

## РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Г. Багирова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Э. Сагитова**, кандидат медицинских наук,  
**В. Грязнов**, кандидат медицинских наук  
Оренбургский государственный медицинский университет  
E-mail: bagirova@yandex.ru

Приведен клинический пример врожденной патологии у пациента 52 лет: сочетание недифференцированной дисплазии соединительной ткани, мышечной дистрофии, кардиомиопатии с нарушением ритма, а также суставного синдрома. Прослежена эволюция клинических проявлений, начиная с детского возраста до 6-го десятилетия жизни.

**Ключевые слова:** ревматология, конечностно-поясная мышечная дистрофия, соединительнотканная дисплазия, кардиомиопатия, сложные нарушения ритма сердца, суставной синдром.

Поражение опорно-двигательного аппарата представляет собой одно из наиболее частых проявлений ревматических заболеваний. Однако причиной его вовлечения в патологический процесс могут быть и другие заболевания или их сочетания. Диагностические возможности наших лечебных учреждений не всегда достаточны для уточнения их причины, что значительно усложняет дифференциальную диагностику и установление причинно-следственной связи между разными проявлениями поражения опорно-двигательного аппарата.

Приводим клинический пример.

Пациент В., 1965 г. рождения, был направлен ревматологом поликлиники на консультацию к профессору-ревматологу в клинику Оренбургского государственного медицинского университета в связи с тем, что в последние 2 года у него появились боли в шейном и поясничном отделах позвоночника, которые усилились 1,5–2,0 мес назад; наблюдались также ограничение движений в этих отделах позвоночника и боли в правом коленном суставе (КС). Рентгенологически выявлены признаки сакроилеита II стадии.

При объективном исследовании: спина в виде «гладильной доски», движения в шейном и поясничном отделах позвоночника ограничены.

На основании этого был заподозрен анкилозирующий спондилит периферической формы. Назначено дообследование для исключения вторичного спондилита.

Поскольку в анамнезе фигурировали и другие заболевания, пациент был приглашен на кафедру поликлинической терапии для более детального осмотра.

Выяснилось, что до 2 лет пациент рос здоровым ребенком. В 2 года перенес коревую краснуху и прак-

тически ежегодно с этого возраста лечился по поводу ангины, которые протекали с высокой температурой и нагноением миндалин. В начальных классах школы стал отмечать, что движения в локтевых суставах ограничены, руки полностью не разгибаются.

В 14-летнем возрасте во время обследования как допризывника были выявлены клинически и на ЭКГ нарушения сердечного ритма. Во время службы в армии на ЭКГ неоднократно регистрировалась мерцательная аритмия с замещающими эктопическими ритмами из атриовентрикулярного (АВ) узла. Эхокардиография (ЭхоКГ) выявила только ранний систолический пролапс створок митрального клапана. Полости сердца не были расширены, митральные створки интактны.

Во время службы в армии (1984 г., в возрасте 19 лет) после перелома костей ступни возникли сильные боли в КС и локтевых суставах с явлениями гиперемии и отечности. Появились также боли в сердце, слабость, обмороки. В 1985 г. обследован в окружном военном госпитале, где на многократных ЭКГ имелись мерцательная аритмия и замещающие эктопические ритмы АВ-узла. Комиссован с диагнозом: ревматизм, активная фаза, возвратный ревмокардит, постмиокардитический кардиосклероз со сложным стойким нарушением ритма; сердечная недостаточность (СН) I стадии.

Находился на учете у ревматолога, получал бициллинопрофилактику до 24-летнего возраста, периодически – противовоспалительную и метаболическую терапию. В этом же возрасте хирург диагностировал контрактуру обоих локтевых суставов. На проведенной в 1991 г. рентгенографии локтевых суставов и крестцово-подвздошных сочленений патологии не выявлено. В 1992 г. (в возрасте 27 лет) стали беспокоить боли в левом тазобедренном суставе и пояснице, которые больной связывал с переохлаждением. Спустя 1 мес присоединились боли в шейном и грудном отделах позвоночника и других крупных суставах. Рентгенологически выявлен оссифицирующий гиперостоз позвоночника и крупных суставов.

При объективном исследовании в тот период определялись неустойчивость походки вследствие гипермобильности голеностопных суставов, гипермобильность большого пальца кистей, выраженный лордоз, ограничение движений в локтевых суставах.

Через 2 года после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции появилось «редкое биение сердца». На ЭКГ выявлен синдром Фредерика, который был расценен как проявление врожденной аномалии проводящей системы сердца. Диагноз ревматизма был снят. ЭхоКГ зафиксировала увеличение всех отделов сердца, больше – правых, особенно правого предсердия, восходящего отдела легочной артерии, выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ).

В июне 1991 г. имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС-500). В 2002 г. произведена реимплантация ЭКС-511 из-за истощения батареи питания, далее, в 2015 г. – реимплантация ЭКС Юниор SR с пластикой трикуспидального клапана опорным кольцом.

В 2015 г. на ЭхоКГ выявлены дилатация обоих предсердий, увеличение правого желудочка, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, умеренная гипокинезия межжелудочковой перегородки, снижение сократительной

способности миокарда (фракция выброса — 54%), митральная регургитация I—II степени, трикуспидальная регургитация до II степени, легочная гипертензия. На ЭКГ: ритм желудочков под влиянием ЭКС — с частотой 71 в минуту. Захват эффективен.

По мнению доцентов разных терапевтических кафедр, в тот период убедительных аргументов в пользу ревматизма не было.

Поражение сердца расценивалось как миокардиодистрофия сложного генеза с врожденной аномалией проводящей системы. Констатировали наличие имплантированного ЭКС по поводу синдрома Фредерика (1991) с реимплантацией (2002, 2015), трикуспидальную недостаточность II степени, СН ПА (функциональный класс — ФК — II), легочную гипертензию.

В сентябре 2015 г. на фоне реимплантации ЭКС с нагноением ложа пациент отметил припухание и боли в правом КС. При УЗИ выявлены признаки гонартроза и синовита с выпотом в полость правого КС. Выполнена пункция, получено 60 мл мутной серозной жидкости (результатов ее лабораторного исследования нет). Назначена консультация ревматолога.

При осмотре ревматологом 24.10.15 пациент жаловался на боли в КС, шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, затруднения при ходьбе. При объективном исследовании отмечены ограничение в движениях в обоих локтевых и КС, при пальпации — болезненность по ходу суставной щели КС. Правый КС увеличен в объеме. Движения болезненны. Диагноз: гонартроз неуточненный; синовит правого КС; R-II стадия; анкилозирующий спондилит?

С 1997 г. (в возрасте 31 года) появилась и стала нарастать слабость в руках и ногах, в связи с чем неоднократно направлялся на консультацию к невропатологу. Невролог объективно выявил гипотрофию жевательной мускулатуры, мышц плечевого пояса и голени. После инструментального исследования (электромиография) поставлен диагноз: прогрессирующая мышечная дистрофия, конечностно-поясничной синдром с выраженным проксимальным парезом верхних и нижних конечностей. В последующем неврологи неоднократно подтверждали наличие медленно прогрессирующей миопатии дистального типа.

Из анамнеза: в 2009 г. больной перенес двойной перелом правой ключицы без смещения. Ранее окулист диагностировал миопию слабой степени. У родного брата в молодом возрасте также было выявлено нарушение сердечного ритма, по поводу чего был установлен ЭКС.

При лабораторно-инструментальном обследовании (октябрь-ноябрь 2015 г.) получены следующие данные.

Общий анализ крови (25.11.15): СОЭ — 20 мм/ч; С-реактивный белок — (СРБ) — 6 мг/л; ревматоидный фактор не выявлен; антигены HLA-B27 (31.10.15) не обнаружены; антистрептолизин (29.10.15) — 0—18 Ед (норма — 0—200 Ед); антитела к *Chlamydia trachomatis* IgG и *Ureaplasma urealyticum* IgG отсутствуют.

Проведена оценка активности анкилозирующего спондилита: индекс BASDAI — 7,0, индекс ASDAS-СОЭ — 3,5, ASDAS-СРБ — 3,0, что соответствовало высокой степени активности.

При костной денситометрии в тазобедренных суставах выявлен остеопороз; в поясничном отделе пока-

затели костной плотности соответствовали нижней границе нормы.

Рентгенография позвоночника и костей таза: шейный отдел (28.10.15) — шейный остеохондроз I—II стадии; поясничный отдел (30.10.15) — поясничный остеохондроз II стадии; крестцово-подвздошные сочленения (13.11.15) — резкое сужение обоих крестцово-подвздошных сочленений, щели местами еле прослеживаются, неравномерно склерозированы. Заключение: рентгенологические признаки сакроилеита II стадии.

Объективно: общее состояние удовлетворительное; ограничена подвижность локтевых суставов (разгибание — <160°); правый КС: при пальпации определяется болезненность по ходу суставной щели, увеличен в объеме, движения болезненны, ограничено сгибание (<85°), разгибание — <180°. Сглажен шейный лордоз.

При оценке функциональных нарушений: индекс BASFI — 3,2; индекс BASMI — 5 (включая ротацию в шейном отделе — 40°, норма — >70°; расстояние козелок — стена — 15 см, норма — <15 см; боковое сгибание в поясничном отделе — 8 см, норма — >10 см; тест Шобера — 6 см, норма — >4 см; расстояние между лодыжками — 67 см, норма — >100 см). Подбородком до грудины не достает; спина в виде гладильной доски.

Телосложение нормостеническое. Рост — 163 см, масса тела — 51 кг, индекс массы тела — 19,2 кг/м<sup>2</sup>, температура тела — 36,6°, кожные покровы чистые, обычной окраски; определяется послеоперационный рубец под левой ключицей по передней поверхности грудины (после имплантации ЭКС); подкожная жировая клетчатка развита слабо; дистрофия мышц; прихрамывает при ходьбе.

В легких — везикулярное дыхание; частота дыхательных движений — 16 в минуту; границы сердца расширены влево и вправо; верхушечный толчок нормальный; тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 64 в минуту; пульс удовлетворительного наполнения; систолический шум на верхушке и мечевидном отростке; АД — 110/70 мм рт. ст.

Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул в норме. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Таким образом, учитывая наличие длительного сохранения боли в нижней части спины, уменьшающейся после физических упражнений (т.е. боль воспалительного характера), ограничения движений в поясничном отделе позвоночника в сочетании с двусторонним сакроилеитом II стадии по модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилоартрита (1984), можно констатировать у пациента анкилозирующий спондилит, не ассоциированный с HLA-B27, развернутой стадии, высокой активности, ФК II (M 45).

Ревматологом был рекомендован прием нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, мовалис, найзилат и др.).

Уже в детском возрасте у пациента начали появляться признаки разных заболеваний, что характерно для врожденной патологии. Наличие гипермобильности суставов, миопии, пролапса митрального клапана, выраженного лордоза на фоне астенического телосложения может быть связано с врожденной дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Наличие в анамнезе перелома костей стопы и ключицы, выявленные при костной денситометрии остеопороз головки тазобедренных суставов и остеопения костной ткани позвонков в поясничном отделе не исключают нарушения процесса костеобразования.

ДСТ представлена группой полиморфных в клиническом отношении патологических состояний, обусловленных наследственными или врожденными дефектами синтеза коллагена и сопровождающихся нарушением функционирования внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Наиболее часто ДСТ проявляется изменением пропорций тела, костными деформациями, гипермобильностью суставов, привычными вывихами, гиперэластичной кожей, клапанными пороками сердца, хрупкостью сосудов, мышечной слабостью [1, 2]. Диагностика основана на фенотипических признаках, биохимических показателях, данных биопсии. Специфические лабораторные тесты отсутствуют. Молекулярно-генетическое исследование малодоступно для практического врача, к тому же в его проведении часто нет необходимости [2].

При ДСТ снижена прочность соединительной ткани всех систем организма. Популяционная частота ДСТ – 8–9%, однако предполагают, что отдельные ее признаки и малые недифференцированные формы могут встречаться у 60–70% населения. ДСТ попадает в поле зрения клиницистов, работающих в разных областях медицины, в том числе и ревматологов [3, 4].

Синтез коллагена в организме кодируется >40 генами; описано >1300 видов их мутаций, что обуславливает разнообразие клинических проявлений ДСТ и усложняет ее диагностику.

ДСТ подразделяются на дифференцированные и недифференцированные [2, 5]. К числу дифференцированных дисплазий относятся заболевания с определенным, установленным типом наследования, четкой клинической картиной, известными генными дефектами и биохимическими нарушениями. Наиболее типичные представители заболеваний этой группы – синдром Элерса–Данло, Марфана, несовершенный остеогенез и др. В группу недифференцированных ДСТ входят виды патологии, фенотипические признаки которых не встречаются при дифференцированных дисплазиях [5, 6].

По степени выраженности выделяют малые дисплазии (при наличии  $\geq 3$  фенотипических признаков), изолированные (с локализацией в 1 органе) и собственно наследственные заболевания соединительной ткани. В зависимости от преобладающих диспластических стигм различают 10 фенотипических вариантов ДСТ [6].

Пациенты с ДСТ имеют астеническую конституцию: высокий рост, узкие плечи, дефицит массы тела. Нарушения развития осевого скелета могут быть представлены сколиозом, кифозом, воронкообразной или килевидной деформациями грудной клетки, ювенильным остеохондрозом. Патология костно-суставной системы характеризуется О-образной или Х-образной деформацией конечностей, синдактилией, архаодактилией, гипермобильностью суставов, плоскостопием, склонностью к привычным вывихам и подвывихам, переломам костей [6].

Висцеральные поражения протекают с заинтересованностью центральной и вегетативной нервной систем, внутренних органов. Синдром ДСТ сердца может включать в себя пролапс митрального клапана, открытое овальное окно, гипоплазию аорты и легочного ствола, удлинение и

избыточную подвижность хорд, аневризмы коронарных артерий или межпредсердной перегородки. Пациенты с ДСТ склонны к артериальной гипотензии, аритмиям, АВ- и внутрисердечными блокадам, кардиалгиям, внезапной смерти [1, 6, 7].

Типичные проявления патологии органа зрения при ДСТ – близорукость, астигматизм, дальновзоркость, ниstagм, косоглазие, вывих и подвывих хрусталика [2, 5].

Заболевания из группы ДСТ не всегда диагностируются правильно и своевременно. Часто больные с теми или иными признаками дисплазии наблюдаются у врачей разных специальностей. Выявление характерных полиорганных нарушений, главным образом – со стороны опорно-двигательной, нервной и сердечно-сосудистой систем, с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии ДСТ.

Имеющиеся у нашего пациента неврологические расстройства были расценены как прогрессирующая мышечная дистрофия, конечностно-поясничной синдром с выраженным проксимальным парезом верхних и нижних конечностей.

Конечностно-поясничная мышечная дистрофия (КПМД), известная также как мышечная дистрофия Эрба, представлена генетически гетерогенной группой наследственных заболеваний мышц со сходным фенотипом. Развитие КПМД может быть обусловлено генетически детерминированными дефектами различных клеточных компонентов, в том числе внеклеточного матрикса, клеточных мембран и ассоциированных белков. Выделяют КПМД с аутосомно-доминантным типом наследования (КПМД 1-го типа) и аутосомно-рецессивным типом наследования (КПМД 2-го типа). Оба типа имеют подтипы. Для некоторых подтипов характерно поражение сердца, в том числе – с аритмиями.

Так, при КПМД типа 1А кардиомиопатии или аритмии встречаются в 50% случаев. При КПМД типа 1В дилатационная кардиомиопатия, АВ-блокада и желудочковые аритмии наблюдаются у 2/3 пациентов, дебютируя в возрасте 30–50 лет. Возможно наличие семейной истории случаев, как у нашего пациента. Типичны также респираторные осложнения и формирование контрактур, о чем есть упоминания в анамнезе нашего пациента уже со школьного возраста.

КПМД типа 1Е всегда сопровождается дилатационной кардиомиопатией с нарушением сердечной проводимости и мышечной дистрофией. Начало заболевания приходится на ранний взрослый возраст и медленно прогрессирует. Уже с 1–2-го десятилетия жизни после появления мышечной слабости возникают нарушения сердечного ритма и кардиомиопатия, что может быть причиной внезапной сердечной смерти.

Для определения подтипов КПМД и уточнения диагноза требуется молекулярно-генетическое тестирование причинных генных мутаций, что доступно лишь в научно-исследовательских лабораториях [8].

С другой стороны, АВ-блокада считается классическим проявлением анкилозирующего спондилита. По данным А.А. Годзенко и соавт. (2009) [9], АВ-блокада чаще встречается при поражении аорты и клапанов сердца, что демонстрирует связь между нарушением проводимости и поражением аорты и клапанов сердца при анкилозирующем спондилите. Но по данным указанных авторов, полная АВ-блокада выявляется лишь у 3 (0,87%) из 344 обследованных с достоверным диагнозом анкилозирующего спондилита, т.е. достаточно редко.

Таким образом, сочетание у данного пациента симптомов и синдромов, выявленных в детском, подростковом и молодом возрасте (ДСТ, КПМД, дилатационная кардиомиопатия

со сложными нарушениями ритма – синдром Фредерика – и патология опорно-двигательного аппарата), вероятнее всего, обусловлено генетическими факторами, приведшими к полисиндромности клинической картины, в которой каждый узкий специалист видит только «свою» патологию. В МКБ-10 мы не нашли нозологии с таким сочетанием синдромов; в литературе также не описаны аналогичные случаи. Скорее всего, выявленная ревматологами картина спондилита тоже является следствием врожденного дефекта соединительной ткани, который и привел к столь разнообразной симптоматике со стороны опорно-двигательного аппарата, которая диагностировалась в разные периоды жизни пациента и не свидетельствовала с достаточной убедительностью в пользу того или иного диагноза.

## Литература

1. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани / Запорожье: ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», 2011; 2.
2. Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению // Практическая медицина. – 2015; 4: 37–40.
3. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. – 2008; 2: 22–8.
4. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. – 2008; 16 (4, 314): 230–8.
5. Тябут Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани // Современная ревматология. – 2009; 2: 19–23.
6. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Рос. кардиол. журн. – 2012; 4 (96, прил. 1): 32.
7. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и др. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. – 2008; 6: 2–7.
8. Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Борова Е.Н. и др. Конечностно-поясная мышечная дистрофия с аутомсомно-доминантным типом наследования: пельвиофemorальная форма Лейдена-Мебиуса // Нервно-мышечные болезни. – 2013; 1: 46–61.
9. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Корсакова Ю.О. и др. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите // Научно-практическая ревматология. – 2009; 4: 4–10.

## RHEUMATOLOGICAL SYNDROMES IN CONGENITAL UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Professor **G. Bagirova**, MD; **E. Sagitova**, Candidate of Medical Sciences;  
**V. Gryaznov**, Candidate of Medical Sciences  
Orenburg State Medical University

*The paper gives a clinical case of congenital pathology in a 52-year-old patient; a concurrence of undifferentiated connective tissue dysplasia, muscular dystrophy, cardiomyopathy with arrhythmias, and articular syndrome. It traces the evolution of clinical manifestations ranging from childhood to the sixth decade of life.*

**Key words:** rheumatology, limb-girdle muscular dystrophy, connective tissue dysplasia, cardiomyopathy, complex heart rhythm disorders, articular syndrome.