

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

Э. В. Земцовский

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Обсуждаются вопросы сердечно-сосудистого континуума у пациентов с синдромом Марфана и близким ему по клиническому проявлению синдромом наследуемых нарушений соединительной ткани (ННСТ). Излагаются новые подходы к диагностике синдрома Марфана, согласно ревизованным Гентским критериям, обсуждаются подходы к диагностике системного вовлечения соединительной ткани и его роль в диагностике синдрома Марфана и родственных ННСТ, подчеркивается взаимосвязь между временным сердечно-сосудистым континуумом при синдроме Марфана и осложнениями, развивающимися при прогрессировании аневризмы аорты и развитии связанной с синдромом Марфана кардиомиопатии, высказывается предположение о существовании диспластической кардиомиопатии, связанной с системным вовлечением соединительной ткани. Рассматриваются вопросы пространственного фенотипического континуума, без понимания которого невозможна диагностика ННСТ. Подчеркивается широкая вариабельность признаков дизэмбриогенеза, их разная чувствительность и специфичность. Обсуждается вопрос о недопустимости установления диагноза синдрома дисплазии соединительной ткани на основании выявления нескольких признаков дизэмбриогенеза.

Ключевые слова: синдром Марфана, сердечно-сосудистый континуум, фенотипический континуум, дисплазия соединительной ткани, системное вовлечение соединительной ткани, диспластическая кардиомиопатия

CARDIOVASCULAR CONTINUUM IN MARFAN SYNDROME

E. V. Zemtsovsky

Sankt-Peterburg State Pediatric Medical Academy; V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, Sankt-Peterburg

Cardiovascular continuum in Marfan syndrome and clinically similar manifestations of inherited connective tissue pathology (ICTP) is discussed. New approaches to diagnostics and treatment of Marfan syndrome in conformity with revised Ghent criteria are described, the role of systemic involvement of connective tissue is discussed with reference to the relationship between transient cardiovascular continuum and complications of Marfan syndrome related to progression of aortic aneurysm and cardiomyopathy. The existence of dysplastic cardiomyopathy underlain by systemic involvement of connective tissue is postulated. The second part of the lecture deals with spatial phenotypic continuum the understanding of which is indispensable for diagnostics of ICTP. Marked variability of the signs of dysembryogenesis, its sensitivity and specificity are emphasized. It is concluded that connective tissue dysplasia can not be diagnosed based only on a few signs of dysembryogenesis.

Key words: Marfan syndrome, cardiovascular continuum, phenotypic continuum, connective tissue dysplasia, systemic involvement of connective tissue, dysplastic cardiomyopathy

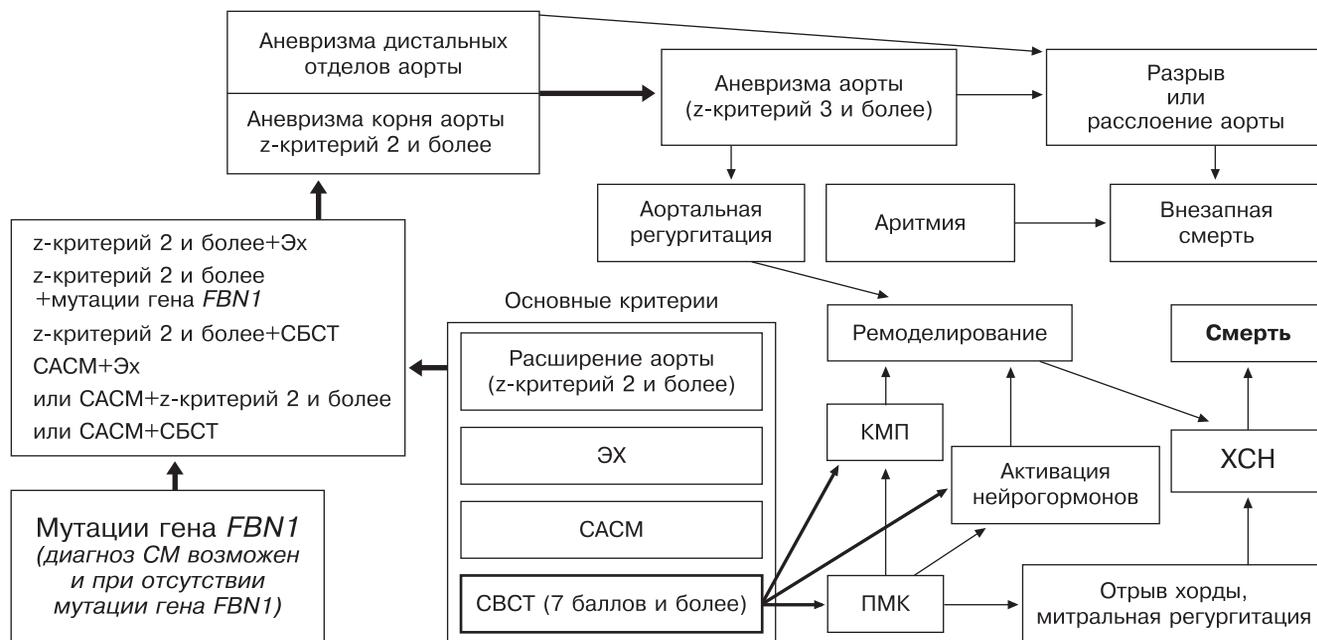
За 15 лет, прошедших с момента выхода в свет первого варианта Гентских критериев [1], молекулярная и клиническая генетика накопила огромный опыт распознавания синдрома Марфана (СМ) и ряда близких к нему по фенотипическим и клиническим проявлениям наследственных синдромов. Появились впечатляющие исследования, основанные на анализе более 1000 случаев СМ, подтвержденного молекулярно-генетическими методами, показавшие эффективность выработанных критериев и возможность их использования для правильного распознавания СМ [2].

Вместе с тем в номенклатуре генетически детерминированных заболеваний появились новые нозологические формы, требующие проведения дифференциальной диагностики с СМ, и стало понятно, что многие наследуемые синдромы, близкие по своим внешним проявлениям к СМ, имеют общие закономерности развития и опасности возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Речь идет о таких синдромах, как синдром Льюиса—Дитца [3], семейная аневризма аорты, MASS-фенотип, семейный пролапс митрального клапана. Именно общность сердечно-сосудистых осложнений, являющихся основной причиной смерти больных с этой

группой наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), дает основание рассматривать их с позиций сердечно-сосудистого континуума.

Понятие сердечно-сосудистого континуума вошло в медицинский обиход после выхода в свет работы V. Dzau и E. Braunwald [4]. Авторы обратили внимание на связь между артериальной гипертензией, развитием гипертрофии левого желудочка, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и дислипидемией и предложили рассматривать вместе всю цепь событий, сопровождающих непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний, от факторов риска до развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности и смерти. Ю. Н. Беленков и В. Ю. Мареев [5] рассмотрели подробно цепь событий, характерных для развития сердечно-сосудистого континуума во времени, т. е. рассмотрели этот континуум как временной.

Применительно к ННСТ, которые в России часто называют дисплазиями соединительной ткани (ДСТ), строго говоря, следует обсуждать пространственно-временной континуум, поскольку в пространстве признаков, описывающих ту или иную наследственную патологию, каждый из них (признаков) изменяется во времени. При этом время



Алгоритм диагностики СМ и его временной сердечно-сосудистой континуум.

СМ — синдром Марфана; CASM — отягощенный по СМ семейный анамнез; СВСТ — системное вовлечение соединительной ткани; ЭХ — эктопия хрусталика; ПМК — пролапс митрального клапана; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

можно рассматривать как непрерывную или как дискретную величину. В обоих случаях (непрерывная и дискретная модель) важным является определение начального момента диагностики и тех временных интервалов, в которых проводятся повторные обследования. Для упрощения понимания проблемы мы разделим обсуждение вопросов развития ННСТ во времени (временной сердечно-сосудистой континуум) и взаимоотношения признаков (фенов), используемых для распознавания ННСТ (пространственный фенотипический континуум). Прежде чем перейти к обсуждению заявленной темы, необходимо уточнить некоторые вопросы терминологии. Сегодня термины «дисплазия соединительной ткани» и «синдром ДСТ» используются как наименее важные клинические диагнозы, которые предлагается устанавливать на основании нескольких признаков дизэмбриогенеза или условно избранного порогового значения баллов [6]. В противоположность такому подходу мы далее будем употреблять термины «дисплазия» и «диспластический» как синонимы понятия «наследственные нарушения соединительной ткани». Первая часть нашей работы посвящена анализу временного сердечно-сосудистого континуума на примере СМ.

Несмотря на отсутствие в медицинском обиходе понятия «временной диспластический континуум», под этим термином следует понимать цепь клинических событий, связанных с прогрессией патологических процессов, происходящих в органах и тканях вследствие патологической мутации известных генов. К наиболее изученным ННСТ относятся СМ и ряд близких ему генетически детерминированных заболеваний, которые можно рассматривать во времени как непрерывную цепь событий с постепенным нарастанием размера аневризмы аорты до смерти, вызванной разрывом или расслоением аорты, или нарастающей сердечной недостаточностью вследствие отрыва хорд митрального клапана и тяжелой митральной регургитации (см. рисунок).

На рисунке представлены основные подходы к диагностике СМ, согласно ревизованным Гентским критериям (2010), и основные патологические процессы, ведущие к развитию сердечной смерти [6]. Видно, что основными критериями диагностики СМ сегодня признаны расширение аорты, определенное с учетом Z-критерия, и эктопия хрусталика (ЭХ), сочетание кото-

рых является достаточным для установления диагноза. Важными дополнительными критериями диагностики СМ являются положительный семейный анамнез по СМ (CASM), молекулярно-генетическое исследование мутаций гена *FBN1* и признаки системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) 7 баллов и более.

На вопросах методики определения критериев СВСТ следует остановиться подробнее. Согласно подходу, реализованному авторами ревизованных Гентских критериев, предложен набор признаков или их сочетаний, для каждого из которых определен свой диагностический вес от 1 до 3 баллов. Ниже приведен перечень признаков и их сочетаний, оцениваемых, согласно ревизованным Гентским критериям, определенным числом баллов (табл. 1).

Таблица 1. Оценка признаков СВСТ

Признак	Балл
Симптомы большого пальца и запястья	3
Симптомы большого пальца или запястья	1
Воронкообразная деформация грудной клетки	1
Килевидная деформация грудной клетки или ее асимметрия	2
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Спонтанный пневмоторакс	2
Дуральная эктазия	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верхней части туловища к нижней + отношение размаха рук к росту при отсутствии выраженного сколиоза	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Недоразгибание локтя	1
Наличие трех из пяти лицевых дизморфий	1
Стрии	1
Миопия 3 дптр и более	1
ПМК	1

Как видно из представленного перечня, авторы ре-визованных Гентских критериев отказались от использовавшегося в предыдущей версии Гентских критериев подхода, согласно которому следовало оценивать системную вовлеченность и патологические изменения в отдельных органах и системах. Они объединили в понятие «признаки системного вовлечения соединительной ткани» наиболее значимые признаки, характеризующие изменения в разных органах [1]. Кроме того, из перечня исключены признаки, характеризующиеся низкой для распознавания СМ специфичностью (гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи и др.). Оценка признаков СВСТ 7 баллов в сочетании с расширением аорты является достаточным основанием для установления диагноза СМ.

Особые трудности возникают при диагностике СМ у лиц до 20 лет, у которых Z-критерий считается диагностически значимым, если он равен 3 и более. При наличии недостаточного уровня СВСТ (менее 7 баллов) и/или пограничном значении показателя, характеризующего ширину корня аорты (Z-критерий менее 3, без мутации гена *FBNI*), авторы ре-визованных критериев предлагают использовать термин «неспецифическое нарушение соединительной ткани» и продолжать эхокардиографическое наблюдение вплоть до выявления значимой дилатации корня аорты (Z-критерий 3 и более).

Если говорить о развитии цепи патологических событий во времени, то, как видно на рисунке, основные угрозы для жизни больного лежат в опасности разрыва и/или расслоения аорты, а также нарастающей ХСН, вызванной аортальной и/или митральной регургитацией. В свою очередь в основе аортальной регургитации лежит прогрессирующее расширение аорты, а в основе митральной регургитации — расширение митрального кольца и дефекты клапанного аппарата, связанные с сопутствующим СМ пролапсом митрального клапана (ПМК), который часто осложняется миксоматозом створок, отрывом хорд и митральной регургитацией. Нельзя отказать от мысли о том, что в основе ХСН может лежать и ремоделирование сердца, связанное с изменениями соединительнотканного каркаса и нарушениями структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса сердца при СВСТ. Во всяком случае при СМ нередко встречается тяжелое нарушение сократительной функции миокарда без выраженного клапанного поражения, которое сегодня многие авторы расценивают как связанную с СМ кардиомиопатию [8]. Высказываются предположения о том, что некоторые мутации гена *FBNI* могут напрямую вести к нарушению сократительной функции миокарда либо делать это опосредованно через трансформированный фактор роста β . Мы считаем уместным на основании накопленных данных говорить о существовании диспластической кардиомиопатии, которая может проявляться и аритмическим синдромом, и нарушениями сократительной функции сердца. На рисунке эта связь СВСТ и кардиомиопатии обозначена стрелками, идущими как от ПМК, так и от блока признаков СВСТ.

Таким образом, рассмотрение СМ с позиций временного континуума дает нам возможность понять основные угрозы со стороны сердечно-сосудистой системы и продумать стратегию ведения таких больных. Именно успехам медицинской науки мы обязаны тому, что продолжительность жизни этих больных за последние 30 лет увеличилась на 30 лет [10].

Вопрос о пространственном фенотипическом континууме заслуживает специального обсуждения, поскольку непонимание закономерностей, формирующих те или иные признаки ННСТ и стигмы дизэмбриогенеза, а также подходов к диагностике различных синдромов и фенотипов может привести и уже привело к использованию весьма произвольных подходов к диагностике ННСТ (дисплазий соединительной ткани). Обсуждение

следует начать с взаимоотношений между геном и фенотипом, генотипом и фенотипом.

Современная генетика определяет ген как дискретную единицу наследственности, а фен — как генетически обусловленный признак. Под генотипом понимают совокупность аллелей различных генов, а под фенотипом — совокупность признаков индивидуума [11]. С развитием генетики стало понятным, что число генов конечно, а число фенов бесконечно и «изучение фенома зависит лишь от того, как далеко мы хотим продвигаться в его описании» [12]. Строго говоря, речь идет не о бесконечном числе самих фенов, а о бесконечном числе принимаемых ими значений и вариантов их сочетания. Понимая это, далее для краткости мы будем говорить о бесконечном числе фенов. Авторы подчеркивают, что задачей генетики человека является установление соотношения генотипов и фенотипов *in vivo*, а задача медицины — дальнейшие систематизация и уточнение клинических фенотипов в стремлении уменьшить их этиологическую гетерогенность.

Взаимосвязь генотипа и фенотипа крайне сложна, и каждый ген в процессе развития организма оказывает влияние на множество фенотипических признаков (плейотропизм), а на один и тот же признак оказывает влияние множество генов (полимерия). Например, мутации гена *FBNI*, как сегодня хорошо известно, приводят к развитию аневризмы аорты, развитию эктопии хрусталика, ПМК и многим другим изменениям в органах и тканях. Вместе с тем хорошо известно, что в основе появления ряда диспластических признаков могут лежать мутации различных генов. Так, ПМК может быть первичным, связанным с несколькими локусами генов-кандидатов [13], а может сопутствовать ряду генетически детерминированных заболеваний, таких как синдром Льюиса—Дитца, несовершенный остеогенез, синдром Элерса—Данло (СЭД) и т. д. Сегодня очевидно, что существует «единство бесконечного числа признаков и конечного числа генов» [14], а центральной проблемой генетики становится изучение фенотипа.

Если принять определение фенотипа как совокупности признаков индивида, то эту совокупность можно представить себе как некое пространство признаков. Каждый признак может находиться в диапазоне нормы, может выходить за ее пределы и тогда рассматривается как отклонение от нормы. Наконец, при резко выраженном выходе значения некоторых признаков за пределы допустимых колебаний они становятся патологическими и сами по себе превращаются в моносимптомные наследуемые заболевания. Не следует, конечно, забывать, что выявление такого патологического признака заставляет искать патологические изменения в других органах, поскольку, как мы уже отмечали, мутации одного гена могут влиять на формирование нескольких патологических признаков. В рамках обсуждаемой проблемы уместно упомянуть мутации гена *FBNI*, ведущие к развитию патологических изменений в разных органах и тканях.

Здесь важно подчеркнуть, что любая генетически детерминированная патология, хотя и является наследуемой, может возникать в результате спонтанных мутаций. Так известно, что СМ в 25% случаев возникает у лиц с неотягощенной по этому заболеванию наследственностью, т. е. имеет место спонтанная мутация гена *FBNI de novo*. Есть все основания утверждать, что патологические признаки, относящиеся к другой наследуемой патологии соединительной ткани, также могут возникать в результате спонтанных генных мутаций.

Суммируя сказанное, можно представить себе *n*-мерное пространство признаков, в котором значения каждого признака могут варьировать в достаточно широком диапазоне, — от варианта нормы до выраженной патологии, в ряде случаев моносимптомной моногенной

Таблица 2. Примеры возможных значений признаков, участвующих в диагностике СМ и ряда родственных ННСТ и обладающих низкой (1—4) и высокой (5—8) специфичностью [7]

Признаки	Значения признаков				Возможное ННСТ
	1	2	3	4	
С низкой специфичностью:					
мобильность суставов по Beighton, баллы	0—1	2	3	4 и более	Доброкачественная гипермобильность суставов, один из типов СЭД, СМ и др.
растяжимость кожи, см	1—1,9	2,0—2,9	3,0—3,9	4,0 и более	Один из типов СЭД, СМ и др.
арковидное небо, см	До 1,9	2,0—2,9	3,0—3,9	4,0 и более	Один из типов СЭД, СМ и др.
рецидивирующие и послеоперационные грыжи	Формализация признака затруднена (количество грыж, частота рецидивов и пр.)				Один из типов СЭД, СМ и др.
С высокой специфичностью:					
отношение размаха рук к росту	До 1,0	1,0—1,02	1,03—1,04	1,05 и более	Семейный марфаноидный хабитус OMIM 154705 или СМ
отношение верхней части туловища к нижней	До 0,90	0,89—0,88	0,87—0,85	До 0,85	
миопия, дптр	До 1,0	1—1,9	2,0—2,9	3,0 и более	Семейная эктопия хрусталика OMIM 129600 или СМ
пролапс створки за уровень МК, см	0—0,9	1—1,9	2,0—2,9	3,0 и более	Семейный пролапс митрального клапана OMIM 157700 или СМ
ширина аорты, Z-критерий (у лиц старше 20 лет)	1,0—1,2	1,3—1,6	1,7—1,9	2,0 и более	Семейная аневризма грудной аорты OMIM 607086 или СМ

ННСТ, какой, например, является ЭХ или ПМК. Вариативность некоторых признаков, используемых для распознавания ННСТ, представлена в табл. 2.

Мы выбрали всего 8 признаков, из которых первые четыре были исключены из Гентских критериев после ее пересмотра как обладающие низкой специфичностью. Несмотря на это, все они в случае выхода за пороговые значения должны расцениваться как неспецифические проявления целого ряда других ННСТ, а уточнение генетического дефекта требует проведения специальных исследований. Значения четырех приведенных в табл. 2 специфичных для СМ признаков также могут быть разными, но в случае выхода хотя бы одного из них за пороговое значение он (признак) становится самостоятельным наследственным заболеванием, а в случае сочетания нескольких таких признаков появляются основания думать о наличии у пациента полисистемного ННСТ, каковым является СМ.

В табл. 2 приведен пример миопии как одного из признаков, участвующих в оценке СВСТ и диагностике СМ. Известно, что умеренная миопия является достаточно распространенным явлением среди населения и при отсутствии других отклонений может рассматриваться как изолированный признак дизэмбриогенеза. Миопия более 3 дптр весьма распространена у больных с СМ, имеет тенденцию к раннему началу, значимой выраженности и быстрому прогрессированию и потому может рассматриваться как один из симптомов этой наследуемой патологии. Наконец, крайняя степень слабости связочного аппарата цилиарного тела приводит к развитию ЭХ. Последняя в свою очередь может быть самостоятельным генетически детерминированным заболеванием (семейная ЭХ), но при известном сочетании с другими признаками (расширением аорты) может рассматриваться как один из патогномоничных симптомов СМ.

Другой пример, рассмотренный в табл. 2, — расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы. Известно, что пограничное расширение аорты, выявленное при эхокардиографии и рассчитанное с учетом показателей роста и массы тела, встречается нередко и определяется по величине Z-критерия, равного отношению диаметра аорты (в сантиметрах) к площади поверхности тела

(в квадратных метрах). При значении Z-критерия менее 2 и отсутствии других признаков СВСТ можно рассматривать расширение аорты как изолированную малую аномалию сердца. При величине Z-критерия 2 и более вне связи с другими признаками дизэмбриогенеза можно говорить об изолированном расширении аорты или, если имеет место связь с другими признаками ННСТ (пролапс, изменения кожи и скелета), речь может идти о MASS-фенотипе. Наконец, при сочетании больших критериев (ЭХ + расширение аорты) речь идет о СМ. Те же закономерности можно проследить на примере ПМК, который может быть всего лишь «эхокардиографической болезнью» либо малой аномалией сердца, но может также выступать в роли самостоятельного синдрома ПМК, обычно наследуемого по аутосомно-доминантному типу [15] с несколькими локусами генов-кандидатов [13], но с редкими случаями сцепления с X-хромосомой [16], или быть проявлением плейотропности при разных генетически детерминированных заболеваниях (СМ, СЭД, синдрома Льюиса—Дитца и др.). В табл. 2 представлено далеко не все признаки, оцененные авторами ревидированных Гентских критериев как обладающие высокой специфичностью. Например, можно рассмотреть такой признак, как арахнодактилия, которая, согласно ревидированным Гентским критериям, в случае сочетания симптомов большого пальца и запястья оценивается наибольшим числом баллов (3 балла). При этом оговариваются условия для положительной оценки симптомов: большой палец должен выступать за ульнарный край кисти на всю дистальную фалангу, равно как и симптом запястья считается положительным, если дистальная фаланга мизинца полностью ложится на большой палец. Вместе с тем легко представить себе ситуацию, когда дистальная фаланга лишь касается большого пальца, находит на него на четверть, на треть и т. д. Следует ли учитывать такие «неполные» симптомы или необходимо строгое соблюдение описанных выше критериев, в настоящее время остается неясным и лишь дальнейшее накопление данных позволит уточнить клиническую значимость «мягких» критериев.

Как мы уже отмечали, число сочетаний различных значений признаков, позволяющих описать фенотип

индивида, бесконечно, однако для описания состояния соединительной ткани и ее нарушений используется несколько десятков внешних и висцеральных признаков, или стигм, дизэмбриогенеза.

Часть этих признаков имеют качественный описательный характер (послеоперационный шов типа папиросной бумаги, вялая кожа; короткая уздечка языка, варикозно расширенные вены и т. п.), в то время как другие могут быть описаны количественно (рост, масса тела, размах рук, растяжимость кожи, высота неба, ширина аорты, степень ПМК и т. п.).

При этом вариативность признаков и допустимые пределы колебаний каждого из них принято оценивать путем определения средних значений измеряемого признака и величины среднеквадратического отклонения. Принято считать, что диапазон допустимых колебаний любого из признаков определяется как значение $M \pm 1,96 \sigma$. Выход признака за пределы $\pm 1,96 \sigma$ принято обозначать как отклонение от нормы [17] и рассматривать его в таком случае как признак (стигму) дизэмбриогенеза. Если же значение признака выходит за пределы 3σ , можно полагать, что в основе такого выраженного отклонения лежит генетический дефект.

Таким образом, в пространстве признаков каждый из них может принимать различные значения и возможно бесконечное количество комбинаций значений отдельных патологических значений признаков, например, изолированное расширение корня аорты, сочетание расширения корня аорты с ЭХ, с выраженной миопией, с различными костными, кожными и/или суставными признаками.

Все это и составляет пространственный фенотипический континуум, в котором существует бесконечное разнообразие фенотипов, а наследуемые нарушения могут быть представлены либо единичным патологическим признаком, либо различными их комбинациями.

Таким образом, следует согласиться с мнением, что все ННСТ составляют фенотипический соединительнотканый континуум, начинающийся от известных полисистемных синдромов и заканчивающийся моносистемными и моносимптомными [18].

Что же касается умеренно выраженных отклонений в величине отдельных признаков, то выход любого из них за пределы допустимых колебаний встречается часто и на практике при детальном фенотипическом обследовании у подавляющего большинства пациентов удается обнаружить несколько признаков дизэмбриогенеза. Так, по данным нашего сотрудника Е. В. Тимофеева [19], проведенного фенотипическое обследование 430 пациентов молодого возраста, среднее число стигм дизэмбриогенеза составило $4,2 \pm 2,0$.

Понятно, что среднее число признаков, выявляющихся при обследовании, характеризует вершину нормального распределения и никак не может быть принято в качестве порогового для диагностики ДСТ. Если принять за пределы допустимых колебаний числа признаков $M \pm 2 \sigma$, то получится, что при 95% уровне вероятности предел допустимых колебаний числа стигм дизэмбриогенеза составляет 0—8. Эти данные лишь подтверждают точку зрения генетиков, полагающих, что дисморфогенетические признаки широко встречаются у практически здоровых лиц, но наличие пяти признаков и более указывает на необходимость более внимательного обследования на предмет врожденной или наследственной патологии [11].

Приходится с сожалением констатировать, что сторонники учения о НДСТ на практике игнорируют эти основополагающие постулаты генетики и полагают, что достаточно выявления некоторого порогового числа признаков, чтобы установить диагноз синдрома ДСТ [6].

Ошибочность такого диагностического подхода с позиций представлений о пространственном фенотипическом континууме нам кажется очевидной. Рассматривая пробле-

му с указанных позиций, необходимо прежде всего провести анализ чувствительности и специфичности отдельных признаков и отобрать те из них, которые имеют наибольшую клиническую значимость и высокую специфичность в диагностике того или иного ННСТ (см. выше).

Все сказанное свидетельствует о том, что лишь дальнейшее накопление знаний и отработка диагностических алгоритмов могут способствовать совершенствованию диагностики СМ и родственных ему ННСТ.

Поскольку молекулярно-генетическая и современная гистохимическая диагностика ННСТ остается малодоступной для практического врача, приходится признать, что знание клинических и фенотипических признаков в настоящее время продолжает играть главенствующую роль в их диагностике.

Исходя из сказанного, нами предложен классификационный подход, согласно которому все ННСТ (помимо тех, которые имеют доказанную современными методами моногенную природу) рассматриваются как полигенно-мультифакториальные состояния и делятся на синдромы и фенотипы на основе общности внешних или висцеральных признаков.

К ДСТ следует относить такие диспластические синдромы и фенотипы (ДСиФ), как марфаноподобный фенотип, MASS-фенотип, ПМК, марфаноидная внешность, элерсиподобный фенотип, смешанный фенотип, синдром гипермобильности суставов.

Кроме того, мы предложили выделять неклассифицируемый фенотип в случае выявления шести и более стигм дизэмбриогенеза, но при условии подтвержденного факта семейного накопления наследственного дефекта и лабораторных данных, свидетельствующих о нарушениях метаболизма соединительной ткани. Заметим, что каждый из названных ДСиФ в зависимости от жесткости используемых диагностических критериев и возраста может отвечать критериям полигенно-мультифакториальных состояний и включать в себя варианты, близкие к норме, самостоятельные наследуемые синдромы и быть плейотропным проявлением других моногенных ННСТ.

Использование международных рекомендаций дает возможность исключить наиболее тяжелые и клинически значимые формы ДСиФ (марфаноподобный фенотип, элерсиподобный фенотип, миксоматозный и семейный ПМК), характеризующиеся системным вовлечением соединительной ткани, полиорганностью и полисистемностью патологии и прогрессивным характером течения. В таком случае в группу ДСиФ будут включены пациенты с доклиническими формами этой патологии, а полиорганность и полисистемность, равно как и прогрессивность течения, таких отклонений еще предстоит доказать.

При этом мы вовсе не отрицаем важности изучения количества и степени выраженности отдельных стигм дизэмбриогенеза, однако лишь при условии обсуждения информативности конкретных признаков и признания того факта, что на основании формального подсчета количества признаков не может строиться диагностика ННСТ. Более того, мы предложили выделять группу лиц с повышенной диспластической стигматизацией, к которой следует относить пациентов с большим числом стигм дизэмбриогенеза. Изучение конкретных признаков, уточнение их пороговых значений, несомненно, будут способствовать накоплению научных знаний об их диагностической ценности.

Вместе с тем сегодня практический врач, наблюдающий за больным, должен уметь выявлять внешние и висцеральные признаки ДСТ и диагностировать наиболее распространенные ДСиФ, помня о том, что каждый из них имеет полигенно-мультифакториальную природу и включает широкий спектр состояний — от вариантов, близких к норме, до клинически значимых синдромов.

Сведения об авторе:

Земцовский Эдуард Вениаминович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; зав. лаб. соединительнотканых дисплазий сердца ФЦ СКиЭ им. В. А. Алмазова; e-mail: zemtsovsky@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. **De Paere A., Devereux R. B., Deitz H. C.** et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. Med. Genet.* 1996; 62: 417—426.
2. **Faivre L., Collod-Beroud G., Child A.** et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 384—390.
3. **Loeys B. L., Chen J., Neptune E. R.** et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nature Genet.* 2005; 37: 275—281.
4. **Dzau V., Braunwald E.** Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1244—1263.
5. **Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю.** Сердечно-сосудистый континуум. Сердеч. недостат. 2002; 3 (1): 7—11.
6. **Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С.** Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей: Изд. А. Ю. Заславский; 2009.
7. **Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C.** et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* 2010; 47: 476—485.
8. **Alpendurada Fr.** Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 1085—1091.
9. **Ferrell R. E., Pyeritz R. E.** Hereditary Disorders of the Lymphatic and venous systems. 5th ed. Philadelphia; 2007. 1214—1226.
10. **Pyeritz R. E.** Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart* 2009; 95: 173—175.
11. **Бочков Н. П.** Клиническая генетика: Учебник. М.: Медицина; 1997.
12. **Пузырев В. П., Макеева О. А., Голубенко М. В.** Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум. *Вестн. Всерос. о-ва генет. и селекц.* 2006; 10(3): 479—491.
13. **Disse S., Abergel E., Berrebi A.** et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65: 1242—1251.
14. **Серебровский А. С.** Некоторые проблемы органической эволюции. М.: Наука; 1973.
15. **Devereux R. B., Brown W. T., Kramer-Fox R., Sachs I.** Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann. Intern. Med.* 1982; 97: 826—832.
16. **Kyndt F., Schott J. J., Trochu J. N.** et al. Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 627—632.
17. **Баевский Р. М.** Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина; 1979.
18. **Перекальская М. А.** Наследуемые нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса и недифференцированная дисплазия: некоторые вопросы классификации и диагностики. *Артер. гипертенз.* 2009; 15 (4): 481—484.
19. **Тимофеев Е. В.** Распространенность диспластических синдромов и фенотипов у лиц молодого возраста и их взаимосвязь с характеристиками сердечного ритма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2011.

Поступила 21.04.11