

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. СИНДРОМ СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СЕРДЦА. СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ И ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Росмедтехнологий»,  
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. Тел. (812) 7023706;

кафедра пропедевтики внутренних болезней

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Росздрава,  
Россия, 191104, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

E-mail: zemtsovsky@mail.ru, тел. (812) 2757344

Статья посвящена обсуждению спорных вопросов диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) и синдрома соединительно-тканной дисплазии сердца (ССТДС). Автор предлагает выделять достаточно редко встречающиеся моногенные ННСТ и ННСТ, сгруппированные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и обозначаемые как дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Предложено диагностировать шесть классифицируемых диспластических синдромов: первичный пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, смешанный фенотип, синдром гипермобильности суставов и неклассифицируемый фенотип. Диагностика ССТДС должна основываться на выявлении сочетания малых аномалий сердца с клинически значимыми нарушениями гемодинамики, аритмиями или нарушениями электрогенеза миокарда.

*Ключевые слова:* наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани, синдром соединительно-тканной дисплазии сердца, классифицируемые диспластические синдромы.

E. V. ZEMTSOVSKY

## INHERITED CONNECTIVE TISSUE DISORDERS. SYNDROME OF THE HEART CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA. MOOT POINTS AND POSSIBLE DECISIONS

FSI «Federal centre of heart, blood and endocrinology, named in honor of V. A. Almazov, Rosmedtechnology»,  
Russia, 197341, Saint Petersburg, Akkuratova street, 2. Tel. (812) 7023706;

Department of the diagnostics of the internal diseases

SEI HPE Saint Petersburg state medical pediatric academy of Roszdrav,

Russia, 191104, Saint Petersburg, Litovskaja street, 2. E-mail: zemtsovsky@mail.ru, tel. (812) 2757344

Article is devoted to discussion of questions at issue of diagnostics inherited connective tissue disorders (ICTD) and syndrome of the heart connective tissue dysplasia (SHCTD). Author suggest to allocate seldom enough meeting monogenic ICTD and ICTD, grouped in syndromes and phenotypes on the basis of a generality external and/or visceral attributes and designated as connective tissue dysplasia (CTD). It is offered to diagnose six classified dysplastic syndroms: primarily mitral valve prolaps, marfanoid habitus, marfan-like phenotype, ehlers-like phenotype, mixed phenotype, hypermobility syndrome and non-classificated phenotype. Diagnostic of the SHCTD should be based on revealing of a combination minor anomalies of the heart with clinically significant hemodynamics disturbances, arrhythmias or myocardial electrogenesis disturbances.

*Key words:* inherited connective tissue disorders, syndrome of the heart connective tissue dysplasia, classified dysplastic syndromes.

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) (inherited connective tissue disorders), или, как их сегодня называют в России, дисплазии соединительной ткани (ДСТ), пожалуй, наиболее сложная и запутанная проблема клинической медицины и клинической генетики. До настоящего времени в нашей стране существуют невероятный разноречивый мнений, терминологическая путаница и вытекающее отсюда разнообразие подходов к диагностике и лечению ННСТ.

Важнейшей причиной такого разноречия является отсутствие согласованных рекомендаций по диагностике большинства ННСТ. На Западе приняты к использованию лишь рекомендации, касающиеся нескольких до-

статочно редких моногенных ННСТ: синдром Марфана (СМ), Ghent criteria, синдром Элерса-Данло (СЭД), Villefranche criteria, несовершенный остеогенез (НО) [10, 12, 16].

Что же касается других ННСТ, то в литературе опубликованы лишь согласованные критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов (СГМС) (Брайтонские критерии, Beighton et al., 1998, ревидированные позднее R. Grahame, 2000) и пролапса митрального клапана (ПМК) [11, 15]. Последний рассматривается в упомянутых рекомендациях в рамках проблемы клапанных заболеваний сердца, далеко не всегда связанных с ННСТ.

С нашей точки зрения, к ННСТ следует относить все моногенные заболевания, обусловленные

генетическими дефектами синтеза или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани. Таких ННСТ сегодня известно более 250 [1]. Однако их распространенность невелика и не превышает долей процента.

Напротив, чрезвычайно велико число ННСТ, группирующихся в сходные по внешним и висцеральным признакам синдромы и фенотипы, идентифицировать которые из-за трудностей проведения молекулярно-генетических исследований в нашей стране не представляется возможным. Однако, если в процессе группировки использовать алгоритмы, основанные на общепринятых международных подходах, можно рассчитывать на получение достаточно однородных групп, характеризующихся близкими генетическими мутациями. Именно такие синдромы и фенотипы, отдавая дань отечественной традиции, мы предлагаем называть дисплазиями соединительной ткани (ДСТ).

Таким образом, к ДСТ следует относить *наследственные нарушения соединительной ткани, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующихся многообразием клинических проявлений: от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением.*

Наряду с понятием ДСТ в России широко используется ее деление на *дифференцированные* и *недифференцированные*. К дифференцированным дисплазиям принято относить моногенные ННСТ, т. е. те ННСТ, которые удается классифицировать. Термин «недифференцированная ДСТ» (НДСТ) В. М. Яковлев предлагал использовать для обозначения всех немногочисленных нарушений [5]. Концепция НДСТ получила особенно широкое распространение, в результате сложилась практика, в соответствии с которой и синдром гипермобильности суставов, и пролапсы митрального клапана различной природы стали рассматривать как проявление НДСТ. Вместе с тем выбор этого термина 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*, т. е. неклассифицируемое ННСТ. В силу сказанного для приведения используемой терминологии в соответствие с общепринятой в мировой практике все ННСТ также мы предлагаем разделять на *классифицируемые* и *неклассифицируемые*.

К генетически неоднородной, однако, классифицируемой группе ННСТ, обозначаемой как ДСТ, следует относить такие синдромы и фенотипы, как **первичный пролапс митрального клапана (ПМК), марфановидная внешность (МВ), марфаноподобный фенотип (МПФ), элерсиподобный фенотип (ЭПФ), смешанный фенотип (СФ), синдром гипермобильности суставов (СГМС)**. Каждый из перечисленных синдромов и фенотипов характеризуется общностью внешних и/или висцеральных признаков и может как выступать в качестве самостоятельного синдрома, имеющего свое место в ММ, так и рассматриваться в качестве собирательного понятия, позволяющего сгруппировать несколько близких по фенотипическим проявлениям синдромов. Это положение представляется сегодня чрезвычайно важным в свете новых данных, получен-

ных в результате международного исследования более 1000 пациентов с синдромом Марфана, у которых при молекулярно-генетическом исследовании была диагностирована мутация гена фибриллина-1 [13]. Авторами было показано, что у лиц с неполным набором признаков, необходимым для постановки диагноза СМ согласно Гентским критериям, расслоение аорты и потребность в проведении хирургической операции по этому поводу встречаются практически с такой же частотой, что и у лиц с несомненно установленным по клиническим критериям СМ. Есть все основания полагать, что не полностью выполняемые Вильфраншские критерии диагностики СЭД также имеют клиническое и прогностическое значение.

Кроме вышеназванных классифицируемых синдромов и фенотипов следует выделять «неклассифицируемый» фенотип (НКФ), диагностика которого основывается на определении условного порогового числа внешних и/или висцеральных признаков ННСТ (порога стигматизации).

Заключение о НКФ следует выносить в случаях, когда выявляется **шесть** и более **малых** внешних признаков ННСТ и/или малых аномалий развития при отсутствии признаков, позволяющих диагностировать один из шести вышеперечисленных синдромов и фенотипов, и подтверждении ННСТ данными лабораторного и результатами семейного обследования.

Диагностика перечисленных синдромов и фенотипов возможна лишь при исключении известных моногенных ННСТ, алгоритм распознавания которых четко прописан в упомянутых выше рекомендациях (синдромы Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез). Необходимо отдавать себе отчет и в том, что в случае, когда названные наследственные синдромы исключены, марфаноподобный, элерсиподобный и смешанный фенотипы, как, впрочем, и другие перечисленные синдромы, предполагают необходимость проведения современных лабораторных и молекулярно-генетических исследований, которые могут позволить уточнить характер генетического дефекта. Подробное обсуждение подходов к диагностике перечисленных синдромов и фенотипов изложено нами ранее [8]. Здесь же мы обсудим кардиологические аспекты проблемы ННСТ.

Самыми общеизвестными и клинически значимыми проявлениями ННСТ со стороны сердечно-сосудистой системы являются расширение аорты и ПМК. Причем названные аномалии могут быть самостоятельными моногенными ННСТ (MASS-syndrome, Aortic aneurysm, familial thoracic, Mitral valve prolapse familial и др.) либо выступать как одно из проявлений иных моногенных ННСТ (СМ, СЭД и др.).

Другие МАС: пролапсы других клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (МАМПП) и аневризма синусов Вальсальвы, ложные хорды и аномальные трабекулы левого желудочка (ЛХЛЖ и АТЛЖ соответственно), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК) и повышенная трабекулярность правого желудочка (ПТПЖ), как было показано нами ранее, хотя и имеют тесную корреляцию с внешними признаками ННСТ, сегодня не рассматриваются в качестве самостоятельных ННСТ. Вместе с тем их клиническая значимость сомнений не вызывает.

Хорошо известно, что различные МАС часто сопровождаются вегетативными расстройствами, развитием сердечных аритмий и нарушениями процессов

реполяризации на ЭКГ покоя и при проведении стресс-теста. Все это послужило основанием для появления различных клинических подходов к оценке изменений сердечно-сосудистой системы при различных ННСТ.

Согласно одному из таких подходов, развиваемых представителями Омской школы, кардиальные проявления ННСТ целесообразно рассматривать в рамках определенных клинических синдромов, которые диагностируются как при классифицируемых, так и при неклассифицируемых ННСТ и определяют тактику ведения пациентов. К таким синдромам авторы относят «торакодиафрагмальное сердце», «клапанный синдром», «сосудистый синдром», «аритмический синдром» [2]. Авторы предлагают диагностировать ДСТ как некое фоновое состояние, вызывающее развитие того или иного клинического синдрома. Несомненно, такой подход имеет право на существование, однако необходимо иметь в виду, что при этом полностью утрачивается нозологическая самостоятельность клинически очерченных заболеваний, таких, к примеру, как ПМК, и теряется конкретное содержание, указывающее на характер патологии сердца [3].

Другой подход предполагает выделение синдрома СТД сердца (СТДС), или «диспластического сердца» [6, 7]. Этот термин получил довольно широкое распространение в отечественной литературе, хотя на Западе такое понятие не используется. Надо отметить, что в понятие СТДС различные авторы вкладывают разный смысл. Большинство считает, что СТДС – это состояние, для которого характерно наличие изменений соединительно-тканного каркаса и/или клапанного аппарата сердца. Некоторые авторы полагают, что достаточно выявления одной из малых аномалий сердца (МАС), чтобы ставить такой диагноз. Другие считают, что необходимо выявление **трех и более** МАС для постановки такого диагноза [4]. Бесспорно, что существует прямая связь между числом выявляемых МАС и выраженностью клинических проявлений ННСТ, вместе с тем наши данные свидетельствуют, что такой количественный подход все же весьма условен и чреват опасностью гипердиагностики, поскольку сами по себе МАС крайне разнородны и имеют различную клиническую значимость.

К примеру, как мы уже отмечали, первичный ПМК при наличии миксоматоза створок (утолщение более 5 мм) или гемодинамически значимой митральной регургитации может выступать в качестве самостоятельного синдрома. Само собой разумеется, что в подобных случаях нет необходимости одновременной постановки диагноза – синдром СТДС. Однако частота выявления синдрома ПМК не столь велика, и его распространенность у лиц старшей возрастной группы по данным фремингамского исследования составляет около 2,4% [14]. В то же время у лиц молодого возраста, особенно у молодых женщин, ПМК, как и другие МАС, встречается намного чаще и также может иметь различное клиническое значение. Чаще всего эти МАС воспринимаются как вариант нормы или небольшое отклонение от нее. Близость большинства МАС к вариантам нормы подтверждается их широкой распространенностью, о чем свидетельствуют полученные нами результаты полипозитионного ЭхоКГ обследования [9]. Результаты упомянутого исследования показали, что какие-либо МАС не удается выявить лишь у 5% обследованных, одномоментное выявление **трех** МАС у практически здоровых лиц молодого возраста выявляется в 17%

случаев, примерно у 20% обследованных удается выявить шесть и более МАС.

При этом далеко не всегда наличие трех или даже шести МАС сопровождалось какими-либо клиническими симптомами. Вот почему на вопрос о возможности постановки диагноза «синдром СТДС» при обнаружении трех или шести МАС сегодня нет ответа. Мы полагаем, что диагностика синдрома СТДС возможна лишь при использовании данных ЭхоКГ в сочетании с клиническими и ЭКГ данными.

Многочисленные клинические данные свидетельствуют о том, что не только первичный ПМК, но и иные МАС часто сочетаются с внешними и висцеральными признаками ДСТ, при этом сопровождаясь вегетативной дисфункцией, нарушениями центральной гемодинамики, сердечными аритмиями, нарушениями электрогенеза миокарда. С нашей точки зрения, лишь в случае сочетания МАС с упомянутыми клиническими проявлениями, свидетельствующими о вовлечении в патологический процесс соединительной ткани сердца и нарушении межтканевых отношений, можно говорить о синдроме СТДС. Для того чтобы представление о синдроме СТДС нашло место в клинической кардиологии, следует начать с дефиниции и описания алгоритма его диагностики, который должен учитывать не только варианты МАС и их количество, но и клинические данные, и результаты инструментального обследования.

Мы предлагаем понимать под синдромом СТД сердца *«структурно-функциональный континуум, обусловленный дефектами соединительно-тканного каркаса и клапанного аппарата сердца, нарушениями структуры и функции соединительной ткани и межтканевых отношений, а также пространственным несоответствием между размерами сердца и грудной клетки, которые определяют патогенетические механизмы адаптации, характер ремоделирования сердечно-сосудистой системы».*

Таким образом, СТДС, как нам представляется, имеет три составляющих: ремоделирование сердца при костно-скелетных деформациях грудной клетки и/или гемодинамически значимых дефектах соединительно-тканного каркаса сердца, аномалии клапанного аппарата сердца и нарушения структуры и функции соединительной ткани и межтканевых отношений.

Для диагностики СТДС необходимо, с нашей точки зрения, наличие как минимум двух из трех названных составляющих **при условии клинической значимости выявляемых изменений**. Речь идет о выявлении дезадаптивного ремоделирования сердца и гемодинамических нарушений, связанных с выраженными деформациями позвоночника и грудной клетки, а также аномалий соединительно-тканного каркаса и клапанного аппарата сердца, нарушений сердечного ритма высоких градаций, выраженной вегетативной дисфункции.

Мы сегодня располагаем клиническими наблюдениями, свидетельствующими о перспективности изложенного подхода и целесообразности выделения синдрома СТДС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 5. Приложение. – С. 2–5.
2. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения больного. – Омск: изд-во «Типография БЛАНКОМ», 2007. – 188 с.

3. *Сторожаков Г. И., Верещагина Г. С., Малышева Н. В.* Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана // Серд. недостат. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 287–290.

4. *Ягода А. В., Гладких Н. Н.* Малые аномалии сердца. – Ставрополь: изд. СтГМА, 2005. – 248 с.

5. *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.

6. *Яковлев В. М., Нечаева Г. И.* Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. – Изд. Омской государственной мед. академии, 1994. – 217 с.

7. *Земцовский Э. В.* Соединительно-тканые дисплазии сердца. – СПб: «Политекс», 2000. – Изд. 2-е испр. и доп. – 115 с.

8. *Земцовский Э. В.* Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. – СПб: «Ольга», 2007. – 80 с.

9. *Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Парфенова Н. Н. и др.* Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. № 1. – Приложение 2. – С. 18–23.

10. *Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R. J.* Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology,

Villefranche, 1997 // American Journal of Medical Genetics. – 1998. – № 77 (1). – P. 31–37.

11. *Bonow R. O. et al.* ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease // Circulation. – August 1, 2006. – P. 148.

12. *De Paepe A., Devreux R. B., Deitz H. C. et al.* Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // American Journal of Medical Genetics. – 1996. – № 62. – P. 417–426.

13. *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 // Journal of Medical Genetics. – 2008. – № 45. – P. 384–390.

14. *Freed L. A., Benjamin E. J., Levy D. et al.* Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // J Am Coll Cardiol. – 2002. – № 40. – P. 1298–1304.

15. *Grahame R., Bird H. A., Child A.* The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // Journal of Rheumatology. – 2000. – № 27 (7). – P. 1777–1779.

16. *Sillence D. O., Senn A., Danks D. M.* Genetic heterogeneity of osteogenesis imperfecta // J. Med. Genet. – 1979. – № 16. – P. 101–116.

Поступила 20.04.2009

**М. А. КОВАРЕНКО, Л. А. РУЯТКИНА**

## **РОЗОВЫЕ СТРИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ: ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ИЛИ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ?**

*Курс клинической и неотложной эндокринологии*

*ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»,  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: komar@cn.ru, тел. (383) 2223204*

Дискутируются классификационная принадлежность и патогенез симптомокомплекса ожирения с негроидным акантозом и розовыми стриями у подростков. Проведено открытое сравнительное исследование 200 детей и подростков (103 мальчика, 97 девочек) с ожирением в возрасте  $12,3 \pm 2,2$  года, разделенных на группы в зависимости от наличия розовых стрий. Проанализировано влияние пола, длительности ожирения, аутологических параметров, а также показателей липидного обмена и гормонального спектра на состояние инсулинорезистентности. Полученные данные демонстрируют дебют метаболического синдрома у детей и подростков при ожирении с розовыми стриями. Предполагаются нарушения метаболизма соединительной ткани.

*Ключевые слова:* дисплазия соединительной ткани, гипоталамический синдром, ожирение, негроидный акантоз, розовые стрии, подростки.

**М. А. KOVARENKO, L. A. RUJATKINA**

### **ADIPOSIITY WITH STRIAE DISTENSAR:** **HYPOTHALAMIC SYNDROME OR CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA?**

*The course of the clinical and emergency endocrinology SEI HPE Novosibirsk state medical university,  
Russia, 630091, Novosibirsk, Krasnyj avenue, 52. E-mail: komar@cn.ru, tel. (383) 2223204*

«Hypothalamic syndrome» in domestic practice is adiposity with acantosis nigricans and striae distensae. The diagnostic classification is discuss. There were 200 obese children (103 boys, 97 girls) in the age  $12,3 \pm 2,2$  years who underwent studies to assess the effects of sex, duration of obesity, BMI, anthropometric data, lipids and hormone profile on insulin resistance. The group 1 was made by 56 patients with obesity; group 2 – 144 children, suffering obesity with striae distensae. Conclusions. The received data show a debut of a metabolic syndrome in childhood and adolescents who suffering adiposity with striae distensae. The family anamnesis on an arterial hypertension and a diabetes type 2; obesity and acantosis nigricans up to puberty bring the contribution in insulin resistance during puberty. Mesenchymal dysplasia suppose.

*Key words:* connective tissue dysplasia, hypothalamic syndrome, adiposity, acantosis nigricans, striae distensae, teenagers.