

Т.М. Соломенчук¹, Н.О. Рак¹,
О.В. Заремба¹, Р.О. Задорожна²

¹Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького МОЗ України,
кафедра сімейної медицини ФПДО
²Комунальне некомерційне
підприємство «Лопатинська
районна лікарня» Лопатинської
селищної ради Львівської області

УДК: 616.12-008.331.1:616-018.2]-
036-06-07

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ПОЄДНАНА З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, УСКЛАДНЕНЬ ТА ДІАГНОСТИКИ (огляд літератури)

Резюме. Коморбідність — це співіснування патогенетично або генетично взаємопов'язаних двох або більше захворювань в одного пацієнта. З кожним роком збільшується кількість хворих із коморбідними ураженнями, які погіршують перебіг основної хвороби або призводять до її хронізації, є причиною інвалідизації та передчасної смерті. Яскравим прикладом поєднаних станів може бути наявність у пацієнта з АГ цукрового діабету, ІХС, хронічного обструктивного захворювання легень, дисплазії сполучної тканини (ДСТ). ДСТ — це генетично детерміновані стани, які характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини (СТ), що призводять до порушення формування органів і систем, мають прогресивний перебіг та визначають особливості асоційованої патології [1].

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дисплазія сполучної тканини, особливості клінічного перебігу, ускладнення, діагностика.

Актуальність. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) тісно пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ), яка посідає провідне місце в структурі смертності та збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Високий рівень артеріального тиску (АТ) — один із головних факторів ризику (ФР) розвитку кардіальної та цереброваскулярної патології, який суттєво впливає на тривалість життя в усьому світі та в Україні. Ще одним із чинників, який відіграє важливу роль у патогенезі АГ, але недостатньо вивчений щодо її перебігу та прогресування, є дисплазія сполучної тканини. Особи з ДСТ частіше мають артеріальну гіпотонію або нейроциркуляторну дистонію, але в подальшому в третини таких молодих людей формується синдром АГ.

Основа патогенезу АГ, поєднаної з ДСТ — дисфункція ендотелію артеріального русла, вираженість якої залежить від тривалості, ступеня важкості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності антигіпертензивної терапії та її ангіопротекторної активності. При виникненні імунного запалення ендотелій стає однією з мішеней дії цитокінів, які регулюють розвиток

місцевих захисних реакцій у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, СТ та епітелію. СТ за своєю значущістю посідає в організмі особливе місце, оскільки становить близько 50% всієї маси тіла [2]. Джерелом утворення СТ є мезенхіма (ембріональна СТ), з якої формуються шкіра та кістки, кров і лімфа, гладенькі м'язи та хрящі. На відміну від будь-якого іншого типу тканин, СТ має унікальну структуру, яка складається з добре розвиненої позаклітинної матриці та порівняно невеликої кількості клітин. Будь-який дисбаланс у цій системі може призводити до ДСТ.

Характер успадкування ДСТ — полігенно-мультифакторіальний (захворювання зі спадковою схильністю), коли мутації великої кількості генів, випадкова перекомбінація алелей від батька та матері щоразу призводять до формування нового унікального генотипу [3].

ДСТ розділяють на диференційовану та недиференційовану. До диференційованих ДСТ належать захворювання, які мають певний тип успадкування та чіткі клінічні ознаки (синдром Марфана, Елерса — Данлоса, синдром млявої шкіри, недосконалий остеогенез тощо). До недиференційованої дисплазії сполучної тканини

© Т.М. Соломенчук, Н.О. Рак, О.В. Заремба, Р.О. Задорожна

входить безліч аномалій СТ без чітко окресленої симптоматики [4]. Сьогодні виділено безліч фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини та мікроаномалій, які умовно можна розділити на зовнішні, що виявляються при фізикальному обстеженні, та вісцеральні ознаки — з боку внутрішніх органів. Т.І. Кадуріна (2009) у своїй монографії виділяє MASS-фенотип, марфаноподібний та елерсоподібний фенотипи, відзначаючи, що саме ці три фенотипи є найбільш частими формами ДСТ. Слід відмітити, що MASS-фенотип займає самостійну позицію в електронному каталозі спадкових захворювань (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) — OMIM (MASS-синдром; OMIM 604308, генний локус: 15q21.1).

Клінічні спостереження свідчать про високу частоту поширення АГ в осіб із проявами ДСТ, яка може досягати 30-40% серед усього населення [5]. Основним морфофункціональним проявом ДСТ є збільшення еластичності тканин, у тому числі судин, зменшення їх жорсткості, що вказує на більш сприятливий прогноз перебігу есенціальної АГ на тлі ДСТ. Патогенез АГ при ДСТ залежить від ФР, збільшення яких веде до прогресування дисфункції парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, дисбалансу α_1 -адренорецепторів, зниження діапазону ауторегуляції мозкового кровообігу. Клінічні прояви АГ, поєднаної з ДСТ, можуть виникати в будь-якому віці, частіше в періоди збільшення навантаження на організм і приєднання судинної недостатності [6].

Прояви ДСТ доцільно розглядати в контексті формування відповідних клінічно-функціональних синдромів: бронхолегеневого, аритмічного, клапанного, артеріальної гіпо- та гіпертензії, метаболічної кардіоміопатії, торако-діафрагмального серця, судинного синдрому, раптової смерті, тромбогеморагічного, торако-діафрагмального, вертеброгенного; патології органа зору, травної, сечовидільної та вегетативної нервової систем; синдрому синкопальних станів, імунологічних порушень; гіпермобільності суглобів, остеопатії, диспластичної поліневропатії, патології стопи, репродуктивних порушень; синдрому анемії, астенії, хронічної втоми; косметичного синдрому; психічних розладів та розладів поведінки. У жінок, що народжували, виділений синдром протрузії й релаксації тазового дна. Частина досліджень відносять АГ, поєднану з ДСТ, до самостійних форм симптоматичної АГ, які, на їхню думку, неможливо віднести до есенціальної АГ унаслідок первинного ураження органів-мішеней. Патологія нирок, центральної нервової системи, ендокринних залоз при АГ за наявності ДСТ є взаємозумовленою [7]. У пацієнтів із підвищеним рівнем АТ та ознаками ДСТ відмічається домінування симпатичного відділу вегетативної

нервової системи в спокої (58,8%) і розвиток надлишкового або недостатнього вегетативного забезпечення різних форм діяльності (91,3%). Перші підйоми АТ за умови ДСТ можуть бути виявлені у віці $15,0 \pm 0,2$ року. Діапазон коливань АТ становить 140/80-190/110 мм рт. ст., у 32% осіб із ДСТ виявлено кризовий перебіг АГ із подальшою стабілізацією [8].

Факторами, які впливають на розвиток АГ в осіб із наявністю ДСТ, є:

- спадкова схильність (документована у 83,5% випадків, по лінії матері виявляється в 60% осіб);
- порушення вегетативної регуляції з переважанням симпатикотонії, збільшення числа адренергічних рецепторів, чутливості судинної стінки до адренергічної стимуляції на тлі зниження парасимпатичних впливів;
- прогресування диспластичних змін серця (пролапс мітрального клапана, міксоматозна дегенерація, регургітація), тахікардія, подовження відновного періоду при велоергометрії, збільшення загального периферичного опору судин;
- патологія нирок: нефроптоз, гіпоплазія, ротація, вроджені аномалії ниркових судин;
- порушення та зміни кровотоку по хребтових артеріях за рахунок порушення входження в канал шийних хребців при диспластичних змінах шийного відділу хребта зі звуженням просвіту судин, що може призвести до закриття кровотоку;
- гіпоплазія артерій як результат патології СТ, яка призводить до дефекту формування сполучнотканинного каркаса судинної стінки;
- ангіодисплазії брахіоцефальних судин: S-подібна деформація, різноманітні види патологічної звивистості внутрішніх сонних артерій, мішкоподібні аневризми мозкових артерій;
- вроджені особливості судинного русла, які призводять до ремоделювання артерій м'язового та еластичного типів, порушення їх пружно-еластичних властивостей зі змінами периферичного опору;
- нейроінфекції, травми черепа, нирок, хребта, перенесені з перших років життя;
- ожиріння й гіперпролактинемія як прояв гіпоталамічного синдрому (гіперпролактинемія супроводжується стимуляцією β_1 -рецепторів, метаболічною дією на інтиму судин, гладенькі м'язи артеріол з їх проліферацією та підвищенням чутливості до вазопресорів);
- заняття важкими видами спорту [9-11].

Провідною патологією в осіб із ДСТ, що визначає прогноз та якість життя, є зміни з боку

серцево-судинної системи (ССС): пролапс клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанних структур, дилатація фіброзних кілець, пролабування міжшлуночкової перегородки, аневризма міжпередсердної перегородки, розширення кореня аорти і стовбура легеневої артерії у віці до 40 років за відсутності периферичного легеневого стенозу або будь-якої іншої причини, розширення або розшарування стінки грудного або черевного відділу аорти у віці до 50 років, аневризми, зниження діаметра та підвищена звивистість артеріальних судин, дисекція або розрив судини з крововиливом у внутрішні органи в молодому віці, структурні зміни абдомінальної судинної системи, хронічна гіпотензія, синдром АГ (найчастіше асоційований із вертеброгенним, судинним синдромами, патологією сечовидільної системи), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, вульви, малого таза в молодому віці, варикоцеле [12].

Виділяють найбільш поширені скарги хворих на АГ, поєднану з ДСТ: метеочутливість (78,6%), тривога, гнів (78,2%), кардіалгії (72,2%), запаморочення (71,1%), загальна слабкість (68,4%), серцебиття (67,2%), депресія (54,7%), задишка (54,5%), зниження працездатності (48,0%), головний біль (45,6%) [13]. За даними досліджень, клінічні прояви ДСТ із боку ССС найчастіше проявляються у вигляді пролапсу клапанів серця, додаткових хорд ЛШ, порушення серцевого ритму й провідності серця, підвищенням ризику розвитку інфекційного ендокардиту, легеневої гіпертензії, синдрому раптової смерті. Найбільш часто виявляють внутрішньошлуночкові блокади (46,4%), синдром Клерка — Леві — Крітеско (27,9%), синусову брадикардію, порушення процесів реполяризації по всіх стінках, шлуночкові екстрасистоли [14].

Патологія брахецефальних артерій (гемодинамічно значущі вигини хребетних артерій у каналі поперечних відростків, гіпоплазії хребетних артерій) може викликати ішемію головного мозку з рефлекторним підвищенням АТ.

Порушення статичної та динамічної функцій шийного відділу хребта в ранній період життя призводить до розвитку остеохондрозу. Порушення взаємодії функціонування кісткових і нервово-судинних структур головного та спинного мозку, постійна травматизація хребетних артерій і нервових сплетінь, що їх оточують, призводить до ангіоспастичних розладів. Часто виявляється безпосередня компресія артерій аномальними кістково-м'язовими структурами. Наслідком синдрому хребетної артерії є ішемія головного мозку, що сприяє розвитку гіпертензії центрального генезу.

Патологія нижньогрудного та поперекового відділів хребта може призвести до нейрогенної

дисфункції сечової системи, порушення пасажу сечі й розвитку захворювань нирок. Ураження хребта веде також до подразнення вегетативних гангліїв, що розміщені вздовж хребта, з подальшим підвищенням тонуусу симпатичної нервової системи, рефлекторним спазмом периферичних судин. Патологію нирок (нефроптоз, асоційований з аномаліями та вадами розвитку нирок і ниркових судин) виявлено в значній кількості (80%) пацієнтів із ДСТ. При поєднанні порушень із боку нирок і хребетного стовпа у два рази зростає частота АГ і в чотири рази частіше спостерігається її ускладнений перебіг [15].

Серед ускладнень, які виникають, відмічено такі:

- 1) у 46% осіб із ДСТ виявлено підвищення АТ, гіпертонічні кризи з'являються через 6 місяців занять важкими видами спорту;
- 2) у 20% молодих людей раптова смерть виникає під час занять спортом, у 50% — у період відпочинку, у 30% — під час сну;
- 3) у 2% померлих унаслідок раптової зупинки кровообігу причиною були аномалії коронарних судин [15].

Численні факти свідчать про те, що особи, які мають ознаки ДСТ, помирають передчасно в молодому, працездатному віці внаслідок ускладнень ССЗ: фібриляції шлуночків, тромбоемболії легеневої артерії, геморагічного шоку через розрив аневризми аорти, крововилив у мозок у результаті розривів артерій головного мозку, профузні кровотечі, зумовлені розривом дрібних артерій внутрішніх органів — носових, стравохідних, маткових. Приєднання провокуючих факторів (фізичне навантаження, психоемоційний стрес, інфекції, інтоксикації, травми, оперативні втручання, біль) може бути причиною маніфестації ускладнень, які є причиною раптової смерті.

Проведені патоморфологічні дослідження осіб молодого віку (до 39 років) із ДСТ, які загинули раптовою смертю, виявили зміни поперечних розмірів аорти, звивистість судинного русла серця, ураження судин еластичного типу з нерівномірною товщиною стінок судин і формуванням мішкоподібних аневризм. При мікроскопічному дослідженні відмічали зміни ендотеліального шару зі значною деформацією колагенових волокон адвентиції, розрідження та фрагментацію еластичних волокон, зменшення числа гладких клітин, розщеплення середньої оболонки збідненої колагеновими волокнами стінки аневризми, розростання колагенових волокон навколо вазавазум (vasa vasorum).

Наявність аритмічного синдрому при ДСТ, який ускладнює перебіг АГ, зумовлюють шлуночкова екстрасистолія різних градацій — мономорфна, рідше — поліморфна; мономорфна передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція

водія ритму; атріовентрикулярні та внутрішньошлуночкові блокади; аномалії проведення імпульсу по додаткових шляхах; синдром передчасного збудження шлуночків; синдром подовження інтервалу QT. Частота виявлення аритмічного синдрому в пацієнтів із проявами ДСТ становить 50-65%, ЕКГ-ознаки гіпертрофії стінок ЛШ відзначені у 22,9% осіб, ЕКГ-висновок без ознак порушення ритму та провідності наявний у 18% осіб [16].

Одним із проявів ДСТ є аритмічний синдром. Частота поширення порушень ритму та провідності серця, а також інших змін за даними ЕКГ-моніторингу у хворих із наявністю ДСТ становить: надшлуночкова екстрасистоля (31,1%), порушення процесів реполяризації та шлуночкова екстрасистоля (19,6%), блокада ніжок пучка Гіса (14,7%), порушення внутрішньошлуночкової провідності (11,4%), тахікардія (9,8%), атріовентрикулярна блокада 1-2-го ступеня важкості й брадикадія (8,1%), міграція водія ритму (6,8%), депресія сегмента ST (3,2%), синдром Вольфа — Паркінсона — Вайта (1,9%), фібриляція та тріпотіння передсердь (1,6%), синоаурикулярна блокада і синдром подовженого QT (1,3%) [16, 17].

ФР несприятливого прогнозу АГ за наявності ДСТ вважаються асоційовані аномалії та вади розвитку, виражені прояви клапанного, аритмічного, судинного синдромів, обтяжена спадковість (випадки ранньої або раптової смерті), реанімація або інтенсивна терапія в анамнезі, хронічні запальні захворювання, куріння, нераціональне харчування, гіпотрофія, низька фізична активність.

Серед предикторів високого ризику ускладнень або ранньої та раптової смерті у хворих на АГ, поєднаної з ДСТ, особливу увагу надають:

- пролапсу клапанів з ознаками міксоматозної дегенерації або регургітації II-IV ступеня;
- розширенню кореня аорти, синуса Вальсальви, гирла легеневої артерії;
- аневризмі церебральних судин, аорти;
- порушенню серцевого ритму: синдром слабкості синусового вузла, шлуночкова тахікардія, шлуночкова екстрасистоля (III-IV клас, за класифікацією Лауна та Вольфа, 1971), фібриляція або асистолія шлуночків;
- метаболічній кардіоміопатії II-III ступеня, торако-діафрагмальному серцю, легеневому серцю, значному зниженню варіабельності серцевого ритму, серцевій недостатності з діастолічною або систолічною дисфункцією.

Для виявлення зовнішніх ознак ДСТ застосовують методику, розроблену Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуновою (2009), яка включає оцінку фізичного розвитку (будова тіла, масо-ростовий показник), клінічних проявів скелетних аномалій (доліхостеномелії, арахнодактилії, деформації грудної клітки, плоскостопість, патології хребта, щелепно-лицевий дисморфізм), стану шкіри та її

придатків, м'язів, суглобів (гіпермобільність суглобів) із подальшим розрахунком діагностичного коефіцієнта й коефіцієнта інформативності (за І.А. Вікторовою, 2004). При досягненні діагностичного порогу (21 бал) формулюється висновок про наявність ДСТ (табл. 1).

Таблиця 1. Діагностичні коефіцієнти й коефіцієнти інформативності ознак дисплазії сполучної тканини та стигм дизембріогенезу

№ з/п	Ознака дисплазії сполучної тканини	Діагностичний коефіцієнт	Коефіцієнт інформативності
1	2	3	4
1	Деформація грудної клітки 2-3-го ступеня	15,17	2,684
2	Плоскостопість	4,95	1,231
3	Зниження масо-ростового показника	5,34	1,080
4	Помірна гіпермобільність суглобів	6,42	0,967
5	Астенічна грудна клітка	5,91	0,857
6	Синдром прямої спини	8,39	0,826
7	Гіпотрофія м'язів	7,50	0,771
8	Доліхостеномелія	8,64	0,654
9	Сколіоз 1-2-го ступеня	4,57	0,521
10	Діастаз прямих м'язів живота	4,44	0,484
11	Вентральні грижі	9,54	0,425
12	Шкірні стрії	6,08	0,413
13	Варикозно розширені вени	4,89	0,397
14	Деформація грудної клітки 1-го ступеня	5,87	0,370
15	Гіпереластоз шкіри	7,32	0,359
16	Гіперкіфоз грудного відділу хребта	4,98	0,296
17	Виразена гіпермобільність суглобів	8,57	0,295
18	Шов «цигарковий» папір	6,02	0,262
19	Геморагічні шкірні прояви	8,45	0,249
20	Арахнодактилія	7,99	0,235
21	Готичне піднебіння	6,08	0,207
22	В'яла дрябла шкіра	7,72	0,202
23	Коротка вуздечка язика	4,98	0,179
24	Низько розташовані вушні раковини	5,62	0,166
25	Відхилення першого пальця стопи дозовні	2,97	0,162
26	Вуздечка верхньої губи	8,61	0,157
27	Гіперлордоз поперекового відділу	4,13	0,147
28	Гіпотонія м'язів	1,90	0,144
29	Деформовані вушні раковини	5,33	0,141
30	Гіпертелоризм очей	6,58	0,128
31	Тонка прозора шкіра	1,97	0,126
32	Гіпотелоризм очей	4,98	0,120
33	Другий палець стопи більший за перший	1,52	0,116
34	Екзофтальм	4,73	0,104
35	Епікант	4,59	0,096
36	Гетерохромія райдужки	3,16	0,093
37	Додаткові зуби	2,71	0,091
38	Сандалеподібна щілина	1,34	0,090
39	Передня діастема	3,80	0,089
40	Енофтальм	4,36	0,083
41	«Порожниста стопа»	2,55	0,068
42	Низький ріст волосся на чолі, шиї	1,92	0,065
43	Великі вуха, що стирчать	8,22	0,060
44	«М'яті» вушні раковини	3,57	0,050

Після верифікації діагнозу ДСТ оцінюють ступінь її важкості в балах, враховуючи зовнішні, внутрішні ознаки СТ і лабораторні показники (за Т.І. Кадуріною, В.Н. Горбуновою, 2009) — табл. 2, 3. Ступінь важкості ДСТ у кожного хворого встановлюють за сумою балів: легкий ступінь ДСТ — сума балів <20, середній — 21-40, важкий — 41 і більше.

Сучасним методом підтвердження наявності ДСТ є визначення рівнів оксипроліну та глікозаміногліканів у сечі, а також лізину, проліну, оксипроліну в сироватці крові, які мають найбільшу діагностичну цінність.

Розвиток ДСТ пов'язаний як із порушенням синтезу колагену та фібрилогенезу, так і з аномаліями його біодеградації, ферментопатіями, дефектом фібронектину, глікопротеїдів, протеогліканів і дефіцитом різних кофакторів (мідь, цинк, кисень, аскорбінова кислота тощо), які беруть участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків для стабілізації колагенових структур. Відомо близько 28 типів колагену, які кодуються понад 40 генами. Типи колагену відрізняються один від одного за амінокислотною послідовністю, а також за ступенем модифікації, інтенсивності гідроксилування або глікозилування.

Таблиця 2. Зовнішні ознаки сполучної тканини в оцінці ступеня важкості дисплазії сполучної тканини

№ з/п	Показник	Бали
I	Фізичний розвиток/конституціональний тип	
	Індекс Кетле (ІМТ) — 18,5-17	2
	Індекс Кетле — 17-15	3
	Індекс Кетле — <15	4
	Астенічний тип конституції	2
II	Шкіра, волосся, нігті, вушні раковини, рогівка, м'язи	
	Шкіра бархатиста, ніжна	2
	Шкіра тонка	3
	Шкіра гіпереластична	
	– легкий ступінь	3
	– помірний ступінь	4
	Келоїдні рубці	
	– поодинокі	2
	– множинні	3
	Гіперпігментація шкіри над остистими відростками хребців	4
	Атрофічні стрії в нижньогрудному або поперековому відділі хребта	6
	Симптом «цигаркового паперу»	
	– дрібні ділянки	3
	– великі ділянки	6
	Петехії/екхімози/носові кровотечі	3
	Блакитні склери	3
	Волосся (тонке/ламке/ділянки алопеції)	2
Нігті (м'які/ламкі/розшаровані)	2	
Вушні раковини (м'які/згортаються в трубочку)	3	
Міотонічний синдром	3	
Діастаз прямих м'язів живота	3	
Грижі/опущення органів/післяопераційні грижі	4	
III	Щелепно-лицева ділянка	
	Вузкий лицевий скелет	2
	Звуження щелеп	2
	Хрускіт, підвищені скронево-нижньощелепного суглоба	4
	Готичне/високе піднебіння	3
	Великі розміри/аномалії прорізування зубів	3
	Порушення прикусу	2
	Гіпоплазія/ерозія/клиноподібні дефекти емалі	3

№ з/п	Показник	Бали
	Пародонтит	3
	Карієс зубів	2
IV	Кістково-суглобова система	
	Доліхостеномелія	4
	Гіпермобільність суглобів	
	– помірна	3
	– виражена	6
	Арахнодактилія	6
	Сколиоз	
	– I ступеня	3
	– II ступеня	4
	– III ступеня	6
	Патологічний кіфоз грудного відділу хребта	4
	Патологічний лордоз поперекового відділу хребта	2
	Асиметрія стояння лопаток, «в'яла постава»	2
	Плоска спина	2
	Біль у ділянці хребта	4
	Асиметрія кісток таза	2
	Воронкоподібна деформація грудної клітки	
	– I ступеня	3
	– II ступеня	4
– III ступеня	6	
Кілеподібна деформація грудної клітки	6	
Плоскостопість: поперечна/поздовжня	3	
Вальгусна установка стоп	3	
Варусна/вальгусна деформація нижніх кінцівок	3	
Мозолі на тильній поверхні стоп	2	
Макродактилія першого пальця стопи	2	
Артралгії/мікротравматичний минучий синовіт	4	
«Хрускіт» у суглобах	2	
V	Статева система	
	Затримка статевого розвитку	2
	Ювенільні маткові кровотечі	2
	В'яла мошонка	2
	Пахові/пахово-калиткові грижі	3
	Варикоцеле	3

Таблиця 3. Внутрішні ознаки сполучної тканини та лабораторні показники в оцінці ступеня важкості дисплазії сполучної тканини

№ з/п	Показники	Бали
I	Серцево-судинна система	
	Додаткова хорда/одиночні трабекули в порожнині лівого шлуночка	2
	Міксоматозні зміни клапана/декількох клапанів	3
	Пролапс мітрального клапана	
	– без регургітації/з регургітацією I ступеня	1
	– з регургітацією II ступеня	2
	– з регургітацією III ступеня	3
	– з регургітацією I-II ступеня декількох клапанів	4
	Дилатація фіброзних кілець	6
	Розширення кореня аорти/легеневої артерії/пролабування стінки правого передсердя тощо	6
	Поєднання пролабування стулок клапанів із вродженими вадами серця	3
	Ангіодисплазії (артеріальні, венозні та змішані)	2
	Бікуспідальний аортальний клапан	1
	Дистопія папілярних м'язів	2
	ЕКГ-зміни: синусова аритмія/брадикардія, вкорочення інтервалу PQ, суправентрикулярна екстрасистоля та ін.	2
	Торако-діафрагмальний синдром	6
	Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	
	– легкого ступеня	2
	– середнього ступеня	3
	– важкого ступеня	4
	Варикозне розширення судин малого таза	3
II	Органи зору	
	Радіально-лакунарний тип райдужки	3
	Міопія	
	– легка	2
	– середня	3
	– важка	6
	Мегалокорнеа	4
	Плоска рогівка	4
	Підвивих кристалика	6
	Відшарування сітківки	6
	Деструкція склоподібного тіла	6
	Ангіопатія сітківки	3
	Астигматизм/гіперметропія	1
III	Бронхолегенева система	
	Дискінезія/пролабування/трахео/бронхомегалія	4
	Бронхоектатична емфізема Лешке	4
	Спонтанний пневмоторакс	6
	Бульозна емфізема легень	5
	Хронічна обструктивна хвороба легень	3
IV	Шлунково-кишковий тракт	
	Дискінезія жовчовивідних шляхів на тлі функціональних/анатомічних порушень (перегини, S-подібна форма, мембрани тощо)	2
	Гастроптоз, гепатоптоз, спланхноптоз	3

№ з/п	Показники	Бали
	Мегаколон, доліхосигма	4
	Дивертикули стравоходу, кишківника, первинна недостатність баугінієвої затулки	5
	Грижа стравохідного отвору діафрагми	5
	Хронічний гастродуоденіт у поєднанні з рефлюксною хворобою	
	– 1-го ступеня важкості	2
	– 2-го ступеня важкості	4
	– 3-го ступеня важкості	6
	Хронічний езофагіт, бульбіт, коліт та ін.	2
V	Нервова система	
	Синдром вегетативної дистонії	2
	Синкопальні стани	3
	Ювенільний остеохондроз	4
	Грижа Шморля	5
	Вертебробазиллярна недостатність на тлі нестабільності шийного відділу хребта/аномалії Кіммерлі/краніоцервікального відділу хребта	4
	Попереково-крижова дуральна екстазія	6
	Вроджена мальформація судин головного мозку/хребетних артерій	4
	Психічні та поведінкові розлади:	
	– афективні	2
	– панічні	2
	– іпохондричні	2
	– церебростенічні	3
	– астенічні	4
VI	Сечовидільна система	
	Нефроптоз	3
	Атонія чашечко-мискової системи	2
	Дисметаболична нефропатія	2
	Міхурово-сечовідний рефлюкс	3
VII	Імунна система	
	Рецидивуючі вірусні/бактеріальні інфекції	2
	Дані імунологічних досліджень	
	– зменшення показників до 10% від норми	2
	– зменшення від 10 до 30% від норми	3
	– зменшення показників >30% від норми	4
VIII	Лабораторні показники обміну сполучної тканини	
	– зменшення/збільшення показників до 10% від норми	2
	– зменшення/збільшення показників від 10 до 30% від норми	3
	– зменшення/збільшення показників >30% від норми	4
IX	Денситометрія	
	Остеопенія осьового скелета/остеопороз	
	– до 10% від норми	3
	– від 10 до 20% від норми	4
	– від 20 до 30% від норми	5
	– >30% від норми	6

Більше ніж 90% усього колагену припадає на I-IV типи [18]. Найбільш широко представлений в організмі людини колаген I типу, який знаходиться в м'яких і твердих тканинах, кістках, шкірі, він найбільш стійкий. Колаген II типу в основному входить до складу зв'язкового апарату, хрящової тканини. Колаген III типу реагує на зміни, що виникають у дихальній та ССС. Колаген — родина білків, які є переважаючим компонентом позаклітинної матриці СТ. Колаген відіграє важливу роль у процесах пре- та постнатального диференціювання, регенерації й старіння клітин СТ. В основі клінічних проявів ДСТ лежать 24 аномалії колагенових структур, питома вага яких в організмі людини становить близько 30%, а саме 40% є аномаліями шкіри, 50% — тканин скелета, 10% — строми внутрішніх органів. У структурному складі міокарда, поряд із кардіоміоцитами та іншими клітинами (65% з яких фібробласти, ендотеліоцити та гладкі міоцити стінки судин, клітини провідної системи серця, макрофаги), виділяють колагенові волокна I типу та в меншій кількості III типу, що формують сполучнотканинний «каркас» міокарда.

Однією з основних амінокислот колагену, що відображає його катаболізм, є оксипролін. **Оксипролін** — це амінокислота, яка характерна для білків СТ, складається з колагену (12-14%) й еластину (1-2%). Саме вміст оксипроліну в крові та сечі характеризує інтенсивність катаболізму колагену й швидкість обміну цієї амінокислоти [19-21]. Оксипролін може перебувати в стані, зв'язаному з білками, пептидами, а також у вільному стані як у сироватці крові, так і в сечі. У людини віком 10-20 років із сечею виділяється до 200 мг оксипроліну за добу, а в дорослих — 15-50 мг. Близько 20% оксипролінвмісних пептидів, що вивільняються з колагенових молекул, екскретуються із сечею, а 80% метаболізуються в печінці. Практично 90% оксипроліну сечі є компонентом

пептидів невеликої молекулярної маси, близько 9% — великої (переважно фрагментів N-кінцевих пропептидів проколагену I типу) [22, 23]. Збільшення концентрації загального оксипроліну в біологічних рідинах свідчить про посилення обміну колагену, що відмічається при деструктивних і запальних процесах у СТ, відповідно, збільшення концентрації вільного оксипроліну відображає ступінь розпаду колагену, що є найбільш вираженим на перших етапах патологічного процесу в СТ.

За даними літератури, нормальний рівень вільного оксипроліну в крові становить $12,20 \pm 3,08$ мкмоль/л, рівень загального оксипроліну — $49,8 \pm 8,24$ мкмоль/л. Збільшення вільного оксипроліну у хворих віком 51-60 років свідчить, що процеси розпаду колагену переважають над його синтезом [24].

У хворих із ДСТ тяжкого ступеня рівень вільного оксипроліну є вищим, ніж у хворих із ДСТ середнього та легкого ступеня важкості, що свідчить про більш виражений розпад колагену. У хворих із ДСТ тяжкого ступеня рівень загального оксипроліну є вищим, ніж у хворих із ДСТ середнього та легкого ступеня, що свідчить про більш виражені деструктивні й запальні процеси в СТ.

Найбільш доступною для практичного застосування є біохімічна оцінка рівня оксипроліну в біологічних рідинах: кров, сеча, шлунковий сік, слина [24].

Висновки

При обстеженні хворих на АГ необхідно з'ясовувати можливу наявність у них ДСТ з оцінкою ступеня її вираженості та визначенням додаткових ФР несприятливого перебігу коморбідної патології, що нададуть можливість прогнозувати клінічний перебіг захворювання й попереджати виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на АГ, поєднану з ДСТ.

Список використаної літератури

1. Солейко ОВ, Рикало НА, Осипенко ІП, Солейко ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування. Вінниця. Нова Книга. 2014:168.
2. Коваленко ВМ. Ревматичні хвороби. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ. 2021:399.
3. Приступи ЛН, Фадєєвої ГА. Ревматологія. Навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет. 2019:235.
4. Свінціцький АС. Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Медкнига. 2017:372.
5. Волошин ОМ, Чумак ОЮ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2017;12(6):720-727. Doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842.
6. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ІА, Герасименко ЛВ, Дедова ВО. Кардиологические аспекты дисплазии соединительной ткани у взрослых. Традиции и доказательная медицина. Харків. 2012:144.
7. Васина АЮ, Чурилов ЛП, Утехин ВИ, Строев ЮИ и др. Особенности миокиновой регуляции и метаболизма у юных спортсменов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017;14(1):49-61. Doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-49-61.

8. Дедова ВО, Боев СС, Доценко МЯ, Шехунова Ю. Нові уявлення про місце факторів ризику в патогенезі артеріальної гіпертензії. *Артеріальна гіпертензія*. 2015;1(39):68-72.
9. Осовская НЮ. Взаємозв'язок аневризми висхідного відділу аорти із синдромом сполучнотканинної дисплазії. *Клінічна медицина*. 2014;XIX(44):73-83.
10. Anthony F, Carol L. *Harrison's Rheumatology, Fourth Edition (Harrison's Specialty)*. 2016:368.
11. Maleki M, Azin A and Majid H. *Practical cardiology*. 2017:400.
12. AAOS (Author). *AAOS Essentials of Musculoskeletal Care*. 2021:1300.
13. Brian FM. *Rheumatology, an issue of medical clinics of North America (The Clinics: Internal Medicine) Kindle Editio*. 2021:400.
14. EULAR — Annual European Congress of Rheumatology. Інтернет-Джерело: <https://www.congress.eular.org/>.
15. Kuzyk J, Boiko O, Stetsko T. *Fibromuscular dysplasia of the coronary arteries: a case report and review of the literature*. *Turk Patoloji Derg*. 2018;34:269-273. Doi: 10.5146/tjpath.2015.01341.
16. Maripat C. *Pain in Rheumatic Diseases, an issue of rheumatic disease clinics of North America*. 2021;47(2):240.
17. Maria G. *Washington Manual Rheumatology Subspecialty Consult*. 2020:408.
18. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, Knudson RA et al. *Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature*. *J Med Genet*. 2006;43(2):1-8. Doi: 10.1136/jmg.2005.034256: 10.1136/jmg.2005.034256.
19. McNair PW, Parker A, Taylor A, Battle R, Norton P, Sharma AM. *Spontaneous coronary artery dissection and its association with fibromuscular dysplasia and other vascular abnormalities*. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125:34-39. Doi: org/10.1016/j.amjcard.2019.09.043.
20. Sherstyuk L, Nikolenko Y. *Unififferentiated connective tissue dysplasia as a potential predictor of arterial hypertension development in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Journal of V.N. Karazin' KhNU*. 2018;36:23-32.
21. Paul S, Francesca B, Gustav B, Justin M, Matthew M. *Musculoskeletal Imaging: A Core Review 2nd Edition*. 2020:253.
22. Richard AW, Philip C, Chris D, Helen F, John I, Ulf M. *Oxford Textbook of Rheumatology*. 2013:1552.
23. Солейко ОВ, Осипенко ІП, Солейко ЛП. Біохімічне обличчя синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Ліки України*. 2014;1(177):6-14.
24. Шерстюк ЛЛ. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Медицина неотложных состояний*. 2018;7(94):65-69. Doi: 10.22141/2224-0586.7.94.2018.150823.

ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: FEATURES OF THE CLINICAL COURSE, COMPLICATIONS AND DIAGNOSIS (LITERATURE REVIEW)

T.M. Solomenchuk, N.O. Rak, O.V. Zaremba, R.O. Zadorozhna

Abstract. Comorbidity is the coexistence of two or more pathogenetically or genetically related diseases in one patient. Every year, the number of patients with comorbid lesions that worsen the course of the main disease or lead to its chronicity, cause disability and premature death, is increasing. A vivid example of combined conditions can be the presence of diabetes mellitus, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, connective tissue dysplasia (CTD) in a patient with hypertension. CTD are genetically determined conditions characterized by defects of fibrous structures and the main substance of connective tissue (CT), which lead to a violation of the formation of organs and systems, have a progressive course and determine the features of the associated pathology [1].

Keywords: arterial hypertension, connective tissue dysplasia, features of the clinical course, complications, diagnosis.