

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

---

**Нехайчик Т. А., Трисветова Е. Л.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

Общей точкой приложения вовлечения в патологический процесс костно-суставной системы при наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ) и ревматических заболеваниях является поражение структурных элементов плотной и/или рыхлой соединительной ткани (СТ). Существенная разница в клиническом течении обусловлена механизмами развития, которые в общих чертах можно назвать невоспалительными в первом случае и воспалительными (аутоиммунными) во втором. Сходство и различия следует ожидать в клинических особенностях артралгического, дорсалгического синдромов, развитии и течении синовита, энтезопатического синдрома.

Аномалии развития скелетно-мышечной системы являются основными признаками дисморфогенеза при ННСТ [13]. Сколиоз, кифоз, экскавация грудины, асимметрия грудной клетки, избыточная подвижность суставов, «слабость» связочного аппарата – далеко не полный перечень признаков, обусловленных нарушениями строения и метаболизма СТ. Функциональные изменения при ННСТ, приводящие к ограничению трудоспособности и инвалидизации, формируются значительно медленнее, по сравнению с ревматическими заболеваниями, и являются следствием прогрессивного течения наследственной соединительнотканной патологии и ассоциированных с ней заболеваний [12]. Вместе с тем аутоиммунные ревматические заболевания с вовлечением суставного аппарата могут развиваться на фоне ННСТ, и в этих случаях следует ожидать атипичность клинической симптоматики.

Особенности ревматической патологии с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата на фоне ННСТ в большей степени изучены у детей. Отмечена высокая склонность к рецидивированию суставного синдрома, в том числе синовита, с перерастяжением капсулы сустава экссудатом, формированием

бурситов суставов, испытывающих большую нагрузку, затяжную симптоматику болевого синдрома при менее выраженных функциональных нарушениях. К общим морфологическим признакам синовита относят преобладание экссудативной воспалительной реакции и более быстрое развитие грануляционной ткани с исходом в фиброз и склероз [1, 5].

Выделяют диагностически значимые изменения костно-суставной системы при ННСТ, включающие суставные и костные проявления, по которым проводится оценка фенотипа при моногенных и многофакторных нарушениях СТ [4]. В клинической практике используют признаки системных изменений, разработанных для синдрома Марфана, с балльной оценкой каждого признака, что позволяет провести количественный анализ, важный для дифференциальной диагностики наследственных синдромов. Большинство признаков (11 из 16) включает костно-суставные стигмы дисморфогенеза. В случае выявления признаков, оцениваемых в сумме в 7 баллов и более, диагностируют системное вовлечение СТ [4, 21].

Наиболее часто упоминаемой синдромной патологией среди костно-суставных изменений, ассоциированных с ННСТ, является синдром гипермобильности суставов (СГС), который определяют по большим и малым диагностическим критериям (Brighton, 1998). К большим признакам относят показатель подвижности суставов  $\geq 4/9$  (по Beighton) в настоящее время либо в прошлом и артралгии длительностью более 3 мес. с вовлечением более 4 суставов. Малые критерии включают различные признаки системного вовлечения, а также, в качестве альтернативы артралгиям, – боль в спине длительностью более 3 мес. либо спондилез/спондилолистез, обусловленный смещением тел позвонков в горизонтальной плоскости вследствие избыточной растяжимости связочного аппарата позвоночника, аномалий тел и отростков позвонков [4, 20, 14].

На практике обследование пациентов с подозрением на гипермобильность ограничивается подсчетом избыточно подвижных суставов по Beighton, несмотря на то, что выявление 4 и более баллов не может рассматриваться как патология при отсутствии соответствия критериям Brighton. Необходимость оценки периартикулярных поражений, а также болевых ощущений в спине также зачастую не учитывается клиницистами. Критерии Brighton имеют

высокую чувствительность и специфичность – 87-96% и 87-100%, соответственно [4].

Пациент с рецидивирующим подвывихом одного либо нескольких суставов обращается, как правило, к травматологу или хирургу. При отсутствии системного подхода к диагностике проявления гипермобильности могут быть не распознаны. Вместе с тем клиническая значимость СГС определяется тем, что данный синдром встречается как самостоятельная патология либо как признак наследственных моногенных или многофакторных синдромов ННСТ (синдром Элерса-Данло, Loeys-Dietz), при которых прогноз обуславливают сердечно-сосудистые изменения, в связи с чем различаются подходы к обследованию и лечению пациентов.

При стойких олигоартралгиях пациент обращается к ревматологу, в этом случае диагностический поиск направлен на выявление этиологических факторов недифференцированного периферического артрита или раннего ревматоидного артрита (РА). Современные классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010) [17] предполагают болезненность сустава полноценной альтернативной припухлости. Поэтому существенной для дифференциальной диагностики является градация болевого синдрома как воспалительного/невоспалительного; оценка утренней скованности – менее/более 30 мин.; выполнение теста бокового сжатия пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов, положительного при РА; оценка лабораторной активности (СОЭ, СРБ); определение ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированному пептиду [15].

Дополнительные трудности связаны с серонегативной по РФ формой суставного синдрома, для которого не характерно поражение мелких суставов кистей и стоп, традиционное для серопозитивного варианта РА [10].

Еще одним проявлением, ассоциированным с гипермобильностью суставов, является патология связочного аппарата. Гипермобильность височно-нижнечелюстного сустава, проявляющаяся «щелчками» при движении челюстями, манифестирует острыми или рецидивирующими подвывихами нижней челюсти с появлением постоянной дисфункции, остеоартроза, синовита, необратимых деформаций. Подобные изменения объясняют прогрессирующим нарушением трофики связочного аппарата в результате повышенной синтетической активности фибробластов, изменениями сосуди-

стого русла по типу васкулита с облитерацией мелких сосудов [6, 19]. Следует учитывать, что вовлечение нижне-челюстного сустава также характерно для РА и в случае хронического воспаления необходима дифференциальная диагностика заболеваний [15].

Диагностические проблемы могут возникнуть при выявлении ограничения разгибания локтевого сустава менее  $170-180^{\circ}$ , встречающегося при синдроме Марфана [4]. Поиск прочих признаков системного вовлечения СТ, характерных для ННСТ, отсутствие анамнестических данных за локальное или системное воспаление в прошлом, позволит исключить анкилозирование вследствие воспалительного процесса при ревматическом заболевании.

В случае сочетания у пациента молодого возраста гипермобильного синдрома и периферического суставного синдрома, болевого синдрома в нижней части спины и энтезопатий, рассматривают диагноз одного из вариантов спондилоартрита (СпА).

Дорсалгии у пациентов с гипермобильностью суставов чаще встречаются в виде торакалгий [11]. У лиц без диспластических проявлений более характерны люмбалгии, а у пациентов с воспалительной болью в нижней части спины часто определяют признаки сакроилеита. При дифференциальной диагностике следует использовать классификационные критерии воспалительных болей в позвоночнике, например, критерии ASAS (2009) [16], которые включают 5 признаков: постепенное начало, возраст начала  $<40$  лет, ночные боли, отсутствие уменьшения боли в покое, уменьшение боли после

в спине упражнений. Боль оценивается как воспалительная при выявлении 4 из 5 признаков.

У пациентов с СГС дорсалгии, как и артралгии, имеют неспецифический характер – боль появляется или усиливается во второй половине дня при длительных статических нагрузках (стоянии, иногда сидении), уменьшается или исчезает в положении лежа и при адекватном лечении [2, 20]. Характерна метеозависимость, провокация болевого синдрома психотравмирующими ситуациями, гормональной перестройкой организма, острыми респираторными заболеваниями. Значительные физические нагрузки могут вызывать боли в ночное время, что требует детализации ощущений для исключения воспалительной артропатии [2, 11].

Дополнительным критерием воспалительного компонента болевого синдрома является хороший эффект от назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – значительное уменьшение боли при трехдневном приеме среднесуточных доз. По отношению к болевому синдрому при гипермобильном синдроме категоричное мнение об абсолютной неэффективности НПВП в настоящее время не поддерживается. Назначение этой группы препаратов (внутрь, внутримышечно, местно), локальное введение глюкокортикоидов – стандартные методы купирования острой суставной и периартикулярной боли, меньший лечебный эффект наблюдают при хроническом болевом синдроме [9, 11].

Непростой диагностической задачей может стать рецидивирующий синовит при ННСТ, который обычно не сопровождается системной воспалительной реакцией и в большинстве случаев имеет связь с травмой или физической нагрузкой. Однако при определенной степени механической перегрузки могут возникнуть изменения по типу нагрузочной артропатии в виде артрита с экссудативным синовитом или бурситом вследствие микронекрозов и воспалительной реакции вокруг них [3, 11].

Следует учитывать перекрестную симптоматику суставных и периартикулярных изменений при ННСТ и реактивных артритах (РеА). Наиболее характерный вариант энтезопатии – ахиллобурсит и подошвенный апоневрозит – встречается в одном и другом случае. Заинтересованность суставов предплюсны и воспалительный процесс в связочном аппарате при РеА быстро приводит к развитию выраженного плоскостопия, которое является частым проявлением ННСТ. Суставы, подвергающиеся травматизации, зачастую являются первой мишенью при присоединении воспалительных артропатий из группы СпА [7].

Заболевания группы СпА дифференцируют с широким кругом дегенеративных заболеваний скелета, проявления которых также могут быть обусловлены патологией СТ. Общие принципы дифференциального диагноза воспалительных и невоспалительных поражений позвоночника изложены в таблице [7].

Таблица. – Дифференциальная диагностика аксиальных форм спондилоартрита и дегенеративных заболеваний позвоночника

<i>Характер боли</i>	Воспалительная	Механическая
<i>Ограничение движений</i>	Во всех плоскостях	Преимущественно в одной плоскости
<i>Лабораторные тесты</i>	HLA-B27, повышение СРБ, СОЭ	СОЭ, СРБ в норме
<i>Рентгенография</i>	Сакроилеит, передний спондилит, синдесмофиты	Грыжи Шморля, деформации тел позвонков, кифоз, фрагментация апофизов, спондилофиты, снижение высоты межпозвонковых дисков
<i>MPT</i>	Воспалительные изменения	Дегенеративные изменения, протрузии дисков

Среди наиболее частых причин невоспалительной боли в спине в молодом возрасте встречается выступает СГС с/без сколиоза, кифосколиоза, юношеских форм остеохондроза (болезнь Кальве) и юношеского кифоза (болезнь Шейермана-Мау), при котором формируется кифотическая осанка, подобная «позе просителя» при анкилозирующем спондилите (АС), что является поводом для диагностических ошибок. Вместе с тем выявление характерных для болезни Шейермана-Мау рентгенологических изменений не исключает наличие АС [7, 10, 12, 18].

В некоторых случаях в дифференциальном диагнозе играют роль гендерные различия. Так, АС традиционно считается преимущественно «мужской» болезнью. Между тем гипермобильность суставов и кожные проявления нарушений СТ чаще выявляют у девочек. Помимо того, в подростковом возрасте у девушек по сравнению с юношами отмечается более быстрое прогрессирование сколиоза вследствие влияния женских половых гормонов на метаболизм СТ. Тестостерон стимулирует фибропластические реакции, ускоряя синтез СТ, обуславливая ее большую прочность и меньшую растяжимость. Эстрогены, напротив, увеличивают количество тучных клеток, способствуя отечности СТ и формированию экссудативных реакций. Под действием женских половых гормонов происходит преждевременное созревание фибробластов и разрушение

части клеток с продукцией легкорастворимого, эластичного коллагена [8].

В качестве примера сочетания ревматической патологии с костно-суставными проявлениями ННСТ приводим следующий клинический случай. Пациент Ч., 1993 г. р., рядовой срочной службы. При призыве имел ограничения к военной службе по остеохондрозу поясничного отдела 1 степени, вертеброгенной люмбалгии, невуса правого плеча. На протяжении двух лет перед призывом в армию отмечал периодические боли в области крестца с иррадиацией в правое бедро, по поводу чего выполнена компьютерная томография (КТ) поясничного отдела позвоночника и диагностированы грыжи L5-S1, о которых не сообщил медицинской комиссии военкомата. После призыва, на фоне возросших физических нагрузок, боли в пояснице усилились. С июня 2015 в связи со стойким болевым синдромом неоднократно обращался за медицинской помощью. В августе 2015 г. госпитализирован в 432 ГВКМЦ с жалобами на боли в области крестца, поясницы, проекциях тазобедренных суставов. Уменьшение болевых ощущений в нижней части спины отмечал после утренней разминки, к концу дня боли усиливались, эффекта на прием НПВП не отмечал. Клинические тесты сакроилеита (симптомы Кушелевского, Макарова), были отрицательные, выявили локальную болезненность в проекции правого крестцово-подвздошного сочленения. Результаты лабораторных исследований показали умеренную воспалительную активность (СОЭ 21–23 мм/ч, СРБ 19,9-28,0 мг/л). При регулярном применении НПВП за время госпитализации отметил улучшение состояния. При инструментальном исследовании получены следующие результаты: рентгенография пояснично-крестцового отдела – неравномерное незначительное расширение щелей, нечеткость суставных поверхностей, неоднородность структуры формирующих костей с элементами остеоартроза; МРТ – двусторонний сакроилеит, признаки симфизита; повторное МРТ через месяц – деформация и нечеткость контура кортикального слоя, расширение суставных щелей, больше справа. Изменение МР-сигнала от контактных отделов за счет дегенеративных поствоспалительных изменений и внутрикостного отека. В правом крестцово-подвздошном сочленении – массивный отек, в левом – преобладают явления дегенерации. Отмечается повышение МР-сигнала на уровне видимых отделов дугоотростчатых суставов.

Ввиду атипичности болевого синдрома было рекомендовано выполнение рентгенограммы тазобедренных суставов. Заключение – суставные щели обоих суставов неравномерно сужены (до 4,5 мм), больше справа, суставные поверхности уплотнены. Определяется недопокрытие головок бедренных костей. В головке правого бедра определяется участок уплотнения до 8х6 мм с нечеткими и неровными контурами (по типу эностоза). У большого вертела левого бедра определяется отдельно лежащая тень костной плотности (несиностозированный апофиз). Рентгенография грудного отдела позвоночника – остеохондропатия грудного отдела позвоночника (Th7–Th9), изолированный остеохондроз (Th7–Th8) 2 ст.; рентгенография поясничного отдела позвоночника – остеохондропатия грудо-поясничного отдела позвоночника. ЭХО-КС – 2 аномально расположенные хорды, осмотр дерматологом – множественные пигментные невусы, лор – искривление перегородки носа. Выполнено обследование на хламидиоз, определение РФ – результаты отрицательные, эндоскопическое исследование кишечника – без патологии. *Окончательный диагноз:* недифференцированный аксиальный спондилоартрит, активность 1 ст., двусторонний сакроилеит 2 стадии, симфизит, с незначительным нарушением функции. Изолированный грудной остеохондроз 2 степени без нарушения функции. Двусторонний диспластический коксартроз 1 стадии справа с незначительным нарушением функции справа, слева – без нарушения функции. Врожденные пигментные невусы туловища небольших размеров, Поперечные апикулярная и базальная аномально расположенные хорды в полости левого желудочка. Искривление перегородки носа без нарушения функции носового дыхания. Таким образом, у пациента диагностирована ранняя форма АС на фоне множественных диспластических изменений СТ в виде скелетных и системных проявлений.

Основная проблема в верификации диагноза заключалась в модификации болевого синдрома. Ввиду сочетания признаков сакроилеита и диспластических изменений со стороны позвоночника и тазобедренных суставов воспалительный компонент боли прослеживался нечетко, отсутствовал характерный клинический ответ на прием НПВП при положительной динамике лабораторных тестов [11].



Знание особенностей поражения СТ при ННСТ позволяет своевременно диагностировать патологию опорно-двигательного аппарата и провести грамотный дифференциальный диагноз с воспалительными заболеваниями периферических суставов и позвоночника, что определяет выбор адекватной тактики ведения пациента.

### **Литература:**

1. Аббакумова, Л. Н. Патология суставов у детей с дисплазией соединительной ткани / Л. Н. Аббакумова // Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – Спб.: Элби-Спб, –2009. – 321- 326.
2. Беленький, А. Г. Гипермобильный синдром – системное невоспалительное заболевание соединительной ткани / А. Г. Беленький // Consiliummedicum [Электронный ресурс]. – 2006. – 8(8). – Режим доступа:[http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-08-2006/gipermobilnyy\\_sindrom\\_sistemnoe\\_nevospalitelnoe\\_zabolevanie\\_soedinitelnoy\\_tkani](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-08-2006/gipermobilnyy_sindrom_sistemnoe_nevospalitelnoe_zabolevanie_soedinitelnoy_tkani). – Дата доступа 14.10.2015
3. Воронцов, И. М. / Артриты у детей / И. М. Воронцов. – СПб.: Издательство ГПМА, 2003. – 32 с.
4. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений со-единительной ткани: национальные клинические рекомендации / Е. Л. Трисветова [и др.]. – Минск, 2014. – 69 с.
5. Клинические особенности реактивных артритов у детей с несостоятельностью соединительной ткани / Артамонова В. А. [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов Серия «Медицина». – 1999. – № 2. – С. 115 – 119.
6. Патогенез внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава при дисплазии соединительной ткани; морфология, клиника и лечение / Куприянов И. А. [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – 2(108). – С. 93-98.
7. Рудой, А. С. Современные подходы к диагностике и лечению спондилоартритов: учеб.-метод. пособие / А. С. Рудой [и др.]. – Минск: БГМУ, 2015. –108 с.
8. Серов, В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) В. В Серов, А. Б. Шехтер. – Москва: Медицина, 1981. – 312 с.
9. Синдром гипермобильности суставов: диагностика и лечение пациентов в амбулаторной практике / Викторова И. А. [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – №4. – С.42-46.