

УДК 616.71-007.235-036.1-07(045)

ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Папшицкая Н.Ю., Субботина В.Г., Сушкова Н.В., Сулковская Л.С.

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: ekimova82@inbox.ru*

Дисплазии соединительной ткани – гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани (СТ) полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Причины и клинические проявления разнообразны. В основе развития наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Мутации этих генов приводят к развитию множества наследственных нарушений соединительной ткани, количество которых превысило 250. К ним относятся синдромы: Марфана, Элерса – Данло, несовершенного остеогенеза, гипермобильности суставов. Синдром несовершенного остеогенеза (НОГ) (синдром голубых склер) характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. В реальной врачебной практике терапевты, кардиологи сталкиваются с диспластическими синдромами и фенотипами: астенический, вертеброгенный, клапанный, торакодиафрагмальный, аритмический, сосудистый, бронхолегочный висцеральный, синдром гипермобильности суставов, синдром патологии органа зрения и стопы и др. В статье представлен клинический случай поздней диагностики НОГ в практике кардиолога, характеризующийся наличием множественных экстраскелетных симптомов, прежде всего со стороны органов кровообращения (первичный пролапс митрального клапана, отрыв хорд митрального клапана с недостаточностью IV степени, дефект межпредсердной перегородки), которые маскировали основной диагноз.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, голубые склеры, несовершенный остеогенез, клинический случай поздней диагностики ННСТ

OPTION OF THE FLOW OF INCOMPLETE OSTEOGENESIS. CASE OF PRACTICE

Papshitskaya N.Yu., Subbotina V.G., Sushkova N.V., Sulkovskaya L.S.

*Saratov State Medical University n.a. Razumovskiy Russian Ministry of Health,
Saratov, e-mail: yurijkuban@mail.ru*

Connective tissue dysplasia is a heterogeneous group of connective tissue (CT) diseases of a polygenic-multifactorial nature, united in phenotypes on the basis of a commonness of external and / or visceral traits. Causes and clinical manifestations are diverse. The development of hereditary disorders of connective tissue is based on mutations of genes responsible for the synthesis or decomposition of the components of the extracellular matrix of connective tissue. Mutations of these genes lead to the development of a multitude of hereditary connective tissue disorders, the number of which has exceeded 250. These include the syndromes: Marfan, Ehlers-Danlo, unsolved osteogenesis, hypermobility of the joints. The syndrome of imperfect osteogenesis (LAG) (blue sclera syndrome) is characterized by polymorphism of clinical manifestations. In real medical practice, therapists, cardiologists face dysplastic syndromes and phenotypes: asthenic, vertebrogenic, valve, thoracodiaphragmatic, arrhythmic, vascular, bronchopulmonary visceral, joint hypermobility syndrome, pathology of the organ of vision and foot, etc. The article presents a clinical case of late diagnosis of LAG in cardiologist practice, characterized by the presence of multiple extraskelatal symptoms primarily from the circulatory system (primary mitral valve prolapse, mitral valve chiasm with grade IV deficiency, atrial septal defect) that masked the underlying diagnosis.

Keywords: connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, blue sclera, imperfect osteogenesis, clinical case of late diagnosis of NSTT

Большинство наследственных и врождённых аномалий соединительной ткани связаны с её дисплазией. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – по формулировке Г.И. Нечаевой, В.М. Яковлева с соавт. (2008 г.) – это «нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем» [1, с. 22]. ДСТ морфологически характеризуется изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробла-

стов, в основе которых 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 [2, с. 6].

Данные о распространённости патологии весьма противоречивы, по результатам современных исследований, ДСТ определяется в зависимости от возраста у 13–80% населения [3, с. 5]. Различают две основные группы ДСТ: наследственную дифференцированную и приобретённую в процессе внутриутробного развития, недифференцированную. Наследственные (дифференцированные) нарушения соеди-

нительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса, ответственных за синтез или распад компонентов соединительной ткани, характеризуются установленным типом наследования, четко очерченной клинической картиной [2, с.3]. В настоящее время описано свыше 250 ННСТ, большинство из этих синдромов встречаются достаточно редко (синдром Марфана, Элерса – Данло, синдром несовершенного остеогенеза, гипербилемия суставов и др.) [2, с. 5].

В реальной врачебной практике терапевты, кардиологи чаще сталкиваются с диспластическими синдромами и фенотипами. «Сегодня под «недифференцированными (неклассифицируемыми) дисплазиями соединительной ткани» следует понимать нарушения структуры и функции соединительной ткани, по своим фенотипическим и клиническим проявлениям не укладывающиеся в уже известные моногенные НРСТ и иные диспластические синдромы и фенотипы» – Э.В. Земцовский (2008 г.) [4, с. 14]. Недифференцированная ДСТ характеризуется многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии.

Помимо этих групп выделяют малые аномалии развития (МАР) или стигмы дисэмбриогенеза. Единичные малые аномалии могут быть и у здоровых детей, не являющихся носителями заболевания, поэтому диагностически достоверным считается наличие как минимум шести стигм. МАР при определенных условиях могут приобретать самостоятельное клиническое значение, выступая фактором, предрасполагающим к развитию заболеваний [3, с. 10].

Все симптомы ДСТ можно условно разделить на внешние проявления – фенотипические и признаки поражения внутренних органов – висцеральные, а также на клинико-функциональные синдромы в зависимости от того, какие органы и системы вовлечены в патологический процесс. Согласно Российским рекомендациям [3, с. 9], выделяют костные, кожные, мышечные, суставные, глазные симптомы, изменения в сердечно-сосудистой, бронхолегочной системе, органах брюшной полости и малого таза.

Диспластические нарушения сердечно-сосудистой системы часто проявляются клапанным, аритмическим синдромами, ложными хордами левого желудочка, синдромом торако-диафрагмального сердца. Наиболее часто (в 70% случаев) встречается пролапс митрального клапана (ПМК). За-

болевание впервые было описано W. Osler (1880) как аускультативный феномен у людей молодого возраста, проявляющийся систолическим шумом и непостоянным систолическим щелчком. Проводившиеся в 1963–1966 гг. ангиографические обследования больных с апикальным поздним систолическим шумом показали, что причиной шума и систолического щелчка является провисание створок митрального клапана в полость левого предсердия во время систолы левого желудочка. Такое сочетание авторы обозначили аускультативно-электрокардиографическим синдромом. Термин «пролапс митрального клапана» (ПМК) был впервые введен J. Criley и соавт. в 1966 г. [5, с. 20]. Внедрение в клиническую практику эхокардиографии позволило расширить наши знания в этом вопросе, стали выделять первичный ПМК и вторичный, возникший на фоне других заболеваний, таких как кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, кальцификация митрального кольца, дисфункция сосочковых мышц, застойная сердечная недостаточность.

Первичный ПМК – наиболее распространенная патология клапанов сердца является наследственным нарушением соединительной ткани. Имеются данные о возможной роли дефицита магния, вирусной инфекции в развитии и прогрессировании ПМК [3, с. 14].

По данным эхокардиографического исследования (Эхо-КГ) определяют степень выраженности ПМК, толщину створок митрального клапана. Утолщение створки более 5 мм и понижение её эхогенности свидетельствует о миксоматозной дегенерации клапанов – органический ПМК, наличие её предопределяет возможные тяжелые осложнения ПМК, что и отражено в нашем клиническом случае. При функциональном ПМК Эхо-КГ критерии миксоматозной дегенерации отсутствуют.

Поскольку центральным патогенетическим звеном в развитии первичного ПМК считают дисплазию соединительной ткани, то у таких пациентов могут выявляться признаки поражения соединительной ткани не только со стороны сердца, но и со стороны других систем. В связи с этим пациент может обращаться к врачам разных специальностей, но единая системная патология даже не рассматривается. В качестве примера сложности диагностики представляем клинический случай

В течение 3 лет мы наблюдали пациентку Т.Т., 1957 года рождения, которая впервые, в 2009 году поступила в 11 отделение 2 ГКБ г. Саратова с жалобами на внезапно

возникшую одышку с затрудненным вдохом до степени удушья, сухой кашель, слабость, сердцебиение и перебои в работе сердца, давящие, сжимающие боли за грудиной при физической нагрузке, отеки ног.

Из анамнеза заболевания выяснено, что в течение 20 лет повышается артериальное давление с максимальными цифрами 200 и 120 мм рт. ст., при комфортном 120 и 70 мм рт. ст. Амбулаторно регулярно принимала антигипертензивные препараты с положительным эффектом. Артериальное давление было стабильным. В 1999 году перенесла инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии в виде левосторонней пирамидной недостаточности. В 2003 году перенесла повторный инфаркт головного мозга. С 2006 года стали беспокоить давящие, сжимающие боли за грудиной при физической нагрузке, сопровождающиеся одышкой с затрудненным вдохом при физической нагрузке. Амбулаторно регулярно получала антигипертензивную, антиишемическую, антиагрегантную терапию. С 2005 года стала отмечать перебои в работе сердца, сердцебиение, на ЭКГ была зафиксирована фибрилляция предсердий, вначале пароксизмальная форма, а с 2006 года – перешла в постоянную форму. Резкое ухудшение в 2009 году, когда после физической нагрузки усилилась одышка до степени удушья, появился сухой кашель, сердцебиение, слабость Бригадой скорой медицинской помощи госпитализирована в кардиологическое отделение.

В анамнезе жизни: с 6 лет частые переломы костей. Всего в течение жизни отмечает 20 переломов. При рентгенографическом исследовании костно-суставного аппарата и денситометрии выявляли остеопороз, периодически принимала препараты кальция с витамином Д, с 10 лет заметила снижение слуха – при обследовании выявлен отосклероз. Работала поваром в санатории, переломы связывала с тяжелым физическим трудом.

Объективно: состояние средней степени тяжести, ортопноэ, акроцианоз, кожа сухая, тургор её снижен, отеки голеней и стоп, повышенного питания, ИМТ 26,5 кг/м². Обратило на себя внимание ярко-голубое окрашивание склер, изменение цвета зубов, деформация костей, суставов стоп, рук, ключицы, вследствие их множественных переломов, снижение слуха. Границы сердца смещены влево на 1 см кнаружи от СКЛ в 5 межреберье. Тоны сердца приглушены, фибрилляция предсердий с ЧСС 67–83 в мин, пансистолический шум во всех точках аускультации с эпицентром в области верхушки сердца, зона проведе-

ния – подмышечная область. Над легкими дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, незвучные мелкопузырчатые хрипы. ЧДД 20 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Имеется келоидный рубец по срединной линии живота в результате резекции 2/3 желудка по поводу прободной язвы. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см по срединно-ключичной линии. Область почек без патологии. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул в норме. Диурез адекватный.

При рентгенографии грудной клетки выявлено увеличение камер сердца, дилатация левого предсердия и левого желудочка, венозный застой в легких, консолидированный перелом левой ключицы.

При Эхо-КГ-исследовании миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, дефект межпредсердной перегородки, множественные ложные хорды, отрыв хорд митрального клапана, митральная регургитация 4 степени.

При ультразвуковом исследовании почек выявлен нефроптоз справа.

Наличие голубых склер, тугоухости, множественных переломов в анамнезе позволило нам предположить наличие у больной наследственной патологии соединительной ткани. При выяснении родословной выявлено, что у отца больной имеются все те же симптомы: множественные переломы костей, голубые склеры, глухота. Сын больной так же страдает множественными переломами костей, снижением слуха, имеет голубые склеры. Ранее травматологи говорили о возможной наследственной природе заболевания, но диагноз ННСТ не ставился, в медико-генетическую консультацию не обращалась. Все вышеперечисленные симптомы: повышенная ломкость костей, понижение слуха, голубые склеры, поражение сердца (первичный миксоматозный ПМК, дефект межпредсердной перегородки, множественные ложные хорды), системный остеопороз, изменение цвета зубов, наличие сходных симптомов в семье – свидетельствует о таком редком наследственном заболевании, как несовершенный остеогенез. Тяжесть состояния больной была обусловлена возникновением и быстрым нарастанием митральной регургитации вследствие отрыва хорд митрального клапана.

Несовершенный остеогенез (лат. *osteogenesis imperfecta*) – редкое моногенное заболевание, относится к группе наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), характеризуется повышенной ломкостью костей, Этот синдром был впервые описан Van der Hoeve в 1916–1917 гг., включает триаду симптомов: голубые скле-

ры, повышенную ломкость костей, тугоухость, что также имеется у нашей больной. Синдром синих склер (синдром Лобштейна – Ван-дер-Хеве) относится к группе конституциональных аномалий соединительной ткани, обусловлен множественными генными дефектами. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой (71%) пенетрантностью. Встречается редко – 1 на 10000 [6, с. 110], 6–7 на 10 000 по всему миру [7, с. 69]. У нашей больной данная триада симптомов встречается, у ее отца и сына, что подтверждает генетический характер заболевания. В основе этой патологии лежат мутации генов, кодирующих синтез коллагена I типа, который является главным компонентом матрикса кости. Будучи генетическим нарушением несовершенный остеогенез является аутосомно-доминантным дефектом, в большинстве случаев переданным по наследству от родителей, однако возможна и индивидуальная спонтанная мутация [2, с. 18].

Согласно общепринятой классификации, предложенной Сайлленсом (D.O. Sillense, 1979), различают 4 генетических варианта заболевания, однако симптомы варьируют от человека к человеку, иногда эти варианты трудно разграничить. Характеристика типов НО [6, с. 116] 1-й тип – считается наиболее лёгкой формой заболевания, составляет около 50% случаев. Характерно наличие у ребёнка синих или аспидно-серых склер, ранней тугоухости, лёгкой степени хрупкости костей, слабости связочного аппарата суставов, пониженного мышечного тонуса, редких переломов костей. 2-й тип – перинатально-летальный – это самый тяжёлый вариант болезни. Большинство детей умирает на протяжении первого года жизни по причине дыхательной недостаточности или внутричерепного кровоизлияния, трудности с дыханием в связи с недоразвитыми лёгкими. 3-й тип – тяжёлые деформации костей, возможны проблемы с дыханием, невысокий рост, искривление позвоночника, иногда также бочковидная грудная клетка, слабость связочного аппарата суставов, слабый мускульный тонус в руках и ногах, обесцвечивание склер (глазных белков). Как правило, дети не способны к самообслуживанию 4-й тип – характеризуется широкой вариабельностью клинических симптомов, подобен 1 типу, но цвет склер не изменён. В настоящее время выделено 15 типов, VI–XIV типы наследуются по аутосомно-рецессивному типу [2, с. 16].

Самый постоянный и наиболее выраженный симптом этого синдрома – синеголубая окраска склер, встречается поч-

ти у всех больных (по данным Е. Фукса в 94,6% случаев) [8, с. 48]. Эта окраска обусловлена тем, что через истонченную и необычно прозрачную склеру просвечивает пигмент сосудистой оболочки, синеголубой цвет склеры обусловлен не только ее истончением, сколько повышением прозрачности вследствие изменения коллоидно-химических свойств ткани – «прозрачная склера» Синеголубая окраска склеры при этом синдроме выявляется уже при рождении; она более интенсивна, чем у здоровых новорожденных, и не исчезает к 5–6-му месяцу, как обычно. Размеры глаз, как правило, не изменены. При более подробном расспросе выяснено, что голубая окраска склер у больной с рождения. Вторым симптомом синдрома – ломкость костей данным Е. Fucks, наблюдается примерно у 56–65% больных [8, с. 48]. Этот симптом может появляться в разные сроки, вследствие множественных переломов, возникающих спонтанно или при небольшом усилии, а также вывихов и подвывихов остаются грубые обезображивающие деформации скелета, что также мы наблюдали при объективном осмотре больной. Причинами ломкости костей являются крайняя порозность кости, недостаток известковых соединений, эмбриональный характер костной ткани и другие проявления ее гипоплазии, что также выявлялось у нашей больной при рентгенологическом исследовании костей.

Третьим симптомом синдрома является прогрессирующее снижение слуха, являющееся следствием отосклероза, недоразвития и обызвествления лабиринта, что было выявлено у нашей больной с 10 лет. Тугоухость развивается примерно у 24–45% больных [8, с. 48].

Типичная триада при этом синдроме сочетается с разнообразными аномалиями соединительной ткани, из которых наиболее часто встречаются поражение сердца и сосудов, келоидные рубцы после повреждений или операций, изменения зубов, что и мы и выявили у больной.

В 2009 году больной выполнено протезирование митрального клапана механическим протезом и пластика межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения. После операции чувствовала себя удовлетворительно. Впоследствии регулярно госпитализировалась в кардиологическое отделение 2 ГКБ (период наблюдения до 2013 г.) для проведения планового обследования, лечения.

Данный случай демонстрирует трудности и позднюю диагностику наследственного заболевания соединительной ткани, относящегося к группе редких в клинике

внутренних болезней. Однако сегодня нам представляется, что растёт частота и выявляемость этих редких заболеваний, что обусловлено внедрением в клинику новых диагностических технологий. Нами ранее был описан случай особенности течения болезни Шульмана [9, с. 90], который также относится к категории редко встречающихся, трудно диагностируемых заболеваний склеродермической группы. Специалист, столкнувшись с забытыми или неизвестными ему понятиями, симптомами, может потерять достаточно много времени на выяснение, установление сущности заболевания. Цель данной публикации – привлечь внимание широкого круга врачей (кардиологов, терапевтов, ортопедов, неврологов, окулистов и др.) к наследственным нарушениям соединительной ткани, к значимости их клинической диагностики на ранних этапах развития.

Список литературы

1. 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.
2. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Проект Российских рекомендаций. Педиатрия. – 2014. – Т. 93/5 (Приложение 1). – 39 с.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр) ВНОК // Рос. кардиологический журнал. – 2012. – № 1 (99). – Прил. 1. – 32 с.
4. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции. / Э.В. Земцовский // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 8–14.
5. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 88 с.
6. Несовершенный остеогенез: патогенез, классификация, клиническая картина, лечение / В.В. Поворознюк, Е.Я. Гречанина, Н.И. Балацкая, В.М. Вайда // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 4. – С. 110–117.
7. Викторова И.А. Несовершенный остеогенез: полиморфизм клинических проявлений и тактика лечения / И.А. Викторова, Н.В. Кошну, Д.С. Иванова // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 2 (22). – С. 69–73.
8. Наследственные коллагенопатии и орган зрения (с акцентом на молекулярно-генетические основы болезней) / Р.И. Коровенков // Офтальмохирургия и терапия. – 2003. – № 1. – С. 46–63.
9. Особенности течения синдрома Шульмана. Клинический случай / Н.Ю. Папшицкая, В.Г. Субботина, Л.С. Сулковская, Н.В. Сушкова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 7–1. – С. 90–93.