

КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ ДИСПАЗИЙ У ДЕТЕЙ

Профессор Т.М. КЛИМЕНКО, О.Ю. КАРАПЕТЯН, Р.И. КЯРИМОВ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьковский городской клинический родильный дом с неонатальным стационаром*

Освещены современные взгляды на распространенность, клинические проявления, особенности биосинтеза коллагена и диагностику недифференцированных соединительнотканых дисплазий у детей.

Среди соединительнотканых дисплазий (СТД), которые представляют собой аномалию тканевой структуры отдельных видов коллагена или нарушение их соотношения, выделяют системные наследственные синдромы и заболевания соединительной ткани (СТ) с висцеральными проявлениями. К последним относят синдром СТД сердца, включающий пролапсы клапанов сердца, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсавы и аномально расположенные хорды (АРХ) [1].

В основе дифференцированных дефектов СТ лежит генный дефект с определенным типом наследования, причиной недифференцированных СТД принято считать мультифакториальные воздействия на плод в период его внутриутробного развития, способные вызвать дефект генетического аппарата [1].

Недифференцированные СТД могут проявляться диспластическими изменениями как в одном, так и в нескольких органах и системах. К изолированным СТД относят случаи выявления дефекта СТ, имеющего только одну четкую локализацию [2].

Наиболее частыми проявлениями диспластических кардиопатий являются пролапс митрального клапана (ПМК) и АРХ левого желудочка [3]. ПМК представляет собой провисание одной или обеих створок митрального клапана (МК) во время систолы в полость левого предсердия выше уровня митрального кольца (МК) и может вызывать регургитацию [4]. Аномальные хорды в отличие от истинных прикрепляются не к створкам клапанов, а к стенкам желудочков, представляют собой дериват внутреннего мышечного слоя примитивного сердца, возникшего в эмбриональном периоде при отшнуровке папиллярных мышц, и в основном (до 80%) располагаются в левом желудочке [5].

Несмотря на более чем 40-летний период изучения, СТД сердца вызывает интерес исследователей из-за довольно большой распространенности и тяжести осложнений [6]. Данные о распространенности ПМК в популяции неоднородны: составляя в среднем 4–5%, они варьируют в различных возрастных и расовых группах от 1,6 до 23,5% [2]. По данным отечественных исследователей, частота ПМК составляет 5–10%, 2,5–20,5% в популяции и до 30% среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [7].

У детей частота ПМК составляет в среднем 1,4% [8]; у практически здоровых детей — 4–14% [9], а при наличии сопутствующей патологии встречается значительно чаще. АРХ имеют меньшую распро-

страненность в популяции — 30–50% от всех случаев ПМК [9]. Среди новорожденных, которые перенесли ante- и интранатальную гипоксию, признаки диспластической кардиопатии имеют 10,2% [10]. При обследовании детей из экологически неблагоприятных зон аномалии хордально-клапанного аппарата отмечаются чаще — от 21,8 до 36–42% [11]. Соотношение полов остается при этом постоянным — М:Ж [2].

Из двух створок МК чаще пролабирует передняя — 44–77%, задняя — 22–23%. Пролапс обеих створок отмечается в 33% случаев [12]. АРХ в левом желудочке выявляются чаще, чем в правом, в соотношении приблизительно 4:1 [5].

Для объяснения причины ПМК выдвинуто несколько теорий: миокардиальная, ревматическая и клапанная. Большинство исследователей являются сторонниками «клапанной» теории, в соответствии с которой наличие генетически детерминированного дефекта клапана приводит к «слабости» СТ створок МК и их пролабиранию в полость левого предсердия [13]. В настоящее время этот ген не идентифицирован, но обнаружено, что ПМК имеет аутосомно-доминантный тип наследования [14, 15]. Кроме того, у больных с ПМК отмечена повышенная экспрессия антигена В35 системы HLA, что приводит к нарушению метаболизма коллагена вследствие низкого содержания внутритканевого магния. В связи с дефицитом магния фибробласты синтезируют неполноценный коллаген, что обуславливает функциональную неполноценность соединительной ткани не только сердца, но и других органов [16]. Предположение о нарушении строения коллагена подтверждается результатами патолого-анатомических исследований пролабирующих створок [17]. Кроме того, в миксоматозно измененных створках были обнаружены дополнительный коллаген III типа, а также неполноценность коллагена V типа [18]. В 38% случаев миксоматозная дегенерация распространяется на хордальный аппарат, при этом гистологические изменения в хордах аналогичны таковым в пролабирующих створках [18]. Миксоматозная дегенерация может захватывать также проводящую систему сердца и внутрисердечные нервные волокна. Таким образом, общность происхождения ПМК и АРХ достаточно аргументирована.

Биосинтез коллагена локализуется на рибосомах. Особенностью его является гидроксиглирование остатков пролина и лизина, уже встроенных в полипептидную цепь, гликозилирование оксипролина, образование перекрестных связей между молекулами коллагена

после их выхода за пределы синтезирующей их клетки [19]. В настоящее время известно 14 типов коллагена. Коллагены различных типов отличаются чередованием молекул пролина, глицина, лизина, а также существованием только коллагена гидроксильных форм лизина и пролина — оксипролина и оксипролина [20].

Биосинтез проколлагена, белка, из которого в последующем формируются коллагеновые волокна, осуществляют фибробласты. Этапы формирования коллагеновых волокон представлены таким образом: фибробласт (синтез полипептидной цепи, гидроксиглирование и гликозилирование, образование тройной спирали, секреция) → пучки проколлагена (гидролиз пептидных связей) → пучки тропоколлагена (сборка вблизи поверхности клетки-фибробласта) → коллагеновое волокно (образование поперечных сшивок) → зрелое коллагеновое волокно. Оксипролин ответственен за формирование стабильной при температуре тела человека тройной спирали коллагеновой молекулы, а остаток оксипролина участвует в образовании поперечных коллагеновых и эластиновых фибрилл [21].

Считается, что для оценки обмена коллагена следует изучать почечную экскрецию оксипролина. Последняя позволяет количественно оценить изменения обмена без определения роли ведущего процесса, так как содержание оксипролина в моче зависит и от скорости биосинтеза коллагена и от интенсивности процессов катаболизма [19]. Однако такие исследования не дают возможности изучить состояние коллагена определенного типа, поскольку метаболиты СТ не обладают типоспецифичностью. Полученные данные могут иметь значение для выявления детей с риском развития соединительнотканной патологии [19]. Определение пиридинолина — специфичного маркера деградации зрелых коллагеновых фибрилл СТ также малоинформативно [20]. С развитием иммуноферментных методов исследования появилась возможность определения типа патологически измененного коллагена [21]. Отношение *carboxyterminal propeptide of type I procollagen* и *carboxyterminal telopeptide of type I collagen* используется как индикатор баланса между синтезом и деградацией коллагена.

Гемодинамически значимый ПМК наблюдается у 1–2% населения [22]. ПМК влечет за собой нарушение нормального потока крови: повышается его турбулентность, повреждаются хорды, что способствует тромбообразованию, бактериальным осложнениям, митральной регургитации. Указанные изменения гемодинамики приводят к клинически значимым кардиоваскулярным нарушениям с остановкой сердца [23]. АРХ также изменяют поток крови, однако при этом имеет место несколько иной механизм — хорда на пути потока крови вызывает дополнительную его турбулентность, что, в свою очередь, повреждает эндокард, нормальные и аномальные хорды, способствуя, таким образом, бактериальным и тромбоэмболическим осложнениям. Кроме того, из результатов некоторых гистологических исследований следует, что внутри АРХ зачастую проходят дополнительные волокна Пуркинью, которые вызывают нарушение ритма сердца [24]. АРХ и ПМК в 20–60%

случаев не вызывают нарушения самочувствия больного. При обозначении субклинического или бессимптомного течения ПМК зарубежные авторы вводят термин «mitral valve prolapse syndrome» и подчеркивают, что ПМК-синдром наблюдается примерно у 2% пациентов с ПМК [25]. При проведении Фремингемского исследования среди лиц, у которых был выявлен ПМК, около 50% имели ярко выраженную клиническую картину, а у остальных клинические проявления были минимальными или отсутствовали вовсе [26]. Высказывается мнение, что отсутствие симптомов АРХ и ПМК свидетельствует о недостаточно внимательном обследовании больного.

При отсутствии у пациента жалоб на изменение самочувствия наиболее демонстративна аускультативная картина. При ПМК выслушиваются поздний систолический щелчок, мягкий или громкий голосистый шум либо дрожание, а при АРХ — систолический шум, занимающий от 1/2 до 2/3 систолы, мягкий или громкий [26, 27]. Физикальные данные позволяют выявить от 25 до 50% случаев ПМК [28].

Большинство авторов указывают на полиморфизм клинической картины у пациентов с ПМК и АРХ, 65–80% из которых отмечают боли в области сердца [12, 13]. Кардиалгии отличаются большим разнообразием: колющие, ноющие, сжимающие, давящие с локализацией за грудиной или в проекции верхушки сердца, нередко боли иррадируют в левое плечо и руку, что требует дифференцировки с кардиоспазмом, приступом стенокардии и др. Наиболее распространенное объяснение механизмов болевого синдрома заключается в том, что происходит локальная ишемия миокарда в результате натяжения папиллярных мышц, микротромбоэмболии, уменьшение продолжительности диастолы в результате увеличения ЧСС и синусовой тахикардии в ответ на физическую, а также эмоциональную нагрузку [29]. В результате укорочения диастолы кровоснабжение миокарда не может осуществляться в достаточном объеме и обеспечивать потребность сердечной мышцы в кислороде, так как субэндокардиальный ток крови происходит в течение всей диастолы, что обеспечивает наполнение коронарных артерий и питание сердечной мышцы.

Другой частой жалобой больных с ПМК и АРХ (15,6–31,5%) является одышка, обусловленная дисфункцией автономной нервной системы. При этом частота гипервентиляционного синдрома у больных с ПМК и АРХ составляет 21,1–74,3% [4]. Сердцебиение, перебои в работе сердца — третья по частоте жалоба, встречающаяся в 25,8–79,0% случаев [4]. Некоторые исследователи указывают на отсутствие связи между нарушением ритма сердца и ощущением сердцебиений и перебоев в работе сердца [29]. Единого мнения о механизмах развития нарушений ритма сердца при АРХ не существует [5].

Клинические проявления ПМК и АРХ у детей и подростков несколько иные: повышенная утомляемость, слабость, частые головные боли (около 80%), у 50% — боли в области сердца после физической нагрузки, у 3% — лабильность пульса и склонность к гипотонии, у 20% — чувство нехватки воздуха, у 1% —

обморочные состояния [11]. Клинические проявления ПМК и АРХ зависят от степени пролабирования, сочетания кардиальных дисплазий, возраста и пола ребенка. Малосимптомные формы СТД сердца при детальном обследовании ребенка выявляются редко — менее 5,5% [16].

Есть основание полагать, что увеличение числа случаев СТД, наблюдающееся в настоящее время, связано с патогенными воздействиями, имевшими место в онтогенезе, из-за ухудшения экологической обстановки, плохого питания, стрессов [2].

Условия внутриутробного развития плода определяются здоровьем матери и патологией беременности. Показана связь между поражениями сердечно-сосудистых систем матери и плода. Приведенные данные приобретают особую актуальность, если учесть, что частота сердечно-сосудистой патологии у детей и подростков имеет тенденцию к росту [6].

Среди фенотипических признаков у больных с ПМК и АРХ чаще выявляются воронкообразная деформация грудной клетки (43–62% случаев), сколиоз (до 21%), гипермобильность суставов в сочетании с ПМК и АРХ (46–52%), плоскостопие (около 20%) [1], астенический тип конституции, относительное удлинение верхних конечностей [12], миопия (3–65,5%) [1]. Из других фенотипических признаков СТД у больных с ПМК и АРХ чаще выявляются долихоцефалия, искривление носовой перегородки, гипертелоризм глаз, высокое и/или «готическое» небо, низко расположенные дисморфичные ушные раковины, искривленные мизинцы, сандалевидная щель на стопах, множество пигментных пятен на коже, грижи.

Дисплазия соединительной ткани может проявляться и изменениями в иммунной системе — повышением IgM, IgE, снижением функциональной активности макрофагально-моноцитарного звена иммунитета и хелперной активности Т-лимфоцитов. Иммунологические нарушения приводят к бактериальным и септическим осложнениям, снижают супрессорную активность Т-лимфоцитов у детей с ПМК и могут вызывать в отдельных случаях цепь аутоиммунных реакций, что, в свою очередь, может привести к формированию аутоиммунного процесса. Результаты экспериментальных исследований подтверждают участие иммунопатологических процессов в пораже-

нии проводящей системы сердца, что, по-видимому, и предопределяет возникновение аритмий при синдроме СТД.

Осложнения при кардиальных СТД отмечаются относительно редко, однако их тяжесть (синкопальные состояния, тромбоэмболические осложнения, инфекционный эндокардит, внезапная смерть) заставляет относиться к этой патологии с большим вниманием. Наиболее тяжелым осложнением ПМК и АРХ является синдром внезапной смерти, который наблюдается, по разным данным, от 1,9 случаев на 10000 больных до 1% больных с ПМК [16]. Синкопальные состояния обнаруживаются у 10,9% детей с ПМК II ст. [6]. В целом нарушения ритма обнаружены у 30% детей с диспластической кардиопатией: экстрасистолы — 15,4%; синдром преждевременного возбуждения желудочков — 20,2%; WPW-синдром — 10,5%; пароксизмальная тахикардия — 5,6%; симптом укороченного PQ — 9,5%. Инфекционный эндокардит наблюдается у 5% детей с ПМК, а тромбоэмболия сосудов головного мозга возникает у 0,3%, и причиной их является формирование микро- и макротромбов на миксоматозно измененных створках митрального клапана [16].

Таким образом, несмотря на длительную историю изучения синдрома СТД, до настоящего времени его клинический полиморфизм и кардиальные проявления у новорожденных остаются недостаточно изученными. Анализ литературы свидетельствует об изобилии нерешенных вопросов данной проблемы и ее большой актуальности. Это диктует необходимость изучения распространенности кардиальных проявлений СТД у новорожденных и значения перинатальных факторов, детерминирующих возникновение патологии. Практическую и научную значимость имеют выяснение биохимических детерминант синтеза/деградации коллагена, изучение особенностей клинико-инструментальных характеристик, патогенетической типизации и семиотики различных вариантов кардиальных СТД с акцентом на особенностях неонатальной адаптации. Разработка информативно-поисковой системы для диагностики, профилактики и прогнозирования кардиоваскулярных расстройств у новорожденных с недифференцированной СТД является одним из важных путей снижения детской заболеваемости и смертности.

Литература

1. Glesby M.J., Pyentz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of Connective Tissue. A phenotypic continuum // J. An. Med. Ass.— 1989.— Vol. 262.— P. 523–528.
2. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца.— СПб.: Политекс-Норд-Вест, 2000.— С. 52–66.
3. Майданник В.Г. ПМК у детей // ПАГ.— 1997.— № 1.— С. 27–29.
4. Сторожаков Г.И. Диагностика и клинические варианты течения митральных пороков сердца различной этиологии: Автореф. дис... д-ра мед. наук.— М., 1985.— 32 с.
5. Аномально расположенные хорды при проявлении синдрома дисплазии соединительной ткани / О.Б. Степура, О.Д. Остроумова, Л.С. Пак и др. // Кардиология.— 1997.— № 12 — С. 74–75.
6. Чурилина А.В. Пролапс митрального клапана як проблема сучасної дитячої кардіології // ПАГ.— 2000.— № 4.— С. 18–20.
7. Немцова В.Д. Клінічні та нейрогуморальні аспекти пролабування митрального клапана: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Харків, 2000.— 23 с.
8. Бочкова Д.Н., Разина Т.Ю., Соболев Ю.С. Распространенность пролапса митрального клапана среди населения Москвы // Кардиология.— 1983.— № 8.— С. 40–42.
9. Белоконов Н.А., Подзалесов В.П. Врожденные пороки сердца.— М.: Медицина, 1991.— 410 с.

10. *Волосовец А.П., Кривоустов С.П.* Актуальные вопросы профилактики осложнений у детей с пролапсом митрального клапана // Укр. мед. часопис.— 1999.— №3/11.— С. 53–55.
11. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у детей при воздействии атмосферных загрязнений / Л.В. Барков, О.М. Очередко, Н.К. Перевощикова, Л.П. Почуева // Гигиена и санитария.— 1996.— № 1.— С. 8–10.
12. Пролапс митрального клапана. Ч.1. Фенотипические особенности и клинические проявления / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова // Кардиология.— 1998.— № 1.— С. 72–74.
13. *Devereux R.B.* Mitral valve prolaps // J. Am. Med. Assoc.— 1994.— Vol. 49.— P. 192–198.
14. *Lee T.H.* By the way, doctor // Harvard Heart Letter.— 1998.— Vol. 8.— P. 8–14.
15. *Чурилина А.В.* Передумови до ускладнень при пролапсі митрального клапана у дітей // ПАГ.— 2000.— № 6.— С. 41–43.
16. *Spoedin B., Georgulis J.* // Rundschr. Schweiz. Med. Prax.— 1992.— Vol. 81.— P. 1420–1426.
17. *Child A.H.* Joint hypermobility syndrom: inherited disorder of collagen sintesis // J. Rheum.— 1986.— Vol. 13.— P. 239–246.
18. *Гречанина Е.Я., Песочина Э.А., Гречанина Ю.Б.* Наследственные заболевания соединительной ткани: Учеб. пособие для врачей.— Харьков, 1998.— 105 с.
19. *Прозоровская Н.Н.* Связь между распределением зрелого коллагена и уровнем естественной цитотоксичности у больных с очаговой склеродермией // Вопр. мед. химии.— 1991 — Т. 37, № 2.— С. 54–56.
20. *Прозоровская Н.Н., Глиняная С.В.* Влияние β-адреноблокаторов и витаминов на показатели экскреции оксипролина при некоторых наследственных болезнях // Вопр. мед. химии.— 1988.— Т. 34, вып. 5.— С. 99–101.
21. *Насонов Е.Л.* Современные иммунологические концепции в кардиологии // Терап. архив.— 1996.— № 2.— С. 40–43.
22. Decision trees based on automatic learning and treir use in cardiology / P. Kokol, V. Merlik, J. Zavrsnik // J. Med. Syst.— 1994.— Vol. 18(4)— P. 201–206.
23. *Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д.* Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролапсом атриовентрикулярных клапанов и аномально расположенными хордами // Терап. архив.— 1996.— № 2.— С. 40–42.
24. *Bouknight D.P., O'Rourke R.A.* Curret Management of MVP // Am. Family Physician.— 2000.— Vol. 61.— P. 3343–3348.
25. *Hines S.E., Freed L.A.* Update on mitral valve prolapse // Patient Care.— 2000.— Vol. 134.— P. 3–8.
26. *Nishimura R.A., Kidd K.R.* Mitral valve prolapse: implications foe the primary care physican // Am. Family Physician.— 2000.— Vol. 61.— P. 3238–3243.
27. Особенности клинической картины у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана и аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, Н.Л. Ролик и др. // Клин. мед.— 1996.— № 2.— С. 16–18.
28. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic, classification and pathogenesis of symptoms / H. Boudoulas, A. Kolibach, P. Baker et al. // Am. Heart J.— 1989.— Vol. 118.— P. 796–801.
29. *Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д.* Возможные механизмы регургитации у пациентов с идиопатическим пролапсом атриовентрикулярных клапанов // Кардиология.— 1995.— № 9.— С. 56–58.

Поступила 01.11.2005

CARDIAC MANIFESTATIONS OF NON-DIFFERENTIATED CONNECTIVE-TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN

T.M. Klimenko, O.Yu. Karapetian, R.I. Kiarimov

Summary

Modern ideas about the epidemiology, clinical manifestations, collagen biosynthesis peculiarities, and diagnosis of non-differentiated connective-tissue dysplasia in children are featured.