смертью больных в молодом возрасте [2, 3]. Многофакторность и полиорганность заболевания при отсутствии четких критериев диагностики затрудняют выявление и постановку диагноза ДСТ. К настоящему времени выделено множество фенотипических признаков ДСТ и микроаномалий, таких как гипермобильность суставов, сколиоз, деформация грудной клетки и позвоночника, изменения со стороны зубов и т.д. У пациентов с ДСТ с помощью дополнительных методов обследования выявляются ПМК, расширение корня аорты, патология органов ЖКТ, аномалии строения желчного пузыря и т.д. Критерием патологии являются наличие не менее 5-6 клинико-инструментальных признаков соединительнотканной дисплазии разной выраженности, биохимические маркеры резорбции коллагена и межклеточного вещества соединительной ткани, семейный анамнез (табл. 1).

Одно из самых грозных проявлений ДСТ — это цереброваскулярная патология. Частота инсульта в детском возрасте колеблется от 2 до 13 на 100 тысяч детей в год [19]. В США его частота составляет 2-3 случая [18], во Франции — 13 на 100 тысяч [15]. Данные о соотношении ишемического и геморрагического инсульта также разнообразны. Одни исследователи указывают на примерно одинаковую частоту ишемий и геморрагий [10], другие — на явное преобладание

Клинические, инструментальные и лабораторные проявления ДСТ

Фенотипические проявления	Инструментальные признаки
Скелетные изменения астеническое телосложение долихостеномелия арахнодактилия килевидная и воронкообразная деформация грудной клетки ранний остеохондроз сколиозы, кифозы, лордозы плоскостопие	Вертеброгенные нарушения нестабильность шейного отдела позвоночника вертебробазилярная недостаточность аномалия краниовертебральной области аномалия развития тел позвонков синдром туннельного канала дуральная эктазия
Изменения кожи, сосудов истончение гиперэластичность келоидные рубцы симптом «папиросной бумаги» варикозное расширение вен нижних конечностей	Изменения сердечно-сосудистой системы анатомические изменения клапанов сердца дилатация фиброзных колец пролабирование створок клапанов дополнительные хорды в полости левого желудочка расширение аорты и легочной артерии множественные аневризмы мозговых и почечных сосудов
Изменения органа зрения плоская роговица голубые склеры мегалокорнеа	Изменения органа зрения миопия дислокация хрусталика отслойка сетчатки ангиопатия сетчатки
Лабораторные признаки увеличение уровня оксипролина и гликозаминогликанов в моче пирилинкса Д мочи С-концевого телопептида N-концевого телопептида остеокальцина активности щелочной фосфатазы уменьшение содержания Ca^{2+} генетический полиморфизм рецепторов витамина D	Бронхолегочная патология буллезная эмфизема поликистоз легких бронхоэктазы гипоплазия лёгких спонтанный пневмоторакс
	Патология почек нефроптоз обменная нефропатия
	Изменения желудочно-кишечного тракта недостаточность кардии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы аномалия развития желчного пузыря долихосигма
	Нарушение системы гемостаза нарушение агрегации тромбоцитов снижение активности фактора Виллебранда

ишемий (58—79:21) [8]. Средний возраст возникновения инсульта во многом зависит от этиологических факторов. Так, кардиогенные инсульты развиваются обычно до пятилетнего возраста. В большинстве исследований отмечено преобладание ишемического инсульта у мальчиков, соотношение числа мальчиков и девочек — 1,5: 1 [10].

Развитие инсульта может обусловить множество факторов: кардиальная патология (врожденная и приобретенная), аномалии сосудов головного мозга, васкулиты (инфекционные и неинфекционные), расслоение стенки сосудов (травматические и спонтанные), протромботические состояния (врожденные и приобретенные), болезни крови, почек и печени, синдром ДВС [6]. Для больных ДСТ наиболее характерны артериальная диссекция [17] и сосудистые аномалии. Характерным проявлением синдрома Эллерса—Данло IV типа являются аневризмы церебральных сосудов [14]. Виды церебральной

сосудистой патологии у детей с ДДСТ представлены в табл. 2.

Артериальная диссекция может возникать вследствие травмы и спонтанно [11]. В последние годы проведено немало исследований спонтанной артериальной диссекции у больных ДДСТ. Так, она является характерной для синдрома Эллерса—Данло II и III типов [9]. Многочисленные исследования выявили различные ультраструктурные изменения фибрилл коллагена у больных, перенесших артериальную диссекцию [20]. Последняя чаще диагностируется в каротидном бассейне, при этом экстракраниальная диссекция значительно чаще регистрируется после травмы, тогда как интракраниальная нередко возникает спонтанно. Анализ анамнестических данных показывает, что тяжесть травмы не коррелирует с частотой диссекции, травматическое воздействие может быть очень легким. Клинически диссекцию сосуда практически невозможно заподозрить, пока не развивается инсульт [12]. Обычно клинические

Таблица 2

Виды церебральной сосудистой патологии у детей с ДСТ

Нозологические формы	Клинические проявления
Синдром Эллерса—Данло	
I тип	Образование спонтанного каротидно-кавернозного соустья
II тип	Спонтанные артериальные кровоизлияния
III тип	Спонтанная артериальная диссекция
IV тип	Спонтанная перфорация крупных сосудов, спонтанные субарахноидальные кровоизлияния, интракраниальные аневризмы, спонтанные каротидно-кавернозные соустья, диссекция цервикальных сосудов
VII тип	Спонтанные артериальные кровоизлияния
Синдром Вильямса	Мультифокальные церебральные стенозы

симптомы неспецифичны, нередко больные жалуются на головную боль, лицевую боль, появляется синдром Горнера [16]. Для диагностики применяют МР-ангиографию. Отягчающим фактором является нарушение системы гемостаза, часто встречающееся у больных ДСТ. Описаны нарушения агрегации тромбоцитов и активности фактора Виллебранда. По данным ряда исследователей, диагноз инсульта устанавливается в среднем в течение 24 часов с момента клинических проявлений [10]. Однако, по данным других авторов, от появления первых симптомов до первого медицинского осмотра проходит около 28,5 часа, а до нейровизуализации (верификации диагноза) — 35,7. Установление диагноза в пределах «терапевтического окна» (3—6 часов) крайне редко, хотя члены семей, в которых у ребенка развился инсульт, обычно хорошо осведомлены о важности быстрого обращения к неврологу при аналогичной ситуации у взрослых [13]. Таким образом, настороженность врачей, своевременная диагностика и лечение в пределах «терапевтического окна» позволят улучшить прогноз инсульта пациентов данной группы.

Первые признаки поражения нервной системы при ДСТ могут быть замечены уже при рождении. По данным литературы, у пациентов этой группы в первый год жизни выявляются признаки задержки моторного развития. Они позже, чем их сверстники, начинают держать голову, переворачиваться, садиться и ходить; у большинства больных наблюдаются страбизм, мышечная гипотония, неустойчивость походки. Такие больные часто состоят на учете у невролога

по поводу различных заболеваний. Наиболее часто встречаются изменения со стороны позвоночника, проявляющиеся различными вертеброгенными синдромами, вегетативной дисфункцией, гемикранией, энурезом, дефектами речи, врожденными мальформациями сосудов головного мозга и другой сосудистой патологией. Туннельные синдромы у пациентов с ДСТ случаются достоверно чаще, чем в популяции и, как правило, возникают в ответ на неадекватную нагрузку (непривычное действие) или минимальную травму [1]. У значительного числа пациентов с ДСТ обнаруживается синдром вегетативной дисфункции. По одним данным, у большей части пациентов выявляется симпатикотония, по другим — ваготония [5]. Они часто жалуются на боли в области сердца, связанные с эмоциональными переживаниями, ощущение чувства «нехватки воздуха», «комка в горле», парестезии в дистальных отделах конечностей, дисфункцию желудочно-кишечного тракта. У пациентов с ДСТ отмечаются колебания АД, чаще в сторону гипотонии, которые сопровождаются общей слабостью, головными болями, ортостатическими проявлениями, головокружением [5]. Астенический синдром встречается у большинства пациентов с ДСТ, что связано с особенностями функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной систем организма. Подавляющее большинство пациентов с ДСТ отмечают снижение настроения, потерю ощущения удовольствия и интереса к деятельности, эмоциональную лабильность, депрессивность, повышенную тревожность. Следствием этого являются ограничение социальной активности, ухудшение качества жизни и значительное снижение социальной адаптации [7].

Пациенты с ДСТ представляют собой особую группу с сочетанным поражением различных органов и систем. Изменения со стороны нервной системы часто являются определяющими, влияющими не только на качество жизни и её прогноз, но и на продолжительность. В связи с этим показано проведение расширенного неврологического обследования пациентов с ДСТ, особенно при наличии отягщенного анамнеза цереброваскулярной патологией. В план

диспансеризации необходимо включить наблюдение невролога за пациентами с ДСТ. При диспансеризации особое внимание следует уделять выявлению ранних признаков патологии нервной системы у пациентов с ДСТ. Дальнейшее изучение изменений со стороны нервной системы у этих больных будет способствовать разработке стандартов диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский А.Г. // Consilium Medicum. — 2001. — Том 3. — №9. — С. 421—424.
 2. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). — СПб, 2000.
 3. Кадурина Т.И. Принципы клинической диагностики наследственных коллагенопатий. / Учебн. пособ. для врачей-слушателей. — СПб, 1999.
 4. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Калинина И.Ю. // Российский семейный врач.— 2004.— №2.— С.47—55.
 5. Ступин Р.В., Калмыкова А.С., Зурначева Э.Г. и др. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Том 5. — №1. — С. 552.
 6. Чучин М.Ю. // Инсульт. — 2004.— №11.— С. 27—38.
 7. Яковлев В.М., Готов А.В., Нечаева Г.И. // Тер. арх. — 1994. — №5. — С. 9—13.
 8. Albers G.W., Easton J.D., Sacco R.L., Teal P. // Chest. — 1998. — № 114. — P. 683—698.
 9. Brandt T., Hausser I., Orberk E. et al. // Ann Neurol. — 1998. — Vol. 44. — №2. — P. 281—285.
 10. Carvalho K.S., Garg B.P. // Neurol Clin. — 2002. — Vol. 20.—P. 1079—10100

11. Chaves C., Estol C., Esnaola M.M. et al. // Arch. Neurol. — 2002. — Vol. 59. — P. 977—981.
 12. Fullerton H.J., Johnston S.C., Smith W.S. // Neurology. — 2001. — Vol.57. — P. 1155—1160.
 13. Gabis L.V., Yangala R., Lenn N.J. // Pediatrics. — 2002. — Vol. 110. — P. 924—928.
 14. Gais D., Væth M., Tsiropoulos I. et al. // BMJ. — 2000. — 320(7228). — P. 141—146.
 15. Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B. et al. // J. Clin. Epidemiol. — 1995. — Vol. 48. — P. 1343—1348.
 16. Guillon B., Levy C., Bousser M.G. // J. Neurol Sci. — 1998. — Vol.153. — №2. — P. 146—158.
 17. Kirhman F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V. // J. Child Neurol. — 2000. — P. 15299—15307.
 18. Kittner S.J., Adams R.J. // Curr. Opin. Neurol.— 1996. — Vol. 9. — P. 53—56.
 19. Lynch J.K., Deborah G.H., de Veber G. // Pediatrics.— 2002. — Vol. 109. — P. 116—123.
 20. Sengoku R., Sato H., Honda H. et al. // Rinsho Shinkeigaku. — 2006. — Vol. 46. — № 2. — P. 140—143.

Поступила 12.12.07.

