

А.М. Шилов, д.м.н., профессор, М.В. Мельник, д.м.н., профессор, А.Ю. Свиридова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней
ОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – широко распространенная патология, с которой может столкнуться в практической работе врач любой специальности. Из-за разнообразия клинических проявлений ДСТ зачастую сложно объединить множество симптомов и обнаружить системную патологию.

Врожденные и/или наследственные дефекты соединительной ткани способны привести к нарушению жизненно важных функций и обуславливать заведомо серьезный прогноз для жизни и трудоспособности пациентов. В связи с этим особую ответственность на врача налагает установление диагноза на первом визите больного, что позволяет избежать ранней инвалидизации и сокращения продолжительности жизни пациента (до 40-45 лет).

Соединительная ткань (СТ) по своей значимости занимает в организме особое место, составляя около 50% всей массы тела. Источником образования СТ является мезенхима (эмбриональная СТ), из которой формируются кожа и кости, кровь и лимфа, гладкие мышцы и хрящи. СТ в отличие от любого другого типа ткани имеет уникальную структуру, состоящую из хорошо развитой внеклеточной матрицы и сравнительно небольшого числа клеток. Любой дисбаланс в этой системе может приводить к ДСТ. Термин «дисплазия» означает нарушения роста/развития ткани или органа.

Дисплазия СТ может происходить вследствие:

- нарушения синтеза коллагена;
- чрезмерной деградации коллагена;
- нарушения структуры коллагеновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки;
- аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами;
- разрушения ткани в результате аутоиммунных реакций;
- многих других, не изученных на сегодняшний момент, механизмов.

Большинство авторов разделяют наследственные заболевания СТ на дифференцированные и недифференцированные. Дифференцированные соединительнотканые дисплазии (ДСТД), в основе которых лежат вполне определенные и хорошо изученные генные дефекты, имеют установленный тип наследования, характерное поражение СТ и достаточно четкую клиническую картину. Наиболее частыми представителями ДСТД являются синдромы Марфана и Элерса-Данло, синдром гипермобильности суставов, синдром первичного пролапса митрального клапана (ПМК), несовершенный остеогенез и синдром вялой кожи. По многим из перечисленных наследственных заболеваний созданы международные консенсусы, в существующих рекомендациях детально описаны алгоритмы диагностики ДСТ. Однако в подавляющем большинстве случаев сочетание фенотипических признаков у больных, обращающихся к врачу, не соответствует ни одному из дифференцированных заболеваний. Подобные случаи вполне обоснованно можно относить к недифференцированным ДСТ (НДСТ).

Точных данных о распространенности ДСТ сегодня не существует, что обусловлено использованием авторами различных классификационных и диагностических подходов. Можно лишь предполагать, что частота выявления признаков ДСТ различной степени выраженности достаточно велика. Так, распространенность ДСТ у лиц молодого возраста колеблется от 14 до 85%, в том числе ПМК – до 30%, гипермобильности суставов – 10-20%, воронкообразной деформации

грудной клетки – 0,3-2,6%, сколиоза – 1,7% (Soucasos et al., 1997). По данным Е.Л. Трисветовой и О.А. Юдиной, исследовавших более 600 умерших, НДСТ встречается в 95% случаев.

Для диагностики НДСТ традиционно используют внешние и внутренние фенотипические признаки дисплазии. Внешние признаки подразделяются на костно-скелетные, кожные, суставные и малые аномалии развития. К внутренним относятся диспластические изменения со стороны зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, легких, органов брюшной полости, нервной системы. Г.И. Нечаева (2008) выделяет основные синдромы, развивающиеся у лиц с ДСТ в разном возрасте: синдром вегетососудистой дистонии – 0-19 лет, сосудистый синдром – 15-25 лет, скелетопатии – 6-17 лет, кардиомиопатия – 3-19 лет, клапанный синдром – 5-20 лет, психосоциальная дезадаптация – от 13 до 45 лет. Осведомленность о многообразии симптоматики НДСТ и системный подход нацеливают на поиск других клинических проявлений данной патологии. В качестве нового внешнего фенотипического маркера ДСТ описан радиально-лакунарный тип радужной оболочки глаза, а в качестве внутреннего – первичная недостаточность баугиниевой заслонки (врожденная неполноценность илеоцекального клапанного аппарата).

Хотя часто подразумевают, что этиология ДСТ имеет генетический компонент, детального анализа относительной роли факторов окружающей среды и генетических факторов не проводилось. Наиболее изучена в настоящее время роль дефицита магния в генезе ДСТ. Многочисленные научные работы, крупные статистические исследования, проведенные в разных странах мира, перевели проблему дефицита магния из теоретического в практическое русло. Особую значимость работы по магнию приобрели в последнее десятилетие, когда стало известно, что магний и кальций относятся к элементам, отвечающим за стабилизацию генома. Генотип человека не меняется в течение жизни и может быть определен еще в детском возрасте. Определенные его варианты являются постоянными внутренними факторами риска магниезависимых заболеваний (в отличие от внешних факторов, таких как экологическая обстановка, пища, состав воды, курение, алкоголь, стресс и т. д.). Поэтому при обнаружении полиморфизмов генов и при наличии семейной предрасположенности к дефициту магния риск развития магниезависимых заболеваний у таких пациентов повышен в десятки раз по сравнению с лицами, имеющими нормальный генетический статус.

Дефицит магния, как и дефицит многих других нутриентов, весьма распространен и относится к «болезням цивилизации». Группу риска составляют дети и лица старше 60 лет, на которых магниевый дефицит может оказывать наибольшее воздействие. Кроме того, группой риска в отношении формирования дефицита магния являются женщины репродуктивного возраста и беременные. На сегодня известно, что дефицит магния выявляется у 30% беременных и новорожденных (И.М. Воронцова, 2005).

Магний формально относится к макроэлементам – общее его содержание в организме составляет у взрослого человека около 21-28 г (в среднем 24 г). Около 2% магния содержится в биологических жидкостях (1,0% – в межклеточном пространстве, 0,5% – в эритроцитах и 0,3% – в плазме), 98% – в скелете, мышцах и мягких тканях. Более половины магния (до 53-60%) концентрируется в дентине и эмали зубов, костях и в тканях с наиболее высокой метаболической активностью и концентрацией митохондрий (мозге, сердце, мышцах, почках, печени). Лидирующей тканью по накоплению магния является плацента (Sparling, 1988).

Магний – универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме: он участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обмене. Особый интерес этот макроэлемент представляет в качестве физиологического фактора синтеза коллагена. С одной стороны, при недостаточной концентрации магния происходит усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуроната. С другой стороны, дефицит магния способствует повышению секреции металлопротеиназ, усилению активности лизилоксидазы и трансглутаминазы. В результате дестабилизируется тРНК, замедляется синтез белков СТ. Например, у пациентов с ПМК выявлено увеличение концентрации маркеров дефицита формирования СТ – повышены уровни гиалуроновой кислоты, сульфатированных протеогликанов, неполноценного коллагена I, III и V типов.

Последствия дефицита магния можно представить следующим образом. Первая группа заболеваний связана с нарушением электрической возбудимости клетки, при этом повышается возбудимость нервных клеток, кардиомиоцитов, клеток скелетной, а также гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов. Вторая группа патологий определена участием магния в ферментных реакциях по обеспечению обмена углеводов и АТФ, и на фоне его дефицита наблюдаются повышенная утомляемость, неадекватный теплообмен. Третья группа нарушений связана со структурообразующей ролью магния в медиаторном обмене (катехоламинов, тирозина, дофамина, норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты). Эта группа нарушений сопровождается депрессией, нарушением внимания, памяти, координации движений. Кроме того, длительный дефицит магния, особенно в сочетании с гиподинамией и дефицитом кальция, является одним из условий формирования сколиоза и остеохондроза позвоночника.

Таким образом, нарушение гомеостаза магния играет существенную роль в развитии заболеваний практически всех систем организма, в первую очередь нервной, костной, сердечно-сосудистой и репродуктивной. Поэтому ранняя диагностика ДСТ, особенно у детей, позволяет осуществлять соответствующую реабилитационную терапию и предотвратить прогрессирование заболевания. Одним из наиболее показательных терапевтических результатов

является эффективное лечение детей с ДСТ (главным образом с ПМК) магниесодержащим препаратом.

На заключительном пленарном заседании Российского национального конгресса кардиологов, проходившем в г. Москве в октябре 2009 г., на утверждение были представлены рекомендации для практических врачей. В перечень патологических состояний были включены наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) в кардиологии.

Согласно рекомендациям по рациональной фармакотерапии всем пациентам с признаками ННСТ целесообразно назначать курсовой прием препаратов, прямо и опосредованно влияющих на метаболизм СТ: стимуляторов коллагенообразования в сочетании с макроэлементными добавками, такими как магния ортат (Магнерот®).

Диагностика ДСТ базируется главным образом на многообразии клинико-морфологических проявлений и данных дополнительных методов исследования. При этом существует достаточно тесная взаимосвязь между числом внешних фенотипических признаков ДСТ и частотой ее выявления во внутренних органах, прежде всего в сердце (Л.В. Соловьева, 1998). В настоящее время разрабатываются клинико-прогностические критерии НДСТ для выделения группы риска по инвалидизации и/или ранней и внезапной смерти. Для более 200 признаков ДСТ определен их диагностический вес, условно рассчитанный в баллах.

Наиболее информативными признаками ДСТ являются:

- воронкообразная деформация грудной клетки III степени;
- килевидная деформация корпкокостального и костального типов;
- кифосколиоз III-IV степени (более 15°) по В.Д. Чаклину;
- воронкообразная деформация II степени;
- содержание общего оксипролина в суточной моче более 3 норм;
- кифосколиоз II степени;
- килевидная деформация манубриостерального типа;
- содержание гликозаминогликанов в суточной моче более 3 норм;
- сниженный индекс массы тела (<18,5 кг/м²).

Еще одной важной находкой при ПМК как частном проявлении ДСТ является удлинение интервала QT – предиктора внезапной сердечной смерти. Частота его выявления варьирует в широких пределах в зависимости от метода диагностики: при регистрации электрокардиограммы в покое (ЭКГ покоя) – 2,5-26,5%, при Холтер-ЭКГ – до 35,7%.

На основании вышеизложенного следует подчеркнуть, что пациенты, имеющие стигмы патологии СТ, а также члены их семей нуждаются во всестороннем глубоком генетическом, иммунологическом и общеклиническом обследовании. В связи с изменением структуры заболеваемости в сторону увеличения удельного веса наследственной патологии потребность в углубленном исследовании возрастает.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Фарматека, 2010, № 20 (213)