



РОЛЬ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ПОЗВОНОЧНИКА, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ЮВЕНИЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ И МИОПИЕЙ

О.Н. Кулешова¹, А.М. Зайдман², Т.Н. Садовая², Е.Б. Лукша²

¹Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова

²Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии

Цель исследования. Изучение влияния дисплазии соединительной ткани на формирование патологии позвоночника, сердечно-сосудистой системы, первичной ювенильной глаукомы и миопии на основании комплексного ортопедического, патоморфологического и офтальмологического исследования для оптимизации диагностики и лечения.

Материал и методы. Проведено комплексное исследование 50 больных с патологией позвоночника, сочетающейся с первичной ювенильной глаукомой и прогрессирующей приобретенной миопией. Всем пациентам выполнено комплексное офтальмологическое, клинико-генеалогическое, ортопедическое, кардиологическое обследование, а также биохимическое и патоморфологическое исследование операционного материала. Патология позвоночника определялась методом компьютерной оптической топографии.

Результаты. Дисплазия соединительной ткани у пациентов с патологией позвоночника ассоциирована с офтальмопатологией и аномалиями клапанного и хордового аппарата сердца. Структурно-метаболические изменения соединительно-тканых компонентов юкстаканаликулярной зоны и склеры обуславливают дегенеративно-дистрофический процесс, сопровождающийся дисфункцией дренажной системы глаза, синхронизированной с атрофией зрительного нерва.

Заключение. У пациентов с вертебральной патологией, внешними и внутренними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани рекомендуется проведение диагностического офтальмологического обследования для выявления приобретенной миопии и первичной ювенильной глаукомы, для своевременного лечения.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, вертебральная патология, первичная ювенильная глаукома, прогрессирующая приобретенная миопия.

ROLE OF UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE IN THE DEVELOPMENT OF SPINE PATHOLOGY COMBINED WITH JUVENILE GLAUCOMA AND MYOPIA

O.N. Kuleshova, A.M. Zaidman, T.N. Sadovaya, E.B. Luksha

Objective. To study the influence of connective tissue dysplasia on the development of spine pathology, cardiovascular system, primary juvenile glaucoma, and myopia basing on a multimodal orthopaedic, pathomorphological, and ophthalmological examination for optimization of diagnosis and treatment.

Material and Methods. The multimodal examination of 50 patients with spine pathology combined with a primary juvenile glaucoma and acquired progressing myopia was performed. All patients passed through ophthalmologic, clinical-genealogical, orthopaedic, and cardiologic examination, with biochemical and pathomorphological investigation of surgical specimens. Spine pathology was assessed by a computer optical topography method.

Results. Connective tissue dysplasia in patients with spine pathology is associated with ophthalmopathology and anomalies of cardiac valve and notochord. Structural metabolic changes of connective-tissue components of juxtacanalicular zone and sclera cause degenerative-dystrophic process accompanied by a dysfunction of eye drainage system synchronized with optic atrophy.

Conclusion. Patients with spine pathology, with outer and innate phenotypic signs of connective tissue dysplasia should be referred to diagnostic ophthalmologic examination for detection and early treatment of acquired myopia and primary juvenile glaucoma.

Key Words: connective tissue dysplasia, spine pathology, primary juvenile glaucoma, acquired progressing myopia.

Hir. Pozvonoc. 2008;(1):80–85.

Введение

В настоящее время большой интерес исследователей и клиницистов вызывают изучение патогенеза, клинического полиморфизма, генетической гетерогенности наследственных заболеваний соединительной ткани, а также разработка современных технологий их диагностики и патогенетического лечения.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с проградентным течением.

Различные наследственные заболевания соединительной ткани, в основе которых лежат генные дефекты с определенным типом наследования, проявляющиеся четкой клинической симптоматикой, называются дифференцированными соединительнотканными дисплазиями. На практике чаще встречаются недифференцированные ДСТ – большая гетерогенная группа наследственной патологии полигенно-мультифакторной природы, характеризующаяся полиморфизмом клинической картины [1, 5, 6, 11, 13].

Патология органа зрения – распространенное явление при наследственной ДСТ. Кроме миопии различной степени, при дифференцированных и недифференцированных формах ДСТ отмечаются дисплазия хрусталика, отслойка сетчатки, дегенеративные изменения на глазном дне, увеличение длины глазного яблока, плоская роговица [3].

ДСТ не является нозологической единицей, ее симптомы рассматривают как патологическое состояние, а не болезнь до тех пор, пока не возникнут поражения органов и систем. К настоящему времени выделено

большое количество фенотипических признаков ДСТ, которые условно разделяются на внешние и внутренние. Распространенность отдельных внешних фенотипических признаков, по некоторым данным, чрезвычайно высока: единичные внешние признаки ДСТ обнаруживаются у 94 % лиц молодого возраста. Данные о распространенности ДСТ разноречивы (от 13,0 до 85,4 %), что обусловлено различными классификационными и диагностическими подходами. Процессом созревания и стабилизации соединительной ткани объясняется возрастная динамика симптомов ДСТ. В препубертатном и пубертатном возрасте основными органами-мишенями становятся позвоночник и глаз. В возрастном периоде от 7 до 9 лет возникает школьная близорукость, 11 лет – возраст манифестации первичной ювенильной глаукомы.

Прогрессирующая миопия выявляется у 10,2 % детей младшего школьного возраста и у 14,5 % старшеклассников. Возрастная динамика и клиническая вариабельность симптомов ДСТ свидетельствуют о молекулярно-генетической основе соединительнотканых нарушений, обуславливающей прогрессирующий характер их развития под влиянием факторов внешней среды [10].

Цель исследования – изучение роли ДСТ в формировании патологии позвоночника, сердечно-сосудистой системы, первичной ювенильной глаукомы и миопии на основании комплексного ортопедического, патоморфологического и офтальмологического исследований для оптимизации диагностики и лечения.

Материал и методы

Проведено комплексное исследование 50 пациентов 12–32 лет (23 мужчины, 27 женщин) с патологией позвоночника, сочетающейся с первичной ювенильной глаукомой и прогрессирующей приобретенной миопией. На основании стадии ювенильной глаукомы, которая определялась по худшему глазу, больные распреде-

лились таким образом: начальная стадия – 26 человек, развитая – 14, далеко зашедшая – 8, терминальная – 2. По степени миопии: слабая степень – 10 человек, средняя – 20, высокая – 13, эметропия – 7.

Всем пациентам выполнено комплексное офтальмологическое, клинико-генеалогическое, ортопедическое, кардиологическое обследования, а также биохимическое и патоморфологическое исследование операционного материала.

Патология позвоночника определялась методом компьютерной оптической топографии, которая обеспечивает бесконтактное высокоточное определение формы дорсальной поверхности туловища и дает достоверную информацию о состоянии позвоночного столба. Анализ деформации позвоночника осуществлялся системой ТОДП с версией программного обеспечения ТРО V6.0 2000, производитель ООО «Метос», Новосибирск [7]. Топографическим методом оцениваются асимметрия туловища и нарушение хода позвоночного столба во фронтальной плоскости, изменение физиологических изгибов (грудного кифоза и поясничного лордоза) в сагиттальной плоскости, скручивание туловища в горизонтальной плоскости.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с вертебральной патологией при анализе родословных отмечено наследование ювенильной глаукомы в 36 (72 %) случаях, миопии разных степеней – в 29 (67 %).

Первичная ювенильная глаукома является по типу наследования неоднородным, мультифакторным заболеванием. Генеалогическая интерпретация родословных пробандов доказала в 62 % случаев полигенный тип наследования, при этом в формировании фенотипа значительное место занимают миопия и ДСТ, в 26 % – аутосомно-доминантный тип, в 12 % – спорадические случаи заболевания. Наследование миопии во всех наблюдени-

ях происходило по аутосомно-доминантному типу.

У всех больных с вертебральной патологией основным диагнозом являлась первичная ювенильная глаукома, которая в 86 % случаев сочеталась с миопией разных степеней. Поражение глаз относится к главным фенотипическим проявлениям синдрома ДСТ.

Внешние фенотипические признаки недифференцированной ДСТ проявлялись патологией опорно-двигательного аппарата у больных первичной ювенильной глаукомой и миопией в 100 %. Для правильной интерпретации полученные данные проанализированы с учетом возраста пациентов. Выделено три возрастные группы больных. В I группу вошли пациенты в возрасте до 20 лет, во II – 21–29 лет, в III – старше 30 лет (табл. 1).

В структуре ДСТ сердца у обследованных пациентов ведущее место принадлежало пролапсу митрального клапана, а также аномально расположенным хордам и трабекулам в левом желудочке, более высоким в сравнении с популяционными данными (табл. 2).

Все измеряемые количественные показатели сердца не были изменены. Полученные данные свидетельствуют о том, что у 73 % пациентов имели место признаки ДСТ сердца, они выявились случайно при проведении целенаправленного исследования.

Сколиоз и пролапс митрального клапана у больных первичной ювенильной глаукомой встречаются достоверно чаще в сравнении с популяцией.

Таким образом, степень тяжести синдрома ДСТ определяется по манифестации внешних фенотипических

признаков со стороны опорно-двигательного аппарата, внутренних фенотипических признаков со стороны сердечно-сосудистой системы и патологии глаз. I (легкая) степень ДСТ диагностируется при наличии двух главных признаков, II (средняя) – при наличии трех главных и двух-трех второстепенных или трех-четырёх главных и одного-двух второстепенных, III (тяжелая) – при наличии пяти главных признаков и трех второстепенных.

Признаки неполноценности соединительной ткани определялись в различных сочетаниях, однако показателем тяжести процесса является не только количество фенотипических маркеров соединительно-тканной неполноценности, но и степень их выраженности. ДСТ I степени выявлена у 16 % пациентов, II – у 80 %, III степени – у 4 %.

Таблица 1

Признаки дисплазии соединительной ткани в разных возрастных группах у пациентов с патологией позвоночника, сочетающейся с первичной ювенильной глаукомой и миопией, n (%)

Признаки	I группа (n = 20)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	Всего (n = 50)	Популяционные данные** (n = 276)
Прямая спина	7 (35)	6 (40)	3 (20)	16 (32)	–
Сколиоз	13 (65)*	9 (60)*	4 (27)*	26 (52)*	20 (7,3)
Функциональная нестабильность шейного отдела позвоночника	20 (100)	14 (93)	14 (93)	48 (96)	–

* $P < 0,05$ по критерию χ^2 ;

** по данным В.В. Чемоданова с соавт. [10].

Таблица 2

Признаки дисплазии соединительной ткани сердца у пациентов с патологией позвоночника, сочетающейся с первичной ювенильной глаукомой и миопией (n = 22)

Признаки	Пациенты, n (%)	Популяционные данные** (n = 1061), %
Пролапс митрального клапана	12 (54,5)*	22,5
Пролапс трикуспидального клапана	2 (9,1)	7,7
Аномально расположенные хорды и трабекулы: всего	14 (63,6)	44,0
из них единичные	12 (54,5)	
множественные	2 (9,1)	
Аневризма межпредсердной перегородки	1 (4,5)	0,9

* отмечается достоверность различий с нормативными показателями ($P < 0,05$);

** по данным С.Ф. Гнусаева.

У больных с патологией позвоночника, миопией и первичной ювенильной глаукомой, по данным биохимического анализа операционного материала, полученного при выполнении антиглаукомной операции, выявлено существенное изменение качественного и количественного составов гликозаминогликанов (табл. 3).

Отмечена тенденция снижения содержания сульфатированных гликозаминогликанов диффузных протеогликанов и достоверное нарастание количества коллагенсвязанных протеогликанов, что свидетельствует о конверсии синтетических процессов в сторону коллагенсвязанных протеогликанов, фибротизации рыхловолокнистых прослоек матрикса и, как следствие, нарушении диффузии метаболитов в юкстаканаликулярной зоне и глубоких слоях склеры, подтвержденное результатами структурного анализа операционного материала.

Эндотелий дренажной системы глаза (шлеммова канала, коллекторных канальцев и водяных вен) подвергался дегенеративно-дистрофическим изменениям с компенсаторной гипертрофией и пролиферацией на начальных стадиях глаукомного процесса, некробиозом и десквамацией на развитой и терминальной стадиях. Пиноцитозная функция эндотелиоцитов прогрессивно снижалась, белоксинтезирующий и мито-

хондриальный компартменты цитоплазмы редуцировались, формировались аутофагосомы, что в целом отражало процесс дегенерации эндотелиоцитов.

Юкстаканаликулярная ткань имела тенденцию к усилению фиброза с последующей деградацией соединительной ткани (изменения тинкториальных свойств и деструкция коллагеновых и эластических волокон, редукция клеточных элементов), завершающейся атрофией данного слоя. Выявлены деструктивные изменения в периваскулярных нервных стволах. В цитоплазме миелинизированных отростков нервных клеток доминировали многочисленные крупные очаги деструкции цитоплазматических органелл с формированием гетерогенных аутофагосом и миелиновых фигур.

В целом, системная недифференцированная ДСТ является генетически детерминированным патологическим процессом, реализующимся вертебропатологией, аномалиями клапанного и хордового аппарата сердца, офтальмопатологией (ювенильная глаукома и миопия). Генетически детерминированные дефекты компонентов соединительной ткани ведут к возникновению клинико-функциональных нарушений органов, в которых нормальное развитие соединительной ткани имеет особое значение. Высокая частота синдрома ДСТ

у больных первичной ювенильной глаукомой, миопией, проявляющаяся сколиозом, пролапсом митрального клапана, аномально расположенными хордами, трабекулами и пр., связана с едиными патофизиологическими процессами, протекающими в соединительной ткани всех органов и систем и приводящими к развитию ассоциированных заболеваний [2, 4, 9]. Структурно-метаболические изменения соединительно-тканевых компонентов юкстаканаликулярной зоны и склеры обуславливают дегенеративно-дистрофический процесс, сопровождающийся дисфункцией дренажной системы глаза, синхронизированный с атрофией зрительного нерва.

В результате проведенных исследований разработан алгоритм ведения и лечения пациентов с патологией позвоночника, сочетающейся с первичной ювенильной глаукомой и прогрессирующей приобретенной миопией (рис.).

Заключение

На основании комплексного клинико-морфологического исследования, определено, что недифференцированная ДСТ является неоднородным, мультифакторным заболеванием, возникновение и развитие которого обусловлено генетической предрасположенностью [10, 12].

Таблица 3

Химический состав протеогликанов юкстаканаликулярной ткани и глубоких слоев склеры у пациентов с патологией позвоночника, сочетающейся с первичной ювенильной глаукомой и миопией

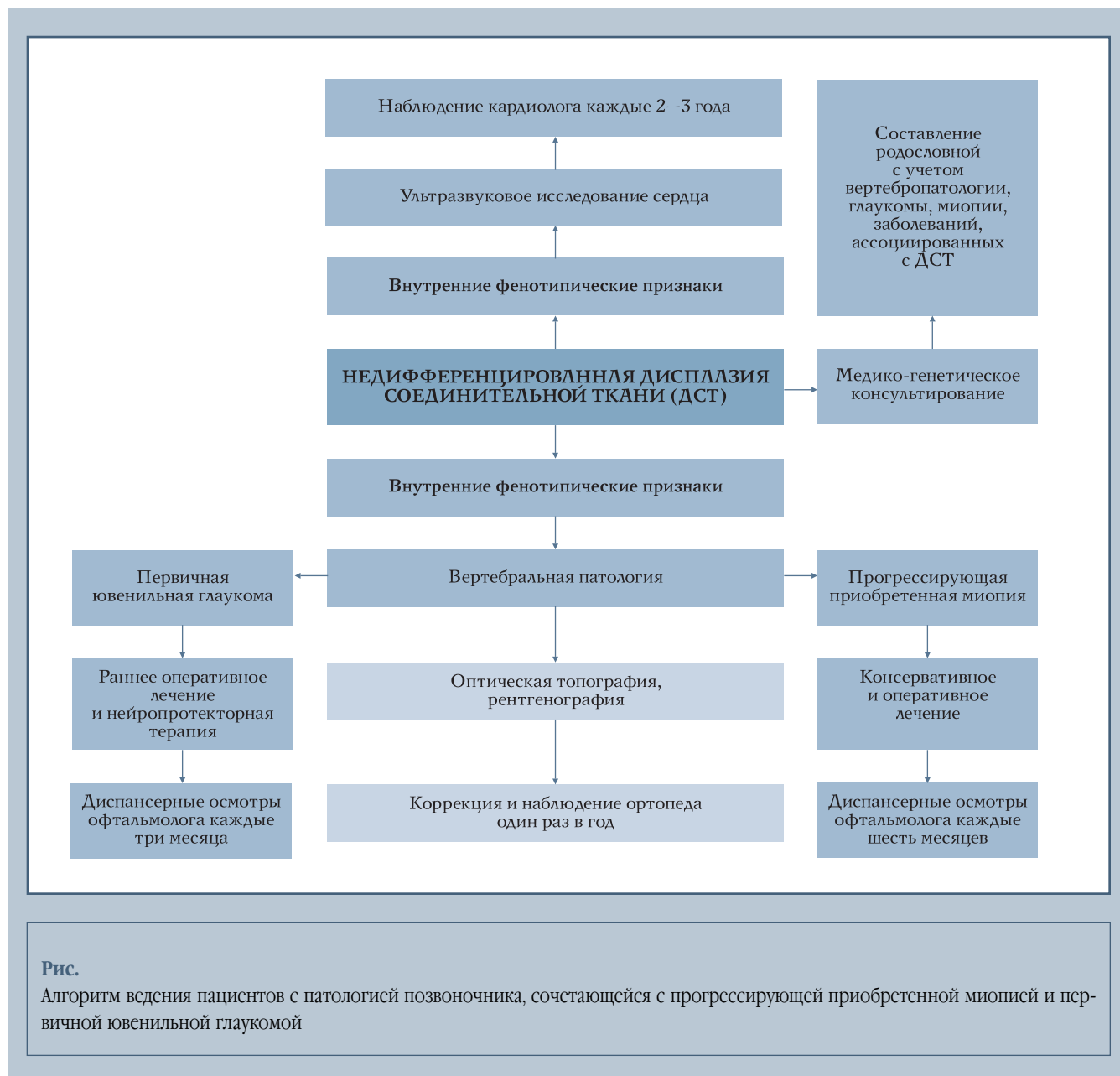
Состав	Контрольная группа (n = 9)		С первичной ювенильной глаукомой (n = 10)	
	ПГ1	ПГ2	ПГ1	ПГ2
Сульфатированные гликозаминогликаны	0,319 ± 0,290	51,777 ± 4,660*	0,286 ± 0,026	86,750 ± 7,808*
Уроновые кислоты	0,203 ± 0,012*	151,652 ± 9,100*	0,539 ± 0,032*	201,000 ± 12,060*
Сульфатированные гликозаминогликаны / уроновые кислоты	1,57	0,34	0,53	0,43

* достоверность отличий между группами (P < 0,05);

ПГ1 — свободные пулы протеогликанов;

ПГ2 — коллагенсвязанные пулы протеогликанов;

результаты представлены в виде количества вещества в мкг чистого вещества на мг веса влажной ткани.

**Рис.**

Алгоритм ведения пациентов с патологией позвоночника, сочетающейся с прогрессирующей приобретенной миопией и первичной ювенильной глаукомой

В патогенезе первичной ювенильной глаукомы одна из ведущих ролей принадлежит существенным изменениям качественного и количественного составов гликозаминогликанов [8]. Биосинтез гликозаминогликанов сдвигнут в сторону уменьшения количества свободных протеогликанов, осуществляющих диффузию метаболитов, и увеличения коллагенсвязанных протеогликанов, что является проявлением адаптационной перестройки тканевых структур и приво-

дит к фиброзированию дренажной системы глаза [14]. Описанные изменения являются следствием нарушения синтеза и процессов модификации цепей протеогликанов.

Изменение структуры соединительной ткани у больных первичной ювенильной глаукомой является причиной функциональной неполноценности трабекулярной сети, приводящей к снижению оттока внутриглазной жидкости, повышению внутриглазного давления, развитию атро-

фии зрительного нерва с необратимым снижением зрительных функций, слепоте и ранней инвалидизации.

У пациентов с вертебральной патологией, внешними и внутренними фенотипическими признаками ДСТ рекомендуется проведение диагностического офтальмологического обследования для выявления приобретенной миопии, первичной ювенильной глаукомы и своевременного лечения.

Литература

1. **Клеменов А.В.** Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения. М., 2005.
2. **Корнопелева Л.С.** Синдром дисплазии соединительной ткани сердца при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
3. **Лисиченко О.В., Ермакова Э.Н.** Генетика дисплазий соединительной ткани // Врожденные дисплазии соединительной ткани: Тез. докл. симпозиума. Омск, 1990. С. 9–10.
4. **Науменко Е.И.** Дисплазия соединительной ткани и бронхиальная астма // Детская кардиология. 2002: Тез. докл. Всерос. конгресса. М., 2002. С. 120–121.
5. **Оганов Р.Г., Котовская Е.С., Гемонов Е.Е.** Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 1994. № 10. С. 22–27.
6. **Остроумова О.Д.** Эхокардиографические и фенотипические особенности больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.
7. **Сарнадский В.Н., Фомичев Н.Г., Садовой М.А.** Мониторинг деформаций позвоночника методом компьютерной оптической топографии. Пособие для врачей. Новосибирск, 2003.
8. **Серов В.В., Шехтер А.Б.** Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М., 1981.
9. **Тарасова А.А.** Дисплазия соединительной ткани сердца и заболевания щитовидной железы у детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 4. С. 42–54.
10. **Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В.** Дисплазия соединительной ткани у детей. Иваново, 2004.
11. **Яковлев В.М., Карпов Р.С., Бакулина Е.Г.** Соединительно-тканная дисплазия костной ткани. Томск, 2004.
12. **Barascu D., Olaru C., State A.** Primary juvenile glaucoma: clinical and genetic aspects // Ophthalmologia. 2004. 48 (2). P. 98–101.
13. **Cole W.G.** Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue diseases // J. Pediatr. Orthop. 1993. Vol. 40. N 3. P. 392–403.
14. **Lozzo R.V.** Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function // Annu. Rev. Biochem. 1998. Vol. 67. P. 609–653.

Адрес для переписки:

Кулешова Ольга Николаевна
630071, Новосибирск, ул. Колхидская, 10,
kuleshova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 30.11.2007