Наследственные нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса и недифференцированная дисплазия: некоторые вопросы классификации и диагностики

М.А. Перекальская

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Перекальская М.А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней.

Контактная информация: Новосибирский государственный медицинский университет, Красный проспект, д. 52, 630091 Новосибирск, Россия. Тел.: +7 (383) 41–10–56. Факс: +7 (383) 222–28–80. E-mail: mariansk@yandex.com (Перекальская Мария Александровна).

Резюме

Среди наследственных нарушений соединительной ткани группа заболеваний с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса представлена большим количеством синдромов, многие из которых традиционно относятся в отечественной литературе к недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В статье предложены подходы к диагностике и классификации этой патологии с учетом концепции фенотипического соединительнотканного континуума и литературных данных.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, недифференцированная дисплазия, фенотипический континуум.

Heritable connective tissue disorders with alteration of fibrous structures of extracellular matrix and undifferentiated dysplasia: Issues of classification and diagnosis

M.A. Perekalskaya

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Novosibirsk State Medical University, 52 Krasniy av., 630091 Novosibirsk, Russia. Phone: +7 (383) 41–10–56. Fax: +7 (383) 222–28–80. E-mail: mariansk@yandex.com (Perekalskaya Maria, MD, PhD, professor, the head of the Internal Diseases Department at Novosibirsk State Medical University).

Abstract

The group of heritable connective tissue disorders with alterations of fibrous structures of extracellular matrix includes a large number of syndromes, many of which are traditionally classified in Russian literature as «Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia». This article presents an approach to diagnosis and classification of this disorder in the light of the concept of phenotypic continuum of connective tissue disorders and based on the data from the literature.

Key words: heritable connective tissue disorders, undifferentiated dysplasia, phenotypic continuum.

Статья поступила в редакцию: 17.04.09. и принята к печати: 21.07.09.

Концепция наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), обусловленных различными моногенными дефектами ее составных элементов, предложена V.A. McKusick в середине прошлого века. Ее развитие происходило и продолжается на основе принципов клинической генетики (генетической гетерогенности, вариабельности и плейотропизма), по пути определения первичных и вторичных форм, выявления молекулярных дефектов. Особое место в группе ННСТ занимают наследственные заболевания волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса, представленные большим количеством разнообразных синдромов

(синдромы Элерса-Данло (СЭД), Марфана (СМ), группа марфаноподобных синдромов (МПС), несовершенный остеогенез (НО), синдром вялой кожи, эластическая псевдоксантома и другие), неизменный интерес к изучению которых сохраняется во всем мире на протяжении последних десятилетий. Результатом этих исследований стало описание неизвестных ранее состояний и предложение новых классификационных подходов, таких как Вильфраншские критерии для СЭД, Гентские критерии для СМ, классификация D. Sillence для НО. Параллельно сформировалось понимание того, что выраженная гетерогенность соединительнотканной патологии не может

быть исчерпана ни одной классификацией — сколь бы точны и подробны ни были классификации, они никогда не охватят всех возможных клинических форм, и всегда необходимо будет выделение разделов, включающих пробандов и их семьи с вариантами, не поддающимися точному классифицированию. С учетом этого важнейшей функцией современных классификаций заболеваний, относящихся к группе ННСТ, считается, наряду с отражением современного состояния вопроса, обозначение направления дальнейшего исследования клинической проблемы [1]. Также необходимо подчеркнуть, что возможность представить строгие критерии и алгоритмы диагностики существует только для ограниченного числа синдромов и их вариантов, для большинства же из них такие критерии не определены и диагностика ведется по сделанным ранее описаниям, минимальным диагностическим признакам.

Складывается впечатление, что с клинической точки зрения все наследственные заболевания волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса составляют фенотипический соединительнотканый континуум, начинающийся от известных полисистемных синдромов, с одной стороны, и заканчивающийся моносистемными и моносимптомными, такими как MMVP 2 (MIM 607829) [2], MMVP 3 (MIM 610840) [3], Myopia 3 (MIM 603221) [4], Ectopia lentis isolated (MIM 129600) [5] и так далее, с другой. О существовании такого континуума свидетельствует не только описание множества вариантов СЭД, СМ, НО, МПС, но и группы «перекрестных» синдромов, таких как Marfanoid hypermobility syndrome (MIM 154750), объединяющий признаки СМ и СЭД [6–7], Osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos crossover syndrome (MIM 120160.0041) — фенотипический «перекрест» между СЭД и НО [8], Loeys-Dietz syndrome, type 2A (MIM 608967), имеющий признаки синдромов Лойеса-Дитца и сосудистого СЭД [9]. О фенотипическом континууме говорят и известные данные M.J. Glesby и R.E. Pyeritz (1989), касающиеся большой группы больных с проявлениями СМ (длинные конечности, деформация грудной клетки, атрофические стрии, пролапс митрального клапана (ПМК), мягкая дилатация корня аорты) при отсутствии 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 СМ до изолированного ПМК вследствие миксоматозных изменений створок. Было предложено создание субклассификации, основанной на генетических и биохимических маркерах, выдвинуто решение считать, что эти пациенты имеют «**overlap heritable connective tissue disorder**», и был принят акроним «**MASS phenotype**» (MASS syndrome, MASS phenotype (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin), MIM 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 [11], что объединило MASS фенотип с различными вариантами СМ, аутосомно-доминантной эктопией хрусталика, семейной высокорослостью (**Marfanoid skeletal syndrome, MIM 134797.0023**) [12].

Каково место «недифференцированной дисплазии соединительной ткани» в соединительнотканном континууме ННСТ с патологией волокнистых структур? Термин «дисплазия соединительной ткани» (**connective tissue dysplasia**), достаточно давно известный в англоязычной литературе [13], нашел широкое распространение среди отечественных исследователей, начиная с конца 80-х — начала 90-х годов прошлого века. Он прочно занял свое место в научных работах и постепенно внедрился в практику, однако зачастую использовался для определения любых ННСТ, включая уже известные синдромы, что приводило к методологической путанице. В 1993 г. О.В. Лисиченко и соавт. было предложено понятие «недифференцированной дисплазии соединительной ткани» (НДСТ), включившее в себя группу больных, не укладывающихся в рамки описанных синдромов. Групповое понятие НДСТ объединяет разнообразные состояния, относящиеся к наследственным нарушениям соединительной ткани с признаками первичных изменений экстрацеллюлярного матрикса у больных с разными по количеству и качеству наборами признаков, не отвечающих критериям диагноза уже описанных синдромов (прежде всего таких, как СМ, СЭД, НО и состояний, входящих в круг их дифференциального диагноза). Таким образом, с нашей точки зрения, НДСТ является объединением недифференцированных ННСТ с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса. Это объединение имеет признаки «синдрома формального генеза» (по J.M. Opitz), включая в себя недифференцированные врожденные состояния с неизвестной этиологией и предположительно общими дисморфогенетическими механизмами формирования по признаку общности фенотипических черт. Имея формальный характер, НДСТ является источником для выделения новых синдромов. Адекватная диагностика этой группы недифференцированных ННСТ возможна лишь при использовании в качестве диагностических критериев строго обоснованного перечня фенотипических признаков на первом этапе и проведения полноценной дифференциальной диагностики на втором. Среди диагностических, на наш взгляд, могут рассматриваться лишь признаки, являющиеся выражением нарушений основных функций соединительной ткани — информационной (передачи информации действия и структуры) и функции обеспечения структурной морфологии (механической связи элементов системы) [15]. Клинические признаки НДСТ во многом сходны с таковыми, характеризующими «большие» синдромы ННСТ с патологией волокон экстрацеллюлярного матрикса, при этом степень их выраженности, как правило, существенно меньше. К основным из них можно отнести такие, как увеличение размаха рук, длины ног, арахнодактилия, долиходактилия, вальгусная деформация конечностей, сколиоз, кифоз, «плоская спина», долихоцефалия, деформация грудной клетки, миксоматозное изменение клапанов сердца, нарушения рефракции, увеличение эластичности

кожи, связок, капсул, клапанов, хорд, сосудистой стенки и так далее и возникающие вследствие этого первичное пролабирование створок клапанов, увеличение диаметра крупных артерий, повышение растяжимости венозной стенки и недостаточность функционирования венозных клапанов с варикозным изменением вен, варикоцеле, спонтанный пневмоторакс, гипермобильность суставов (ГМС), включая суставы позвоночника, подвывихи позвонков, привычные вывихи суставов, нарушения осанки, плоскостопие, висцероптозы.

Вторым и важнейшим этапом диагностического процесса при обнаружении признаков наследственной патологии волокон экстрацеллюлярного матрикса, является проведение полноценного дифференциального диагноза для исключения уже известных синдромов, относящихся к ННСТ, вторичной соединительнотканной патологии, протекающей с поражением экстрацеллюлярного матрикса, а также для выделения новых, еще не описанных синдромов. За время применения термина «НДСТ» в MIM (Mendelian Inheritance in Man — каталог генов и генетических нарушений человека, созданный и редактируемый V.A. McKusick и его коллегами из Johns Hopkins University) были внесены состояния, которые в отечественной литературе по традиции продолжают относиться к недифференцированным. Среди них, например, такие как MASS syndrome (MIM 604308), Mitral valve prolapse, familial (MIM 157700), Joint laxity, familial (MIM 147900), Mitral valve prolapse, myxomatous 2, 3 (MIM 607829, 610840), Marfanoid hypermobility syndrome (MIM 154750), Scoliosis, idiopathic, susceptibility to (MIM 181800), Marfanoid skeletal syndrome (MIM 134797.0023) и ряд других. Данная традиция искусственно увеличивает количество «недифференцированных» пациентов (зачастую лишь потому, что они просто «не дифференцированы» врачом). С целью преодоления этой тенденции предлагаются аргументированные классификационные подходы [16–17], предпринимаются попытки создания системы балльной диагностики НДСТ и отдельных состояний внутри ее [18], однако вопрос все еще далек от своего разрешения. Сложность дифференцирования синдромов внутри НДСТ обусловлена тем, что это понятие объединяет крайне разнообразные состояния из соединительнотканного континуума, являющиеся клиническим выражением огромного количества генетических дефектов волокнистых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Теоретически в пределах данного континуума возможно существование любой мозаики и любого количества (от 1 до максимально возможного, но не позволяющего диагностировать известные синдромы) признаков у пациентов. Будучи объединением еще не дифференцированных синдромов, НДСТ обладает выраженной фенотипической протяженностью, в связи с чем балльный подход, работающий при диагностике отдельных синдромов, при применении к данному объединению оказывается несостоятельным. Количественная оценка может помочь лишь для разделения пациентов с признаками соединительнотканной патологии на имеющих большее и меньшее их количество, но не позволяет отделить пациентов, имеющих соединительнотканную

патологию, от лиц, не имеющих ее, и, тем более, описать новые синдромы. Идти к дальнейшим обобщениям (во всяком случае тем из них, которые окажутся возможными), к дальнейшему совершенствованию научной классификации ННСТ с патологией волокон экстрацеллюлярного матрикса можно, на наш взгляд, только через отдельные наблюдения, через поиск и выделение новых специфических фенотипов с выявлением лежащих в их основе молекулярно-генетических и биохимических нарушений. Такой подход будет способствовать уменьшению числа недифференцированных пациентов, хотя, с другой стороны, появление в поле зрения клиницистов новых мутаций приведет к тому, что всегда будут оставаться больные, семьи и синдромы, не укладывающиеся в рамки известных патологий.

Одним из обсуждаемых вопросов диагностики является роль антропометрических особенностей, малых аномалий развития (МАР) — стигм дизэмбриогенеза, пороков развития. Хотя они не могут быть признаны диагностическими критериями НДСТ как недифференцированного объединения, их тщательная регистрация у каждого пациента крайне важна, учитывая потенциальное значение данных изменений для выделения новых синдромов. Также необходимо помнить, что различные соединительнотканые нарушения и пороки развития являются частью специфических фенотипов многих известных заболеваний, не относящихся к первичным ННСТ.

Проведение профессионального дифференциального диагноза в рамках НДСТ является трудоемким и нередко 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 СМ, СЭД, НО, синдром Стиклера и другие, умение их выявлять и адекватно мониторировать возможное развитие клинической картины. В случаях, когда после проведения обследования и обязательного семейного консультирования ни одно из имеющихся в литературе описаний синдромов не совпадает с наблюдаемой клинической картиной и отсутствует объективная возможность проведения дальнейшего дифференциально-диагностического поиска, на наш взгляд, возможно формулировать диагноз как недифференцированное ННСТ с марфаноподобным (либо элерсоподобным, либо смешанным) фенотипом с указанием возможного круга дифференциального диагноза. Далее необходимо провести посиндромную констатацию наличия соединительнотканной патологии (диспластическое сердце, ГМС, патология скелета, висцероптозы и так далее), спланировать использование разработанных для данных синдромов подходов к лечению и направление больного (семьи) для консультации в генетический центр, центр ННСТ. Абсолютная необходимость семейного обследования обусловлена тем, что гетерогенность фенотипов может быть обусловлена не только полиморфизмом генов, но и неполной экспрессией и/или пенетрантностью, и тогда диагноз может быть «собран» только в семье.

Таким образом, в условиях фенотипического соеди-

нительнотканного континуума ни диагностика, ни классификация НДСТ, как группы недифференцированных ННСТ с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса, не могут осуществляться только на основании количественного подхода. Диагностическими для данной группы должны быть только признаки, отражающие нарушения функции измененной соединительной ткани, важнейшим этапом диагностики является проведение дифференциального диагноза с дальнейшим поиском специфических фенотипов, позволяющих выявить новые синдромы, а затем и их генетические и биохимические маркеры, что создаст основу для дальнейших классификационных предложений.

Литература

1. McKusick V.A. Introduction. Heritable Disorders of Connective Tissue: A personal Account of the Origins, Evolution, Validation, and Expansion of a Concept. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects* / Ed. by P.M. Royce, B. Steinmann. — Wiley-Liss, Inc., 2002. — P. 13–18.
2. Freed L.A., Acierno J.S.Jr., Dai D. et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 72. — P. 1551–1559.
3. Nesta F., Leyne M., Yosefy C. et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2022–2030.
4. Young T.L., Ronan S.M., Alvear A.B. A second locus for familial myopia maps to chromosome 12q // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63. — P. 1419–1424.
5. Edwards M.J., Challinor C.J., Colley P.W. et al. Clinical and linkage study of a large family with simple ectopia lentis linked to FBN1 // *Am. J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 53. — P. 65–71.
6. Walker B.A., Beighton P.H., Murdoch J.L. The marfanoid hypermobility syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1969. — Vol. 71. — P. 349–352.
7. Handa S., Sethuraman G., Mohan A. et al. Ehlers-Danlos syndrome with bladder diverticula // *Brit. J. Derm.* — 2001. — Vol. 144. — P. 1084–1085.
8. Nathanson K.L., Mills J., Atkinson M. et al. Mixed osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos phenotype in a family with an exon 9 skipping mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. (Abstract) // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 61 (suppl.). — P. A108.
9. Loeys B.L., Schwarze U., Holm T. et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor // *New Eng. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 788–798.
10. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum // *JAMA.* — 1989. — Vol. 262. — P. 523–528.
11. Dietz H.C., McIntosh I., Sakai L.Y. et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome // *Genomics.* — 1993. — Vol. 17. — P. 468–475.
12. Pyeritz R.E., Dietz H.C. The Marfan Syndrome and Other Microfibrillar Disorders (Chapter 12). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects* / Ed. by P.M. Royce, B. Steinmann. — Wiley-Liss, Inc., 2002. — P. 585–626.
13. Herrmann J., France T.D., Spranger J.W. et al. The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy) // *Birth Defects Orig. Art.* — 1975. — Ser. XI, № 2. — P. 6–103.
14. Лисиченко О.В., Верещагина Г.Н., Викторова И.А. и др. О некоторых проблемах дисплазии соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани: Материалы третьего регионального симпозиума / Под ред. В.М.Яковлева. — Омск, 1993. — С. 26–28.
15. Казначеев В.П., Субботин М.Я. Этюды к теории общей патологии. Издание 2-ое. — Новосибирск, 2006.
16. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. — СПб: «Невский диалект», 2000.
17. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. — СПб: «Ольга», 2007.
18. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. М., 2005.