

Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма

Абдукадилова Н.Б.¹, Раббимова Д.Т.¹, Хаятова З.Б.²

¹Самаркандский государственный медицинский институт (Республика Узбекистан)

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAS IN PATHOLOGY OF VARIOUS BODY SYSTEMS

Abdukadirova N.B.¹, Rabbimova D.T.¹, Khayatova Z.B.²

¹Samarkand State Medical Institute (The Republic of Uzbekistan)

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В литературном обзоре рассмотрены дисплазии соединительной ткани и их роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной и других систем организма. Представлены этиологические и морфологические аспекты развития этой патологии, классификация, а также клинические особенности течения некоторых заболеваний на фоне дисплазий соединительной ткани как у взрослых, так и у детей.

Ключевые слова: соединительная ткань, бронхиальная астма, дисплазия соединительной ткани, малые аномалии развития, нарушение ритма сердца, интерстициальный нефрит.

ABSTRACT

The literature review considers connective tissue dysplasias and their role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular, respiratory, immune and other systems of the body. The etiological and morphological aspects of this pathology, classification, as well as clinical features of the course of some diseases associated with connective tissue dysplasia in both adults and children are presented.

Keywords: connective tissue, bronchial asthma, connective tissue dysplasia, minor developmental anomalies, cardiac arrhythmia, interstitial nephritis.

Соединительная ткань играет особую роль в организме человека. Составляя около 50 % всей массы тела, она образует опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожу); совместно с кровью и лимфой формирует внутреннюю среду организма; участвует в регуляции метаболических и трофических процессов; взаимодействует с фагоцитарной и иммунной системами; участвует в обеспечении иммунного и структурного гомеостаза [1–3].

Источником развития соединительной ткани является мезенхима, из которой формируют-

Connective tissue plays a special role in the human body. Making up about 50% of the total body weight, it forms a supporting frame (skeleton) and external integuments (skin); together with blood and lymph forms the internal environment of the body; participates in the regulation of metabolic and trophic processes; interacts with the phagocytic and immune systems; participates in the maintenance of immune and structural homeostasis [1–3].

The source of connective tissue development is mesenchyme from which outwardly so dissimilar tis-

Поступила 02.04.2020
Принята 21.05.2020

*Автор, ответственный за переписку

Абдукадилова Наргиза Батырбековна: Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18, Республика Узбекистан.
E-mail: nagijon@mail.ru

Received 02.04.2020
Accepted 21.05.2020

*Corresponding author

Abdukadirova Nargiza Batyrbekovna: Samarkand State Medical Institute, 18, Amir Temur str., Samarkand city, the Republic of Uzbekistan.
E-mail: nagijon@mail.ru

ся внешне столь не похожие друг на друга ткани: кожа и кости, жировая ткань, кровь и лимфа, гладкие мышцы и хрящи [1, 3].

Клеточные элементы соединительной ткани представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератобластами), макрофагами (гистиоцитами) и тучными клетками (лаброцитами). В функции фибробластов входят: продукция белково-углеводных комплексов основного вещества (протеогликанов и гликопротеинов); образование коллагеновых, ретикулярных и эластиновых волокон; регуляция метаболизма и структурной стабильности этих элементов, в том числе их катаболизма; организация своего «микроокружения» и эпителиально-мезенхимального взаимодействия. В комплексе с волокнистыми компонентами фибробласты определяют архитектуру соединительной ткани [3, 4].

Экстрацеллюлярный матрикс представлен волокнами 3 типов: коллагеновыми, ретикулярными и эластиновыми, являющимися основными структурными элементами соединительной ткани, как волокнистой, так и со специальными свойствами. Волокнистая соединительная ткань по степени развития волокон в межклеточном пространстве может быть рыхлой или плотной, оформленной или нет. При этом рыхлая, неоформленная соединительная ткань образует строму всех органов и систем, а плотная оформленная волокнистая, обладающая значительной прочностью, составляет связки, сухожилия, фасции органов, фиброзные мембраны. В образовании кожи (дермы), надкостницы и надхрящницы участвует плотная неоформленная соединительная ткань, также отличающаяся прочностью. Соединительная ткань со специальными свойствами может быть слизистой, жировой и ретикулярной и составляет основу синовиальных и слизистых оболочек, дентина, эмали, пульпы зубов, склер, стекловидного тела, базальной мембраны сосудов и эпителия, системы нейроглии [3, 5].

Известно 14 типов коллагена, которые отличаются друг от друга по составу, преимущественному расположению в органах и тканях и источнику формирования. Молекула коллагена состоит из полипептидных α -цепей. Каждая α -цепь содержит в среднем около 1000 аминокислотных остатков. Сложное строение коллагена определяется чередованием молекул пролина, глицина, лизина, а также свойственных коллагену их гидроксильных форм — оксипролина и оксипролина. Соотношение между содержанием коллагена разных типов в организме в целом и в отдельных его органах

сues are formed: skin and bones, adipose tissue, blood and lymph, smooth muscles and cartilages [1, 3].

The cellular elements of the connective tissue are represented by fibroblasts and their varieties (osteoblasts, chondrocytes, odontoblasts, keratoblasts), macrophages (histiocytes) and mast cells (labrocytes). The functions of fibroblasts include: production of protein-carbohydrate complexes of the ground substance (proteoglycans and glycoproteins); formation of collagen, reticular and elastin fibers; regulation of metabolism and structural stability of these elements, including their catabolism; organization of its “microenvironment” and epithelial-mesenchymal interaction. In combination with fibrous components, fibroblasts determine the connective tissue architectonics [3, 4].

The extracellular matrix is represented by 3 types of fibers: collagen, reticular and elastin which are the main structural elements of connective tissue, both fibrous and with special properties, or specialized. Fibrous connective tissue according to the degree of development of fibers in the intercellular space can be loose or dense, regular or irregular. At the same time, the loose, irregular connective tissue forms the stroma of all organs and systems, and the dense, regular fibrous tissue which has significant strength makes up ligaments, tendons, fasciae of organs, and fibrous membranes. In the formation of skin (dermis), periosteum and perichondrium, the dense irregular connective tissue, also distinguished by its strength, is involved. Connective tissue with special properties can be mucous, adipose and reticular, and forms the basis of synovial and mucous membranes, dentin, enamel, dental pulp, sclera, vitreous, basement membrane of blood vessels and epithelium, neuroglia [3, 5].

There are 14 types of collagen which differ from each other in composition, predominant location in organs and tissues and the source of formation. Collagen molecule consists of polypeptide α -chains. Each α -chain contains about 1000 amino acid residues on average. The complex structure of collagen is determined by alternation of proline, glycine, lysine molecules, as well as their hydroxyl forms characteristic of collagen — oxylysine and oxyproline. The proportion of different collagen types in the body as a whole and individual organs, and systems of organs changes throughout life and provides many physiological processes [5, 6].

The space between the fibers is filled with complexes of polysaccharides — glycosaminoglycans and their compounds with proteins — proteoglycans and glycoproteins. Proteoglycans provide the trophic function of connective tissue: transport of water,

и системах меняется в течение жизни и обеспечивает многие физиологические процессы [5, 6].

Пространство между волокнами заполнено комплексами полисахаридов — гликозоаминогликанами и их соединениями с белками — протеогликанами и гликопротеинами. Протеогликаны обеспечивают трофическую функцию соединительной ткани: транспорт воды, солей, аминокислот и липидов, особенно в бессосудистых брадитрофных участках, стенках сосудов, клапанов сердца, хрящах, роговице и др. [3–5].

Соединительная ткань выполняет как минимум 5 важных функций: биомеханическую (опорно-каркасную), трофическую (метаболическую), барьерную (защитную), пластическую (репаративную) и морфогенетическую (образование структуры). Осуществление функций соединительной ткани связано со всеми ее клеточными и внеклеточными компонентами, хотя доля участия и роль этих компонентов в реализации каждой функции неравнозначны [1, 3, 5].

Дисплазия соединительной ткани — это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных дефектов висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [2].

Впервые дисплазия соединительной ткани была описана в 1682 г. Van Meekeren, а затем А.Н. Черногубовым (1891), А. Marfan (1896), Е. Ehlers (1901), F. Danlos (1908) [1]. Дальнейшее изучение позволило установить наследственный характер ряда синдромов, в основе которых лежит генный дефект синтеза коллагена и определенный (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный) тип наследования [3, 7–11]. Однако в подавляющем большинстве случаев набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани. В связи с этим наследственные заболевания соединительной ткани разделяют на дифференцированные и недифференцированные [1].

Дифференцированные дисплазии соединительной ткани характеризуются определенным типом наследования, отчетливой клинической картиной, а в ряде случаев — установленными и хорошо изученными генными или биохимическими дефектами. Наиболее типичные представители этой группы — синдромы Марфана и Элерса — Данлоса, несовершенный остеогенез, синдром вялой кожи и др. По данным раз-

salts, amino acids, and lipids, especially in avascular braditrophic areas, vascular walls, heart valves, cartilages, cornea etc. [3–5].

The connective tissue performs at least 5 important functions: biomechanical (support-frame), trophic (metabolic), barrier (protective), plastic (reparative) and morphogenetic (structure formation). The implementation of the connective tissue functions is associated with all its cellular and extracellular components, although the participation rate and role of these components in implementation of each function are unequal [1, 3, 5].

Connective tissue dysplasia is a disorder in the development of connective tissue in the embryonic and postnatal periods due to genetically altered fibrillogenesis of the extracellular matrix leading to a disturbance of homeostasis at the tissue, organ and organism levels in the form of various morpho-functional defects of visceral and locomotor organs with a proгредиент course [2].

Dysplasia of connective tissue was first described in 1682 by Van Meekeren, and then by A.N. Chernogubov (1891), A. Marfan (1896), E. Ehlers (1901), F. Danlos (1908) [1]. Further study made it possible to establish the hereditary nature of some syndromes which are based on a gene defect in collagen synthesis and a certain (autosomal dominant or autosomal recessive) mode of inheritance [3, 7–11]. However, in the overwhelming majority of cases, the set of phenotypic features does not fit into any of the known syndromes of connective tissue pathology. In this regard, hereditary connective tissue diseases are divided into differentiated and undifferentiated [1].

Differentiated connective tissue dysplasias are characterized by a certain mode of inheritance, a distinct clinical picture, and in some cases established and well-studied genetic or biochemical defects. The most typical representatives of this group are Marfan's and Ehlers-Danlos syndromes, osteogenesis imperfecta, flaccid skin syndrome etc. According to various authors, the population frequency of Marfan's syndrome ranges from 1.72–4 per 100 000 to 1 per 15 000 newborns [1, 3, 8]; the frequency of Ehlers-Danlos syndrome ranges from 1 in 100 000 [8] to 1 in 5 000 newborns [1].

Undifferentiated connective tissue dysplasias are diagnosed when a patient has a set of phenotypic signs that does not fit into any of the differentiated syndromes. The cause of the disease is considered multifactorial exposure of the fetus during fetal life which can cause defects in the genetic apparatus [1, 2].

The severity of genetically determined defects in ontogenesis depends on the penetrance and expres-

ных авторов популяционная частота синдрома Марфана составляет от 1.72–4 на 100 000 до 1 на 15 000 родившихся [1, 3, 8]; частота синдрома Элерса — Данлоса колеблется от 1 на 100 000 [8] до 1 на 5000 новорожденных [1].

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани диагностируются в тех случаях, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из дифференцированных синдромов. Причиной заболевания считаются мультифакториальные воздействия на плод в период внутриутробного развития, способные вызывать дефекты генетического аппарата [1, 2].

Степень выраженности генетически детерминированных дефектов онтогенеза зависит от пенетрантности и экспрессивности соответствующих генов, а врожденных нарушений — от силы и сроков мутагенного воздействия. Поэтому локализация диспластических изменений соединительной ткани может быть ограничена как одной системой, так и сочетать значительное их число. В связи с этим выделяют следующие варианты дисплазий:

1) истинно малые (наличие 3 и более внешних фенотипических признаков и/или малых аномалий развития без видимых и клинически значимых изменений соединительнотканного каркаса внутренних органов);

2) изолированные, локализованные в одном органе;

3) собственно синдром соединительнотканной дисплазии [1].

Распространенности внешних фенотипических признаков синдрома, их информативности и связи с изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов посвящены работы ряда авторов [1, 12]. В 1989 г. M.J. Glesby и R.E. Pyeritz предложили специальную карту для выявления так называемого смешанного фенотипа, в которой описывались 16 известных фенотипических признаков. Однако карта предназначалась только для диагностики пролапса митрального клапана и расширения крупных сосудов [13]. В последующем модифицированные карты были предложены Р.Г. Огановым и соавт., А.И. Мартыновым и соавт. [12]. Полный перечень фенотипических признаков синдрома соединительнотканной дисплазии и микроаномалий развития включает более 100 наименований [11].

Внешние фенотипические признаки этого синдрома можно разделить на 3 группы:

1) конституциональные особенности — астеническая конституция с преобладанием продолль-

сivity of corresponding genes, and congenital disorders — on the strength and timing of mutagenic effects. Therefore, the localization of dysplastic changes in connective tissue can be limited to either one system or a combination of significant number of them. In this regard, the following variants of dysplasia are distinguished:

1) minor (the presence of 3 or more external phenotypic signs and/or small developmental anomalies without visible and clinically significant changes in the connective tissue frame of internal organs);

2) isolated, localized in one organ;

3) connective tissue dysplasia syndrome [1].

The prevalence of external phenotypic signs of the syndrome, their informative value and association with changes in the connective tissue frame of internal organs are discussed by some authors [1, 12]. In 1989 M.J. Glesby and R.E. Pyeritz proposed a special map for identifying the so-called mixed phenotype which described 16 known phenotypic traits. However, the map was intended only for the diagnosis of mitral valve prolapse and large vessel distension [13]. Subsequently, modified maps were proposed by R.G. Oganov et al., A.I. Martynov et al. [12]. The complete list of phenotypic signs of connective tissue dysplasia syndrome and developmental microanomalies includes more than 100 items [11].

External phenotypic signs of this syndrome can be divided into 3 groups:

1) constitutional signs — of asthenic type with a predominance of longitudinal body dimensions over transverse and underweight;

2) actual signs of syndrome — malformations of the facial part of the skull and skeleton, axial skeleton and limbs, including kyphoscoliosis, pectus carinatum (pigeon chest) and pectus excavatum (funnel chest), flat feet and other changes in the feet, joint hypermobility, joint hyperextensibility etc.;

3) minor malformations which by themselves, as a rule, do not have clinical significance, but appear for stigmas of dysembryogenesis [1, 11].

A close relationship was established between the number of external stigmas, the severity of the skin dysplastic manifestations and musculoskeletal system and changes in the connective tissue frame of internal organs — internal phenotypic signs of this syndrome. The identification of 3 or more external phenotypic signs suggests the presence of deviations in the structure and function of the central and autonomic nervous systems, as well as internal organs [1, 12].

The syndrome of heart connective tissue dysplasia unites a large group of anomalies of the heart frame and deserves special attention due to its high prevalence, the importance of clinical and func-

ных размеров тела над поперечным и дефицитом массы тела;

2) собственно признаки синдрома — аномалии развития лицевой части черепа и скелета, осевого скелета и конечностей, включая кифосколиоз, килевидную или воронкообразную деформацию грудной клетки, плоскостопие и другие изменения стоп, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость суставов и т.д.;

3) малые аномалии развития, которые сами по себе, как правило, не имеют клинического значения, а выступают в роли стигм дисэмбриогенеза [1, 11].

Установлена тесная взаимосвязь между количеством внешних стигм, степенью выраженности диспластических проявлений со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов — внутренние фенотипические признаки этого синдрома. Выявление 3 и более внешних фенотипических признаков дает основание предполагать наличие отклонений структуры и функции центральной и вегетативной нервной систем, а также внутренних органов [1, 12].

Синдром соединительнотканной дисплазии сердца объединяет многочисленную группу аномалий каркаса сердца и заслуживает особого внимания ввиду его большой распространенности, значимости клинико-функциональных проявлений и тяжести осложнений [12, 14]. Развитие представлений об этих аномалиях стало возможным благодаря внедрению в практику эхокардиографического исследования. Однако лишь в 1987 г. в классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов были включены соединительнотканная дисплазия сердца двух этиологических классов. К первому классу отнесены дифференцированные аномалии; ко второму — «изолированные»: изолированный и комбинированный клапанный пролапс, аортальная регургитация, выбухание аортального кольца, аневризма легочной артерии [15, 16].

Исследование причин нарушений гемодинамики позволило выявить связь с конституциональными особенностями пациентов с дисплазией соединительной ткани, в частности, с выраженностью деформаций грудной клетки, позвоночника, положением органов в грудной клетке [17, 18].

Выделяют 3 варианта диспластически измененного сердца:

1) астенический вариант (торакодиафрагмальное сердце) свойственен пациентам с астеническим типом и деформацией грудной клетки I степени с синдромом прямой спины. Типичны не-

циональные проявления и тяжесть осложнений [12, 14]. The development of ideas about these anomalies became possible thanks to the introduction of echocardiographic examination into practice. However, only in 1987, the heart connective tissue dysplasias of two etiological classes were included in the New York Heart Association Classification. The first class includes differentiated anomalies; the second — isolated: isolated and combined valvular prolapse, aortic regurgitation, bulging of the aortic ring, pulmonary artery aneurysm [15, 16].

The study of the causes of hemodynamic disturbances made it possible to reveal an association of patients' body type characteristics with connective tissue dysplasia, in particular, with the severity of chest and spine distortions, and position of organs in the chest [17, 18].

There are 3 variants of the dysplastic heart:

1) asthenic variant (thoracodiaphragmatic heart) is characteristic of patients with asthenic type and degree I of chest distortion with straight back syndrome. Typical are the small dimensions of the heart cavities while maintaining the mass of the myocardium; changes in biomechanics are manifested in an increase in systole and a decrease in diastole, which is accompanied by a decrease in stroke volume;

2) the constrictive variant is observed in patients with severe distortion of the chest and spine. The heart is either reduced in size and compressed, or rotated with twisting of the main vascular trunks. The contractile function of the myocardium is reduced, especially of the right ventricle;

3) pseudo-diastolic variant occurs in patients with pronounced keel chest distortion and dilatation of the aortic root. Structural changes are accompanied by an increase in the size of the left ventricle which at this moment acquires a spherical shape [17, 18].

The state of the cardiovascular system in connective tissue dysplasia seems to be the most investigated. Recent studies indicate significant changes in other organs and systems, but they have not yet been sufficiently studied.

Genetically determined connective tissue insufficiency can be accompanied by **dysfunction of the bronchopulmonary system**, one of the manifestations of which is tracheobronchial dyskinesia — luminal occlusion of the trachea and bronchi during expiration due to prolapse of their walls. The mechanism of its development is due to the fact that in the bronchi of large and medium caliber there is a powerful connective tissue framework the elasticity of which decreases due to the primary weakness of the connective tissue. Morphological changes lead to

большие размеры полостей сердца с сохранением массы миокарда; изменения биомеханики проявляются в усилении систолического сокращения и уменьшении диастолического расслабления, что сопровождается снижением ударного объема;

2) констриктивный вариант наблюдается у пациентов с выраженной деформацией грудной клетки и позвоночника. Сердце либо уменьшено и сдавлено, либо ротировано с перекручиванием основных сосудистых стволов. Сократительная функция миокарда снижена, особенно правого желудочка;

3) псевдодиастолический вариант имеет место у пациентов с выраженной килевидной деформацией грудной клетки и дилатацией корня аорты. Структурные изменения сопровождаются увеличением размеров левого желудочка, приобретающего в этот момент шарообразную форму [17, 18].

Состояние сердечно-сосудистой системы при соединительнотканной дисплазии представляется наиболее изученным. Исследования последних лет свидетельствуют о существенных изменениях и в других органах и системах, однако они еще недостаточно изучены.

Генетически детерминированная недостаточность соединительной ткани может сопровождаться **дисфункцией бронхолегочной системы**, одним из проявлений которой является трахеобронхиальная дискинезия — сужение просвета трахеи и бронхов во время выдоха вследствие пролабирования их стенок. Механизм ее развития обусловлен тем, что в бронхах крупного и среднего калибра имеется мощный соединительнотканый каркас, упругость которого снижается за счет первичной «слабости» соединительной ткани. Морфологические изменения приводят к нарушению функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластическими, в результате чего формируются трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, бронхоэктазии, в ряде случаев с развитием идиопатического спонтанного пневмоторакса.

У детей с дисплазией соединительной ткани часто выявляется бронхолегочная патология [19, 20]. Так, по нашим данным, этот синдром при бронхиальной астме отмечается в 66.7 % случаев, что значительно превышает данные популяционных исследований (9.8–34.3 %) и подтверждает его роль в развитии бронхообструкции [18, 21].

Из клинических особенностей течения бронхиальной астмы у этого контингента детей отмечаются: вегетативная окраска приступа; при легкой бронхиальной астме — «немой» вариант

disturbance in the musculo-cartilaginous framework of the tracheobronchial tree and alveolar tissue, making them highly elastic, resulting in tracheobronchomegaly, tracheobronchomalacia, bronchiectasis, in some cases idiopathic spontaneous pneumothorax have developed.

In children with connective tissue dysplasia, bronchopulmonary pathology is often revealed [19, 20]. So, according to our data, this syndrome in bronchial asthma is observed in 66.7% of cases, which exceeds the data of population studies significantly (9.8–34.3%) and confirms its role in the development of bronchial obstruction [18, 21].

From the clinical characteristics of the bronchial asthma course in this contingent of children, the following are noted: vegetative coloring of the attack; silent form of bronchospasm in mild bronchial asthma, a high proportion of the bronchial tree anomalies in moderate and severe one; complications in the form of spontaneous pneumothorax and subcutaneous emphysema; inadequately little response to bronchospasmolytics; broncho-obstructive disorders being associated predominantly with proximal airway [22].

The gastrointestinal tract, as one of the most collagen-rich organs, in case of connective tissue dysplasia is inevitably involved in the pathological process, which is manifested by intestinal microdiverticulosis, impaired digestive juices excretion and peristalsis of hollow organs. Hypomotor gallbladder dyskinesia is detected with mitral valve prolapse in 59.8% of cases, with left ventricular pseudo-chords — in 33.3% of cases. In patients with pathology of the digestive system and prolapse more often than without it, cardia insufficiency (40–64.3%), hiatal hernia (14.0–45.2%), abnormalities in the gallbladder development (20–52.7%), dolichosigma (40–84.6%) are found [23, 24]. Patients with dysplasia suffer from a variety of generally chronic diseases, and a significant cause of their development is a violation of the epithelial and stromal relationships during inflammation, which are regulated, in particular, by the tissue immunity system. According to T.N. Lebedenko, the dominant form of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in this contingent of patients is pangastritis with mild or moderate atrophy of the gastric mucosa [24]. In children with signs of dysplasia, chronic gastroduodenitis has some clinical features: an atypical, blurred clinical picture, a tendency to have torpid course [18, 23, 25].

According to a number of authors, connective tissue dysplasia syndrome with a high frequency (72%) is detected in children with **renal pathology**, including acute and chronic pyelonephritis, glomerulonephritis, interstitial nephritis. A risk factor

бронхоспазма, при среднетяжелой и тяжелой — высокий удельный вес аномалий бронхиального дерева; осложнения в виде спонтанного пневмоторакса и подкожной эмфиземы; неадекватно малый ответ на бронхоспазмолитические препараты; преимущественно проксимальный характер бронхообструктивных нарушений [22].

Желудочно-кишечный тракт, как один из наиболее богатых коллагеном органов, при дисплазии соединительной ткани неизбежно вовлекается в патологический процесс, что проявляется микродивертикулезом кишечника, нарушениями экскреции пищеварительных соков и перистальтики полых органов. Дискинезия желчного пузыря по гипомоторному типу выявляется при пролапсе митрального клапана в 59.8 % случаев, при ложных хордах левого желудочка — в 33.3% случаев. У больных с патологией органов пищеварения и пролапсом чаще, чем без него, обнаруживаются недостаточность кардии (40–64.3 %), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (14.0–45.2 %), аномалии развития желчного пузыря (20–52.7 %), долихосигма (40–84.6 %) [23, 24]. Пациенты с дисплазией страдают разнообразными и, как правило, хроническими заболеваниями, существенной причиной развития которых является нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений при воспалении, которые регулируются, в частности, системой местного иммунитета. По мнению Т.Н. Лебедево, доминирующей формой *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у этого контингента больных является пангастрит со слабой или умеренной атрофией слизистой оболочки тела желудка [23]. У детей с признаками дисплазии хронический гастроэзофагит имеет некоторые клинические особенности: нетипичная, стёртая клиническая картина, склонность к торпидному течению [18, 23, 25].

По данным ряда авторов синдром соединительнотканной дисплазии с высокой частотой (72 %) выявляется у детей с **почечной патологией**, в том числе с острыми и хроническими пиелонефритом, гломерулонефритом, интерстициальным нефритом. Фактором риска развития острого пиелонефрита могут служить аномалии тканевой структуры, проявляющиеся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения. Есть данные о генерализованной неиммунной мембранопатии, обусловленной прогрессирующей дегенерацией коллагена с преимущественным вовлечением гломерулярных базальных мембран. У больных с нефроптозом имеются нарушения формирова-

for the development of an acute pyelonephritis can be tissue structure abnormalities manifested by a decrease in proportion of certain types of collagen or a disturbance of their ratio. There is evidence of a generalized non-immune membranopathy caused by progressive collagen degeneration with a predominant involvement of glomerular basement membranes. Patients with nephroptosis have disorders in the formation of elastic and collagen fibers with secondary degenerative changes in the latter. Pyelonephritis in these patients often occurs latently, with little symptoms, manifests itself, as a rule, only by urinary syndrome, is characterized by bilateral lesions and membrane-destructive processes [18, 26].

Hemorrhagic syndrome is one of the mesenchymal dysplasia manifestations, and therefore can be considered within the framework of connective tissue dysplasia syndrome. So, in mitral valve prolapse, disturbances are found in different parts of the hemostasis system: platelet aggregation function, von Willebrand factor activity and the final stage of blood coagulation. However, patients with prolapse often show signs of hemorrhagic syndrome: frequent nosebleeds, petechial-spotty skin rashes, excessive bleeding of gums, prolonged bleeding when cut.

However, it should be noted that the relationship between the external phenotypic signs of connective tissue dysplasia and the morphological markers, and function of internal organs has been insufficiently studied. Questions concerning the frequency and clinical significance of single minor developmental anomalies; concerning combination of external manifestations of dysplastic syndrome with the nature and degree of involvement of the central and autonomic nervous systems and internal organs in the systemic pathology of the connective tissue; concerning the clinical form of manifestations of internal organs lesions — these questions remain unclear.

CONCLUSION

Based on the above, it seems necessary to further study the role of connective tissue dysplasia in the formation and development of internal organs diseases for the sake of its early diagnosis, clinical assessment, prevention and treatment of related diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ния эластических и коллагеновых волокон с вторичными дистрофическими изменениями последних. Пиелонефрит у этих пациентов чаще протекает скрыто, малосимптомно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, харак-

теризуется двусторонностью поражения и мембранодеструктивными процессами [18, 26].

Геморрагический синдром является одним из проявлений мезенхимальных дисплазий и, следовательно, может рассматриваться в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани. Так, при пролапсе митрального клапана обнаруживаются нарушения в разных звеньях системы гемостаза: агрегационной функции тромбоцитов, активности фактора Виллебранда и конечном этапе свертывания крови. Вместе с тем у пациентов с пролапсом нередко выявляются признаки геморрагического синдрома: частые носовые кровотечения, петехиально-пятнистые высыпания на коже, повышенная кровоточивость десен, длительное кровотечение при порезах.

Однако необходимо отметить, что взаимосвязь между внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии и особенностями морфологии и функции внутренних органов изучена недостаточно. Остаются неясны-

ми вопросы о частоте и клинической значимости отдельных малых аномалий развития, о сочетании внешних проявлений диспластического синдрома с характером и степенью вовлеченности центральной и вегетативной нервной систем и внутренних органов в системную патологию соединительной ткани; о клинической форме проявлений поражений со стороны внутренних органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из изложенного выше, представляется необходимым дальнейшее изучение роли дисплазии соединительной ткани в формировании и развитии заболеваний внутренних органов с целью ранней ее диагностики, клинической оценки, профилактики и лечения связанных с ней заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб.: Политекс, 2010. С. 115.
2. Арсентьев В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. 44 с.
3. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М., Говорова С.Е. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани // Пульмонология. 2013. № 6. С. 21–27.
4. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П., Виктор С.И., Киселева Д.С. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани // Рос. мед. вести. 2009. Т. 14, № 1. С. 76–85.
5. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2009. 714 с.
6. Bella J., Eaton M., Brodsky B., Berman H.M. Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.9 Å resolution // *Science*. 1994. Vol. 266 (5182). P. 75–81.
7. Датковский Б.М., Гакман В.В., Лужанский А.Л. Синдром Элерса — Данлоса // *Клин. медицина*. 1990. № 1. С. 112–214.
8. Мартынов А.И., Яковлев В.М., Нечаева Г.И. и др. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: Метод. рекомендации. Омск, 2013. 135 с.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, 2007. 188 с.
10. Чемоданов В.В., Буланкина Е.В. Патология желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани // *Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: Тез. докл. VII конгресса педиатров России*. М., 2002. 325 с.

REFERENCES

1. Zemtsovsky E.V. (2010). *Connective Tissue Dysplasia of the Heart*. Saint-Petersburg: Politeks, 115 p. In Russ.
2. Arsentiev V.G. (2012). *Connective tissue dysplasia as a constitutional basis for multiple organ disorders in children: Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Saint-Petersburg, 44 p. In Russ.
3. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M., Govorova S.E. (2013). Clinical variants of bronchopulmonary syndrome in connective tissue dysplasia. *Russian Pulmonology*, 6, 21–27. In Russ.
4. Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Konev V.P., Viktorov S.I., Kiseleva D.S. (2009). Clinical and prognostic criteria for connective tissue dysplasia. *Russian Medical Bulletin*, 14 (1), 76–85. In Russ.
5. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. (2009). *Connective Tissue Dysplasia: A Guide for Physicians*. Saint-Petersburg: ELBI, 714 p. In Russ.
6. Bella J., Eaton M., Brodsky B., Berman H.M. (1994). Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.9 Å resolution. *Science*, 266 (5182), 75–81.
7. Datkovsky B.M., Gakman V.V., Luzhanskij A.L. (1990). Ehlers-Danlos syndrome. *Clinical Medicine*, 1, 112–214. In Russ.
8. Martynov A.I., Yakovlev V.M., Nechaeva G.I. et al. (2013). *Diagnostics and Management Tactics of Patients with Connective Tissue Dysplasia in Conditions of Primary Health Care: Guideline*. Omsk, 135 p. In Russ.
9. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. (2007). *Connective Tissue Dysplasia: Terminology, Diagnostics, Patient Management Tactics*. Omsk, 188 p. In Russ.
10. Chemodanov V.V., Bulankina E.V. (2002). Pathology of the gastrointestinal tract in children with connective tissue dysplasia. *Pediatric Gastroenterology: Present*

11. Соловьева Л.В. Клинико-функциональная оценка сердечно-сосудистой системы у подростков с внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 23 с.
12. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и аномально расположенными хордами // *Терапевт. арх.* 1996. Т. 68, № 2. С. 40–43.
13. Glesby M., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // *JAMA*. 1989. Vol. 262 (4). P. 523–528.
14. Степура О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995. 49 с.
15. Boudoulas H., Kolibash A.J. jr, Baker P., King B.D., Wooley C.F. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms // *Am. Heart J.* 1989. Vol. 118 (4). P. 796–818.
16. Тарасова А.А., Гаврушова Л.П., Коровина Н.А. и др. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2000. Т. 79, № 5. С. 42–46.
17. Нечаева Г.И., Вихторова И.А. Торакодиафрагмальное сердце при дисплазиях соединительной ткани — природно-экспериментальная модель диастолической дисфункции // *Сердечная недостаточность*. 2001. № 6. С. 284–286.
18. Ключникова М.А. Значение соединительнотканной дисплазии в развитии некоторых соматических заболеваний у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 22 с.
19. Евсеньева М.Е., Бессонова И.А., Гаспарян Н.В. Бронхообструктивный синдром и соединительнотканная дисплазия // *Здоровье и болезнь как состояние человека: сб. научных трудов*. Ставрополь, 2000. 641 с.
20. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 1999. № 1. С. 49–52.
21. Чемоданов В.В., Буланкина Е.В., Горнаков И.С. Дисплазия соединительной ткани в популяции детей // *Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. докл. 1-го Всерос. конгресса*. М., 2002. 114 с.
22. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 1998. 20 с.
23. Лебеденко Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Омск, 1999. 22 с.
24. Вальцова Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1998. 24 с.
25. Буланкина Е.В., Чемоданов В.В., Горнаков И.С. Висцеральные нарушения с врожденной дисплазией и Future: VII Congress of Russian Pediatricians (Abstracts). 325 p. In Russ.
11. Solovyova L.V. (1999). Clinical and functional assessment of the cardiovascular system in adolescents with external phenotypic signs of connective tissue dysplasia: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Saint-Petersburg, 23 p. In Russ.
12. Martynov A.I., Stepura O.B., Ostroumova O.D. (1996). Markers of connective tissue dysplasia in patients with idiopathic prolapse of atrioventricular valves and abnormally located chords. *Therapeutic Archives*, 68 (2), 40–43. In Russ.
13. Glesby M., Pyeritz R.E. (1989). Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA*, 262 (4), 523–528.
14. Stepura O.B. (1995). Heart connective tissue dysplasia syndrome: Dr. Sci. (Med.) Thesis. Moscow, 49 p. In Russ.
15. Boudoulas H., Kolibash A.J. jr, Baker P., King B.D., Wooley C.F. (1989). Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am. Heart J.*, 118 (4), 796–818.
16. Tarasova A.A., Gavrushova L.P., Korovina N.A. et al. (2000). Cardiac signs of connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics*, 79 (5), 42–46.
17. Nechaeva G.I., Vikhtorova I.A. (2001). Thoracodiaphragmatic heart in connective tissue dysplasia — a natural experimental model of diastolic dysfunction. *Cardiac Insufficiency*, 6, 284–286. In Russ.
18. Klyuchnikova M.A. (2003). The value of connective tissue dysplasia in the development of some somatic diseases in children: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Moscow, 22 p. In Russ.
19. Evsenyeva M.E., Bessonova I.A., Gasparyan N.V. (2000). Broncho-obstructive syndrome and connective tissue dysplasias. In *Health and Disease as a Human Condition: Collection of Scientific Papers*. Stavropol, 641 p. In Russ.
20. Gavalov S.M., Zelenskaya V.V. (1999). Features of clinical signs and course of various forms of bronchopulmonary pathology in children with minor forms of connective tissue dysplasia. *Pediatrics*, 1, 49–52.
21. Chemodanov V.V., Bulankina E.V., Gornakov I.S. (2002). Connective tissue dysplasia in the population of children. *Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery*. I Russian Congress (Abstract). Moscow, 114 p. In Russ.
22. Zelenskaya V.V. (1998). Features of bronchial asthma in children with connective tissue dysplasia: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Novosibirsk, 20 p. In Russ.
23. Lebedenko T.N. (1999). Clinical and morphological characteristics of Helicobacter-associated gastritis in patients with connective tissue dysplasia: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Omsk, 22 p. In Russ.
24. Valtsova E.D. (1998). Features of the course of the digestive system pathology in patients with mitral valve prolapse syndrome: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Moscow, 24 p. In Russ.
25. Bulankina E.V., Chemodanov V.V., Gornakov I.S. (2002). Visceral disorders with congenital connective

- зией соединительной ткани // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. докл. 1-го Всерос. конгресса. М., 2002. 92 с.
26. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1996. 23 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдукадилова Наргиза Батырбековна — ассистент кафедры педиатрии № 2, неонатологии и пропедевтики детских болезней, Самаркандского государственного медицинского института (Республика Узбекистан).

Раббимова Дильфуза Тоштемировна — д-р мед. наук, доцент кафедры педиатрии № 2, неонатологии и пропедевтики детских болезней, Самаркандского государственного медицинского института (Республика Узбекистан).

Хаятова Зульфия Базарбековна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Абдукадилова Н.Б., Раббимова Д.Т., Хаятова З.Б. Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 126–135.

- tissue dysplasia. Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery. I Russian Congress (Abstract). Moscow, 92 p. In Russ.
26. Timofeeva E.P. (1996). Connective tissue dysplasia in children with congenital malformations of the urinary system: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Novosibirsk, 23 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Abdukadirova Nargiza Batyrbekovna — Assistant, Department of Pediatrics No. 2, Neonatology and Propedeutics of Childhood Diseases, Samarkand State Medical Institute (The Republic of Uzbekistan).

Rabbimova Dilfuza Toshtemirovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics No. 2, Neonatology and Propedeutics of Childhood Diseases, Samarkand State Medical Institute (The Republic of Uzbekistan).

Khayatova Zulfiya Bazarbekovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Abdukadirova N.B., Rabbimova D.T., Khayatova Z.B. The role of connective tissue dysplasias in pathology of various body systems. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 126–135.