

© М.А. Перекальская, 2008  
УДК 616–007.17:616–056.7

## К ВОПРОСУ О ФЕНОТИПИЧЕСКОМ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОМ КОНТИНУУМЕ И ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

М.А. Перекальская  
Новосибирский государственный медицинский университет

**Н**аследственные заболевания, связанные с патологией экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, могут быть обусловлены множеством причин, среди которых дефекты структуры волокон соединительной ткани, количественные изменения волокон, нарушения соотношения их содержания и другие, в том числе сочетанные варианты, лежащие в основе разнообразных фенотипических проявлений.

Патология соединительной ткани может быть первичной - при синдромах с первичным генетическим соединительнотканым дефектом, а также может возникать при разнообразных наследственных заболеваниях, становясь частью специфического фенотипа, и в этом случае расценивается как вторичная [5]. Исходя из данных литературы и опираясь на собственные наблюдения, предполагаем, что с клинической точки зрения все наследственные заболевания экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани составляют «фенотипический соединительнотканый континуум», начинающийся от полисистемных синдромов (как хорошо известных, так еще не описанных), с одной стороны, и заканчивающийся моносистемными и моносимптомными, такими как MMVP 2 (OMIM % 607829) [8], MMVP 3 (OMIM % 610840) [13], Myoria 3 (OMIM % 603221) [16], Ectopia lentis isolated (OMIM #129600) [7] и др. – с другой. О существовании фенотипического соединительнотканного континуума свидетельствует не только описание множества вариантов синдромов Элерса-Данло, Марфана, несовершенного остеогенеза, группы Марфаноподобных синдромов, но и «перекрестных» синдромов, такого как Marfanoid hypermobility syndrome (OMIM 154750), объединяющего признаки синдромов Марфана и Элерса-Данло [10, 15], Osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos crossover syndrome (OMIM 120160.0041), фенотипического «перекреста» между синдромами Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза [12], Loeys-Dietz syndrome, type 2A (OMIM #608967) – имеющего признаки синдромов Лойеса-Дитца и сосудистого синдрома Элерса-Данло [11]. О фенотипическом континууме говорят и известные данные М. J. Glesby и R. E. Pyeritz [9], касающиеся большой группы больных с проявлениями синдрома Марфана (длинные конечности, деформации

грудной клетки, атрофические стрии, ПМК, мягкая дилатация корня аорты) в отсутствие его диагностических критериев. При попытках клинической кластеризации авторами не было получено результатов ни при стратификации по ПМК, ни при стратификации по дилатации аорты, а клинический фенотип пациентов с ПМК представлял собой континуум от синдрома Марфана до изолированного ПМК вследствие миксоматозных изменений створок. Было предложено до создания субклассификации, основанной на генетических и биохимических маркерах, считать, что эти пациенты имеют «overlap heritable connective tissue disorder» и акроним «MASS фенотип» (MASS phenotype, MASS syndrome, overlap connective tissue disease, OMIM #604308) для обозначения данного состояния. В дальнейшем при исследовании пациента с патологией, удовлетворяющей характеристикам MASS-фенотипа (ПМК, долихостеномелия, миопия, стрии, ширина аорты на уровне верхней границы нормы при стандартизации по площади поверхности тела), обнаружена мутация гена FBN 1 [6], что объединило MASS-фенотип с различными вариантами синдрома Марфана, ауто-сомно-доминантной эктопией хрусталика, семейной высокорослостью [14].

Каково место недифференцированной дисплазии соединительной ткани в соединительнотканном континууме? Термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (НДСТ) [5] был предложен как аналогичный термину «MASS фенотип» для больных с разным по количеству и качеству набором признаков патологии волокнистых структур, у которых отсутствовали диагностические критерии известных синдромов. В большинстве последующих публикаций отечественных авторов термин «MASS фенотип» использовался главным образом при описании больных, имеющих обязательный набор из всех четырех признаков, составивших акроним «MASS» (ПМК, небольшая дилатация аорты, изменения скелета и кожи), а пациентов, не имеющих такого набора и не укладывающихся в рамки известных синдромов, авторы относили к НДСТ, предлагая различные субклассификации [1, 2]. В любом случае НДСТ можно отнести к синдромам «формального генеза» (по J. M. Opitz, 1969): она объединяет недифференцированные врожденные состояния с

неизвестной этиологией и предположительно общими дисморфогенетическими механизмами формирования по признаку общности фенотипических черт, обоснованный перечень которых и должен служить в качестве диагностических критериев. Среди таковых могут, на наш взгляд, рассматриваться лишь признаки, являющиеся выражением нарушений основных функций соединительной ткани - информационной функции (передачи информации действия и структуры) и функции обеспечения структурной морфологии (механической связи элементов системы) [3]. К основным из них можно отнести следующие: увеличение размаха рук, длины ног, арахнодактилию, вальгусную деформацию конечностей, сколиоз, кифоз, "плоскую спину", долихоцефалию, деформации грудной клетки, миксоматозное изменение клапанов сердца, дополнительную хорду левого желудочка, нарушения рефракции, возможно деформации желчного пузыря, увеличение эластичности кожи, связок, капсул, клапанов, хорд, сосудистой стенки и т.д. и возникающие вследствие (но не только) этого первичное пролабирование створок клапанов, увеличение диаметра крупных артерий (увеличение корня аорты  $<3SD$  от среднего показателя в перерасчете на площадь поверхности тела), повышение растяжимости венозной стенки и недостаточность функционирования венозных клапанов с варикозным расширением вен, варикоцеле, спонтанный пневмоторакс, гипермобильность суставов, включая суставы позвоночника, подвывихи позвонков, привычные вывихи суставов, нарушения осанки, плоскостопие, висцероптозы.

Также при постановке диагноза НДСТ нельзя забывать, что само определение «недифференцированная» требует проведения полноценного дифференциального диагноза для исключения известных первичных и вторичных синдромов, протекающих с поражением экстрацеллюлярного матрикса и имеющих клинические и молекулярно-генетические критерии диагноза, а также постоянного поиска новых, еще не описанных синдромов в рамках самой недифференцированной дисплазии. При этом необходимо учитывать, что, будучи объединением недифференцированных синдромов, НДСТ обладает фенотипической протяженностью, в связи с чем попытки создания системы балльной диагностики НДСТ и отдельных состояний внутри ее [4] не могут, на наш взгляд, быть высокорезультативными. Исключительно количественная оценка может служить лишь разделению пациентов с признаками соединительнотканной патологии на имеющих большее и меньшее их количество, но не позволяет отделить имеющих соединительнотканную патологию от не имеющих ее и тем более описать новые синдромы. Создание научной субклассификации в рамках НДСТ возможно, на наш взгляд, на пути поиска новых специфических фенотипов. В этом смысле важны не только основные признаки ДСТ, но и антропометрические особенности, малые аномалии развития - MAP (стигмы дизэмбриогенеза), пороки развития. Хотя они не могут быть признаны диагностическими критериями НДСТ как недифференцированного состояния, их тщательная регистрация у каждого пациента крайне важна, учитывая потенциальное значение данных изменений для выделения новых синдромов. Также необходимо помнить, что различные соединительнотканные нарушения и пороки развития являются частью специфических фенотипов многих известных заболеваний. Если изолированный порок встречается при НДСТ примерно с такой же частотой, как и в популяции (бicuspidальный клапан аорты, аномалия Эбштейна), это не дает оснований связывать его развитие с НДСТ. В

таких случаях в качестве основного выносятся диагноз порока развития, а затем описываются проявления ДСТ как вторичные.

Проведение профессионального дифференциального диагноза в рамках ДСТ является трудоемким и требует современного технического оснащения доступного не всем медицинским учреждениям. В этой связи с практической точки зрения врачу прежде всего нужны знания о потенциально опасных для жизни состояниях, таких как синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера и др., умение их выявлять и адекватно мониторировать. В отсутствие возможности проведения дальнейшего, более глубокого дифференциально-диагностического поиска допустима, на наш взгляд, посиндромная констатация наличия соединительнотканной патологии (диспластическое сердце, гипермобильность суставов, патология скелета, висцероптозы и т.д.) с обязательным семейным консультированием, указанием возможного круга дифференциального диагноза и использованием разработанных для данных синдромов подходов к лечению.

Таким образом, в условиях фенотипического соединительнотканного континуума диагностика НДСТ как фенотипически протяженного состояния должна осуществляться только на основании признаков, отражающих нарушения функции измененной соединительной ткани. Дальнейший субклассификационный поиск должен быть основан на описании новых специфических фенотипов, позволяющих выявить новые соединительнотканые синдромы, а затем и их генетические маркеры.

#### Литература

1. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. - СПб.: «Ольга», 2007. - 80 с.
2. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии / Т.И. Кадурина. - СПб.: Невский диалект, 2000. - 271 с.
3. Казначеев, В.П. Этюды к теории общей патологии / В.П. Казначеев, М.Я. Субботин. - Новосибирск, 2006.
4. Клеменов, А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов. - М., 2005. - 136 с.
5. Лисиченко, О.В. О некоторых проблемах дисплазии соединительной ткани / О.В. Лисиченко, Г.Н. Верещагина, И.А. Викторова, М.А. Перекальская // Дисплазия соединительной ткани: Материалы третьего регионального симпозиума. - Омск. - 1993. - С. 26-28.
6. Dietz, H.C. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome / H.C. Dietz, I. McIntosh, L.Y. Sakai, G.M. Corson, S.C. Chalberg, R.E. Pyeritz, C.A. Francomano // Genomics. - 1993. - Vol. 17. - P. 468-475.
7. Edwards, M.J. Clinical and linkage study of a large family with simple ectopia lentis linked to FBN1 / M.J. Edwards, C.J. Challinor, P.W. Colley, J. Roberts, M.W. Partington // Am. J. Med. Genet. - 1994. - Vol. 53. - P. 65-71.
8. Freed, L.A. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 / L.A. Freed, J.S. Acierno Jr., D. Dai., M. Leyne, J.E. Marshal, F. Nesta, R.A. Levine, S.A. Slaugenhaupt // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - Vol. 72. - P. 1551-1559.
9. Glesby, M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // J.A.M.A. - 1989. - Vol. 262. - P. 523-528.
10. Handa, S. Ehlers-Danlos syndrome with bladder diverticula / S. Handa, G. Sethuraman, A. Mohan, V.K. Sharma // Brit. J. Derm. - 2001. - Vol. 144. - P. 1084-1085.
11. Loeys, B.L. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / B.L. Loeys, U. Schwarze, T. Holm,

- B.L. Callewaert, G.H. Thomas // *New Eng. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 788-798.
12. Nathanson, K.L. Mixed osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos phenotype in a family with an exon 9 skipping mutation in the COL1A 2 gene of type I collagen. (Abstract) / K.L. Nathanson, J. Mills, M. Atkinson, D. Carpentieri, P.H. Byers, P. Kaplan // *Am. J. Hum. Genet.* - 1997. - Vol. 61 (suppl.). - P. 108.
13. Nesta, F. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta, M. Leyne, C. Yosefy, C. Simpson, D. Dai, J.E. Marshall, J. Hung, S.A. Slaugenhaupt, R.A. Levine // *Circulation.* - 2005. - Vol. 112. - P. 2022-2030.
14. Pyeritz, R.E. The Marfan Syndrome and Other Microfibrillar Disorders (Chapter 12) / R.E. Pyeritz, H.C. Dietz // *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects* / Ed. by P.M. Royce, B. Steinmann. - Wiley-Liss, Inc. - 2002.
15. Walker, B.A. The marfanoid hypermobility syndrome / B.A. Walker, P.H. Beighton, J.L. Murdoch // *Ann. Intern. Med.* - 1969. - Vol. 71. - P. 349-352.
16. Young, T.L. A second locus for familial myopia maps to chromosome 12q. / T.L. Young, S.M. Ronan, A.B. Alvear // *Am. J. Hum. Genet.* - 1998. - Vol. 63. - P. 1419-1424.

**К ВОПРОСУ О ФЕНОТИПИЧЕСКОМ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОМ КОНТИНУУМЕ  
И ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ  
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ**

**М.А. ПЕРЕКАЛЬСКАЯ**

Наследственная патология волокнистых структур соединительной ткани составляет «фенотипический соединительнотканый континуум», начинающийся от полисистемных синдромов, с одной стороны, и заканчивающийся моносистемными и моносимптомными – с другой. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани объединяет недифференцированные синдромы по признаку общности фенотипических черт, обоснованный перечень которых и должен служить в качестве ее общих диагностических критериев. В рамках самой недифференцированной в связи с ее фенотипической протяженностью попытки создания системы балльной диагностики не могут быть высокорезультативными. Создание научной субклассификации в рамках НДСТ возможно на пути поиска новых специфических фенотипов, позволяющих выявить новые соединительнотканые синдромы и их генетические маркеры.

**Ключевые слова:** фенотипический соединительнотканый континуум, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностические критерии, принципы классификации

**TO PHENOTIPICAL CONNECTIVE TISSUE  
CONTINUUM PROBLEM AND NONDIFFERENTIATED  
DYSPLASIA DIAGNOSTICS  
APPROACHES**

**PEREKALSKAYA M.A.**

The hereditary pathology of fibrous connective tissue structures makes «phenotypical connective tissue continuum», beginning from polysystem syndromes, on the one hand, and finishing with monosystem and monosymptom ones - on the other hand. Nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD) unites nondifferentiated syndromes according to generality of phenotypical features, proved list of which should serve as its general diagnostic criteria. Attempts of mark diagnostics system creation cannot be of high result within the framework of nondifferentiated dysplasia due its phenotypical extent. Creation of scientific subclassification in frameworks of NCTD is possible on the way of search of the new specific phenotypes, allowing to reveal the new connective tissue syndromes and their genetic markers.

**Key words:** phenotypical connective tissue continuum, nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD), diagnostic criteria, principles of classification