

Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации

Э.В. Земцовский, С.В. Реева, Э.Г. Малев, М.Ю. Лобанов, Е.Л. Беляева, Н.Н. Парфенова, Е.В. Вютрих, С.И. Хасанова, К.Р. Давтян, Е.В. Тимофеев

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»

Земцовский Э.В. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Реева С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Малев Э.Г. — ведущий научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова; Лобанов М.Ю. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Беляева Е.Л. — старший научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Парфенова Н.Н. — ведущий научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Вютрих Е.В. — врач терапевтического отделения Городской Мариинской больницы, заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Хасанова С.И. — научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Давтян К.Р. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА; Тимофеев Е.В. — младший научный сотрудник лаборатории соединительнотканых дисплазий ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМА.

Контактная информация: 193024 Россия, Санкт-Петербург, Дегтярная ул. 11, кв. 30. Тел.: 275–73–44. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Земцовский Эдуард Вениаминович).

Резюме

Наследственные нарушения соединительной ткани, имеющие общие фенотипические и клинические проявления, следует называть дисплазиями соединительной ткани. Предложена классификация основных диспластических синдромов и фенотипов. В статье рассматривается алгоритм диагностики основных синдромов и фенотипов и практические вопросы, возникающие при попытке их классификации.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, диспластические синдромы и фенотипы, алгоритмы диагностики.

Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification

E.V. Zemtsovsky, S.V. Reeva, E.G. Malev, M.G. Lobanov, E.L. Belyaeva, N.N. Parfenova, E.V. Vutrich, S.I. Khasanova, K.R. Davtyan, E.V. Timofeev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, St Petersburg, Russia
Pediatric medical academia, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 193024 Russia, St Petersburg, 11–30 Degtyarnaya st. Phone: 275–73–44. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Zemtsovsky Eduard, M.D., professor, head of scientific laboratory of dysplasias at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, head of the prepediatrics department at Pediatric medical academia).

Abstract

The heritable connective tissue disorders with common general phenotypical and clinical features should be called dysplasia of the connective tissue. Classification of the basic dysplastic syndromes and phenotypes is offered. Article considers the algorithm of diagnostics of the basic syndromes and phenotypes and the practical questions arising at attempt of their classification.

Key words: heritable connective tissue disorders, dysplastic syndromes and phenotypes, algorithms of diagnostics.

Статья поступила в редакцию: 16.03.09. и принята к печати: 30.03.09.

Успехи клинической генетики в изучении наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), достигнутые за последнее десятилетие, дают основание надеяться на решение многих вопросов, касающихся этой актуальной научной и клинической проблемы.

Проведенные в последние годы многоцентровые международные исследования синдрома Марфана [1], основанные на данных клинического и генетического обследования более тысячи пациентов, позволили продемонстрировать роль клинических признаков в диагностике этого синдрома и необходимость углубленного обследования и проспективного наблюдения за лицами, даже не имеющими полного набора признаков, необходимых согласно Гентским критериям для постановки диагноза [2].

Эти данные подтверждают перспективность направления, избранного в последние два десятилетия отечественной клинической школой и ориентированного на раннюю диагностику, профилактику и лечение таких ННСТ, которые не могут быть определены как моногенные, дифференцированные и потому названы В.М. Яковлевым «недифференцированными» дисплазиями соединительной ткани (НДСТ) [3].

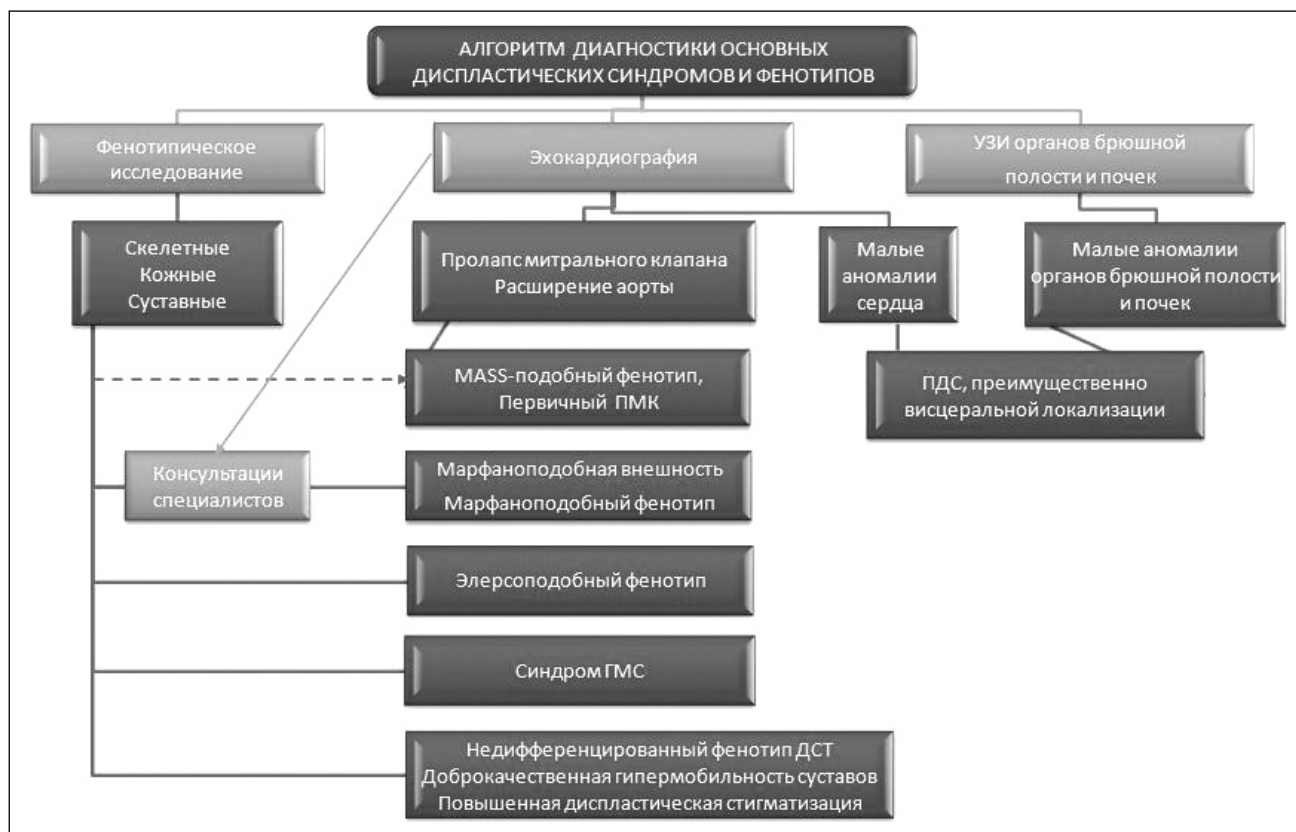
Вместе с тем сложившаяся практика использования упрощенного алгоритма диагностики НДСТ на основании произвольно избранного порога стигматизации (наличие трех или шести признаков) или рассчитанного на основании формальной математической процедуры

количества баллов, равно как и включение в перечень НСТД пролапса митрального клапана (ПМК) и синдрома гипермобильности суставов (СГМС), привело к размыванию этого понятия и потере четких диагностических критериев.

Кроме того, сам термин «недифференцированная» ДСТ нельзя признать удачным, поскольку под «undifferentiated connective tissue syndrome (disease)» в западноевропейской литературе понимают болезни соединительной ткани (коллагенозы), а ННСТ, которые не удается классифицировать, принято обозначать термином «*unclassified heritable disorders of connective tissue*», то есть неклассифицируемое ННСТ. Таким образом, ННСТ также следует разделять на классифицируемые (моногенные, менделирующие) и неклассифицируемые.

К классифицируемым (менделирующим, моногенным, дифференцированным) ННСТ относят все известные наследственные болезни соединительной ткани, нашедшие свое место в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Национального Центра по вопросам биотехнологической информации. Таких моногенных ННСТ сегодня известно более 250 [4]. Среди них следует, прежде всего, назвать синдром Марфана (СМ), синдром Элерса-Данло (СЭД) и несовершенный остеогенез (НО), для которых существуют согласованные медицинским сообществом алгоритмы диагностики. Большинство из этих ННСТ встречаются достаточно редко и по распространенности в целом составляют лишь доли процента.

Рисунок. Алгоритм диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов



Примечания: УЗИ — ультразвуковое исследование; ПМК — пролапс митрального клапана; МАСС-фенотип — акроним: Mitral valve, Aorta, Sceleton, Skin; ПДС — повышенная диспластическая стигматизация; ГМС — гипермобильность суставов; ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

Наряду с редкими моногенными ННСТ, весьма распространены наследственные нарушения экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), которые и следует обозначать как дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Понятие ДСТ объединяет в себе разнообразные состояния, относящиеся к ННСТ у пациентов, не отвечающих критериям диагноза моногенных ННСТ и близких к ним состояний. Эти нарушения, с нашей точки зрения, можно классифицировать на основе общности их клинических и фенотипических характеристик.

Таким образом, мы определяем ДСТ как **наследственные нарушения соединительной ткани, связанные с дефектами синтеза и/или распада белков экстрацеллюлярного матрикса, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности фенотипических и клинических проявлений.**

С нашей точки зрения, на основании клинической и фенотипической общности можно выделять следующие весьма распространенные диспластические синдромы и фенотипы.

ОСНОВНЫЕ ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ФЕНОТИПЫ

1. Первичный пролапс митрального клапана (ПМК)
2. Марфаноидная внешность (МВ)
3. Марфаноподобный фенотип (МПФ)
4. Элерсподобный фенотип (ЭПФ)
5. Смешанный фенотип (СФ)
6. Синдром гипермобильности суставов (СГМС)
7. Неклассифицируемый фенотип (НКФ)

Помимо вышеперечисленных синдромов и фенотипов, мы считаем необходимым включить в перечень возможных проявлений ДСТ два недиагностических заключения. К ним относятся «повышенная диспластическая стигматизация» (ПДС) и «повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация» (ПДСв).

В основу диагностики перечисленных синдромов и фенотипов положены согласованные алгоритмы, подробно описанные нами ранее [5].

Ниже представлена схема, иллюстрирующая работу алгоритма диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов (рис.).

Как видно из рисунка, обследование с целью выявления отдельных синдромов и фенотипов предполагает фенотипическое исследование костных, кожных и суставных признаков, проведение эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования и ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек. При выявлении внешних **признаков вовлечения костной системы** следует провести углубленное клиническое и инструментальное обследование для исключения СМ и родственных ему ННСТ, при исключении таковых можно сделать заключение о МПФ или МВ. Под инструментальным обследованием мы понимаем специальное офтальмологическое исследование глазного яблока и хрусталика, лучевую диагностику дисплазии тазобедренных суставов, дуральной эктазии и наличия соответствующих изменений дыхательной системы.

При наличии признаков вовлечения кожи и/или суставов как в сочетании с признаками вовлечения костной системы, так и без них речь может идти о ЭПФ, СГМС, СФ или НКФ. Из представленной на рисунке схемы видно, что ЭхоКГ и УЗИ исследование органов брюшной полости и почек имеют самостоятельное значение в диагностике ННСТ. Речь идет о диагностике первичного ПМК и расширения аорты, а также выявлении других малых аномалий сердца и аномалий развития органов брюшной полости и почек.

Опыт практического применения описанных алгоритмов диагностики синдромов и фенотипов у лиц молодого возраста и в старших возрастных группах показал, что классификация отдельных синдромов и фенотипов вызывает трудности, связанные как с практической оценкой значимости отдельных признаков, так и с весьма распространенным феноменом частичного перекрытия (overlap) признаков, свойственных отдельным синдромам и фенотипам.

Ниже суммированы наиболее важные рекомендации, которыми необходимо пользоваться при попытке классификации выявленных внешних и висцеральных признаков.

- При оценке внешних признаков ДСТ необходимо ограничить перечень костных, кожных и суставных признаков лишь теми, которые включены в согласованные экспертами рекомендации. Расширение списка признаков ведет к гипердиагностике синдромов и фенотипов.

- В перечне признаков, используемых для диагностики синдромов и фенотипов, целесообразно выделять основные и второстепенные признаки.

- Для оценки вовлечения **костной системы** недостаточно опираться лишь на коэффициенты, характеризующие пропорции тела и отношения конечностей к росту, поскольку выход соотношений за пределы допустимого нередко встречается у лиц, не имеющих костных деформаций, высокого роста и астенического сложения. Таким образом, именно последние следует считать основными признаками, а показатели соотношений — второстепенными.

- **Кожные признаки** также нуждаются в разделении на основные и второстепенные. К основным следует относить повышенную растяжимость кожи и гипермобильность суставов. Варикозную болезнь вен нижних конечностей, геморрой, грыжи, стрии и прочие признаки, тесно коррелирующие с инволютивными процессами в организме следует относить к второстепенным, выявления которых недостаточно для предположения о ЭПФ у лиц старших возрастных групп.

- При оценке **суставных признаков** необходимо учитывать возрастную динамику суставной подвижности. Речь идет о неприменимости критериев оценки гипермобильности (ГМС) по Бейтону для лиц младше 16 лет и необходимости уточнения анамнестических данных о ГМС в молодости и снижения порога балльной оценки для лиц старших возрастных групп.

- Трактовка висцеральных признаков ДСТ также часто вызывает затруднения. Сегодня лишь две аномалии сердца можно рассматривать как классификационные.

Речь идет о ПМК и расширении корня аорты. ПМК, сопровождающийся гемодинамически значимой митральной регургитацией (МР) (2-й и степени и выше) и миксоматозной дегенерацией (МД) створок, следует рассматривать как самостоятельный синдром. Сочетание ПМК и расширения аорты требует исключения синдрома Марфана и близких ему фибриллинотий.

- Сегодня еще нет достаточных оснований, чтобы говорить о вовлечении сердечно-сосудистой системы при наличии других малых аномалий сердца, помимо ПМК и расширения аорты.

- Наибольшие затруднения при попытке классификации синдрома ПМК возникают в тех случаях, когда отсутствуют значимая МР и МД. В подобных случаях ПМК может быть как самостоятельным клиническим синдромом (семейный ПМК), так и одной из малых аномалий, сопутствующих МПФ или СФ.

- Типичное затруднение возникает при диагностике МПФ, который предполагает обязательные критерии вовлечения костной системы и патологические изменения в одной из висцеральных систем или признаки вовлечения двух висцеральных систем. Наличие признаков вовлечения костной системы, кожи и суставов еще недостаточно для диагностики МПФ.

- Не меньшие трудности вызывает диагностика ЭПФ у лиц старших возрастных групп, когда удается выявить много второстепенных признаков, свидетельствующих об изменениях суставов, сосудистого русла, варикозном изменении вен, возникновении грыж и птозов внутренних органов. Все эти признаки могут быть связаны с инволютивными процессами в организме пожилого человека и при отсутствии убедительных анамнестических данных и выявления основных признаков ЭПФ, каковыми являются повышенная растяжимость кожи и ГМС, не позволяют с уверенностью диагностировать ЭПФ.

Мы отдаем себе отчет в том, что предложенные алгоритмы диагностики названных синдромов и фенотипов нуждаются в многократной клинической проверке и должны подвергаться пересмотру по мере накопления опыта и знаний.

Литература

1. 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. — Vol. 45, № 6. — P. 384–390.
2. De Paepe A., Devereux R.B., Deitz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // Am. J. Med. Genet. — 1996. — № 62. — P. 417–426.
3. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. — Омск: Изд-во ОГМА, 2002. — С. 3–10.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казан. мед. журн. — 2007. — №5. — Приложение. — С. 2–5.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — «ЭЛБИ», 2009. — 714 с.
6. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. — СПб.: «Ольга», 2007. — 80 с.