

© Э.В. Земцовский, 2008
УДК 616–007.17–018.2

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ПОПЫТКА НОВОГО ОСМЫСЛЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ

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

В последние годы в нашей стране получило широкое распространение новое направление в изучении наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) [21]. Как пишут авторы этой концепции, в связи с тем, что «молекулярно-генетические исследования структуры коллагена находятся на инициальной стадии», целесообразно выделять группу «недифференцированных дисплазий соединительной ткани» (НДСТ). В.М. Яковлев предлагает следующее определение НДСТ:

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани это «генетически гетерогенная группа, которая чаще имеет признаки аутосомно-доминантного типа наследования без четких клинико-генеалогических критериев, с различным набором количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов, обусловленных степенью выраженности структурно-функциональных нарушений твердой и рыхлой соединительной ткани и осложнениями, формирующимися в процессе онтогенеза».

Авторы полагают, что основой диагностики НДСТ являются внешние и внутренние фенотипические признаки, а трудности диагностики связывают с отсутствием или слабым знанием фенотипических признаков и клинических проявлений НДСТ.

На основе изложенного подхода появилось множество исследований, показавших наличие у пациентов с признаками НДСТ определенных особенностей течения и прогноза патологии внутренних органов. Была обнаружена склонность этих пациентов к развитию аутоиммунных процессов, выявлены особенности ассоциированной с НДСТ патологии сердечно-сосудистой системы [23].

Убедительно продемонстрированы особенности течения легочной патологии на фоне НДСТ [11]. Выявлено влияние НДСТ на частоту и клинические проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта [2, 15]. Появились свидетельства того, что врожденная слабость соединительной ткани является фактором, осложняющим течение ИБС и инфаркта миокарда [7, 8, 17].

Накоплены убедительные факты, подтверждающие роль НДСТ в развитии и течении артериальной гипертензии [3, 13]. Были получены данные, свидетельствующие о роли факторов внешней среды и, в частности, дефицита некоторых микро- и макроэлементов (магний, цинк) в развитии НДСТ.

Все изложенное свидетельствует о несомненной перспективности развития клинического направления в изучении НДСТ. Вместе с тем нечеткая дефиниция и сложившаяся клиническая практика привели к возникновению ряда проблем, связанных с диагностикой и оценкой клинической значимости этой группы ННСТ.

1. Приведенное выше определение дает простор для произвольного включения в группу НДСТ самых разных диспластических синдромов и фенотипов.

Наиболее яркими примерами несовпадения между содержанием приведенного выше определения и реализацией его в клинической практике могут быть публикации, в которых обсуждается гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани [14], в то время как алгоритм диагностики такого синдрома как НДСТ отсутствует, гипермобильность суставов (ГМС) может быть проявлением ряда дифференцированных ДСТ, а при их отсутствии при условии артралгий должна рассматриваться как самостоятельный синдром (СГМС) [32]. Уместно заметить, что СГМС, как теперь стало известно, связан с мутацией гена тенаскина-Х [34]. Точно так же пролапс митрального клапана (ПМК) некоторые авторы рассматривают сегодня как одно из проявлений НДСТ [7]. В то же время известно, что ПМК может быть одним из проявлений ряда дифференцированных форм ДСТ – синдрома Марфана, синдрома Элерса-Данло и др., а в их отсутствии рассматривается как первичный ПМК. Сегодня выделено три самостоятельных генных локуса, ответственных за развитие первичного ПМК: MPV1 (OMIM: 157700, генный локус: 16p12.1-p11.2), MPV2 (OMIM: 607829, генный локус: 11p15.4), MPV3 (OMIM: 610840, генный локус: 13q31.3-q32.1).

К группе НДСТ относят также MASS-фенотип, за-

нимающий самостоятельную позицию в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Национального Центра США по вопросам биотехнологической информации (MASS синдром; OMIM: 604308, генный локус: 15q21.1).

2. Получил широкое распространение подход, согласно которому для диагностики НДСТ достаточно выявления нескольких внешних фенотипических признаков или малых аномалий развития (МАР). Не учитывается диагностический вес признака, что неизбежно приводит к гипердиагностике дисплазии у одних пациентов и ошибкам пропуска у других. «Порог стигматизации» для диагностики НДСТ остается не согласованным.

Некоторые авторы полагают, что порогом стигматизации для решения вопроса об отсутствии или наличии НДСТ следует считать наличие трех внешних маркеров дисплазии [9]. Другие предлагают обозначить порог в четыре внешних признака для женщин, и пять для мужчин [7]. В.А. Таболин и Н.П. Шабалов (1984) считают (и мы ранее разделяли эту точку зрения) [4], что пороговым для диагностики НДСТ является наличие шести и более внешних признаков. Высказывается также мнение, что для диагностики НДСТ необходимо 6-8 признаков дисплазии (Кадурина Т.И. и Горбунова В.Н., 2007). Нельзя не отметить, что такая нечеткость порога стигматизации создает дополнительные трудности для диагностики НДСТ и делает невозможным сопоставление результатов исследований, полученных разными авторами.

При этом остается не согласованным перечень используемых признаков. Понятно, что при использовании 16 признаков, включенных в перечень М. Glesby [29], вероятность набрать число признаков необходимых для достижения порога стигматизации будет существенно ниже, чем при использовании 37 внешних признаков, перечисленных в монографии В.М.Яковлева и Г.И. Нечаевой [19] или 43 признаков, включенных в диагностический перечень Г.И. Нечаевой и И.А.Викторовой [12].

Еще более возрастает опасность гипердиагностики НДСТ при использовании помимо внешних признаков висцеральных (внутренних) маркеров дисплазии и малых аномалий развития (МАР). Уместно подчеркнуть, что к внутренним признакам относят не только те малые аномалии сердца (МАС), которые имеют несомненное диагностическое значение (пролапс митрального клапана и расширение корня аорты), но и такие МАС как ложные хорды и аномальные трабекулы, диагностическая ценность которых не столь очевидна. Не решен вопрос и о диагностической значимости таких внутренних маркеров дисплазии, как птоз внутренних органов, деформации желчного пузыря и многих других отклонений, выявляемых при УЗИ исследовании органов брюшной полости и почек.

По существу формальный количественный подход уравнивает между собой все признаки и приводит к чрезвычайной пестроте клинической картины НДСТ и попаданию в одну и ту же группу как вполне благополучных пациентов с повышенной диспластической стигматизацией, так и пациентов с выраженной наследственной патологией соединительной ткани.

Согласно другому диагностическому подходу, активно разрабатываемому авторами концепции о НДСТ, необходимо учитывать диагностическую значимость отдельных внешних и висцеральных фенотипических признаков, а также биохимических признаков дисплазии, определив диагностический вес этих признаков (в баллах) с использованием процедуры последовательного анализа по Вайльду [12, 19].

При всей внешней привлекательности предлагаемый подход имеет ряд недостатков:

- все внешние маркеры ДСТ рассматриваются в одном ряду, так что такие «большие признаки» ряда моногенных ННСТ, как повышенная растяжимость кожи, атрофические стрии, гипермобильность суставов оказываются менее значимыми, чем МАР и такие широко распространенные и обладающие низкой специфичностью фены, как плоскостопие и сколиотическая деформация позвоночника;

- в ряду внутренних признаков дисморфогенеза соединительной ткани недостает многих висцеральных проявлений ДСТ (изменения формы желчного пузыря, дисплазия почек и малые аномалии сердца). Последние, к примеру, множественные ложные хорды и аномальные трабекулы, асимметрия створок аортального клапана и малая аневризма межпредсердной перегородки, как сегодня показано, тесно связаны с системным дефектом соединительной ткани;

- такие редко встречающиеся, но, безусловно, обладающие высокой специфичностью висцеральные маркеры дисплазии, как дилатация корня аорты и легочной артерии получают низкие диагностические коэффициенты;

- в ряд висцеральных признаков НДСТ не должен включаться ПМК, поскольку он, как мы отмечали выше, рассматривается либо как проявление одного из моногенных НРСТ, либо является самостоятельным первичным генетически детерминированным заболеванием. К тому же до настоящего времени не разработана балльная оценка, позволяющая учесть роль выраженной митральной регургитации и миксоматоза створок.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что принятые подходы к диагностике НДСТ имеют целый ряд недостатков. Не используется общепринятое в международной практике деление признаков дисплазии на «большие» и «малые» [25, 28]. До настоящего времени отсутствует согласованный перечень диагностических признаков НДСТ, нет общепринятого алгоритма диагностики, что приводит к попаданию в одну группу разных по клиническим проявлениям пациентов – от лиц с повышенной диспластической стигматизацией, вероятно наиболее близких к варианту нормы, до больных с выраженной наследственной патологией соединительной ткани. В результате, несмотря на очевидную клиническую значимость развиваемого в нашей стране подхода к изучению НРСТ, возникают серьезные трудности в трактовке полученных результатов и сопоставлении данных различных авторов.

За прошедшие годы так и не удалось согласовать перечень диагностически значимых внешних фенотипических признаков, разработать алгоритмы диагностики НДСТ и достичь единого понимания проблемы. Концепция НДСТ остается не признанной за рубежом, не представлена в МКБ X пересмотра, а ее использование в существующем виде приводит к гипердиагностике наследственной патологии соединительной ткани в целом и наследственных аномалий развития соединительной ткани сердца, в частности.

Дальнейшее развитие этого направления, с нашей точки зрения, возможно лишь при условии разработки согласованных подходов к диагностике «малых форм» дисплазии соединительной ткани и исключения из группы НДСТ уже известных синдромов и фенотипов.

Целью настоящей работы явилась попытка нового осмысления концепции НДСТ на основе систематизации внешних и внутренних маркеров ДСТ и поиск путей фенотипической и клинической диагностики наиболее распространенных синдромов и фенотипов.

Внешние признаки ДСТ

Сегодня известно более сотни стигм дизэмбриогенеза (фенов дисплазии соединительной ткани), которые могут быть условно разделены на три группы – внешние феновы, висцеральные феновы и малые аномалии развития (МАР). По сложившейся традиции процесс диагностики ННСТ идет от поиска внешних фенотипических признаков к инструментальному исследованию с целью поиска висцеральных феновов с последующим переходом к специальным гистохимическим и генетическим исследованиям для уточнения характера ННСТ.

Отдавая дань этой традиции, рассмотрим сначала внешние феновы ДСТ. Чтобы упорядочить все множество внешних феновов следует рассмотреть их в свете диагностической ценности в распознавании наиболее изученных моногенных ННСТ. Речь идет прежде всего о синдромах Марфана и Элерса-Данло и гипермобильности суставов (ГМС), принципы клинической диагностики которых изложены в известных международных рекомендациях: (Гентские критерии диагностики синдрома Марфана (Ghent criteria) [28], Вилльфраншские критерии диагностики синдрома Элерса-Данло (Villefranche criteria) [25], Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов с последующей их ревизией, проведенной R. Grahame [30]. Проведенный нами анализ используемых сегодня диагностических подходов свидетельствует о том, что все они основаны на анализе трех групп внешних феновов, которые условно можно обозначить как: костные (К), кожные (Кж) и суставные (С) [5].

Несмотря на трудности в распознавании ННСТ, возникающие из-за неизбежного сходства симптоматики различных наследственных синдромов, которые зачастую имеют общие фенотипические и клинические проявления, в большинстве случаев удается выявить преобладание той или иной группы внешних феновов и продолжить диагностический поиск в нужном направлении.

К примеру, костные признаки дисплазии особенно ярко проявляются при синдроме Марфана (СМ) и близких к нему ННСТ, изменения со стороны кожи наиболее характерны для классического и сосудистого типов синдрома Элерса-Данло (СЭД), а гипермобильность суставов, хотя и обладает наиболее низкой специфичностью в распознавании ННСТ, при отсутствии критериев диагностики СМ и СЭД дает основание для диагностики доброкачественной ГМС (дГМС) или синдрома ГМС (СГМС) [32]. Уместно подчеркнуть, что термины «синдром ГМС» и гипермобильный тип СЭД сегодня рассматриваются как синонимы [30].

Наряду с делением внешних феновов на три выше-названные группы в упомянутых международных рекомендациях, как мы уже отмечали, используется понятие «больших» и «малых» критериев. К примеру, свидетельством патологических изменений костной системы при СМ является наличие четырех из восьми больших костно-скелетных признаков. Точно так же диагностика основных типов синдрома Элерса-Данло основана на выделении больших и малых критериев.

Проблема заключается в том, что названные выше моногенные ННСТ, для диагностики которых необходим набор определенных критериев, встречаются достаточно редко. Намного чаще практический врач сталкивается с пациентами, имеющими неполный набор диагностических критериев, т.н. марфаноподобный и элерсподобный фенотипы (МПФ и ЭПФ соответственно). Однако алгоритмы диагностики таких фенотипов остаются не разработанными. Вместе с тем, как мы отмечали, опыт указывает на несомненную клиничес-

кую значимость этих «малых» нарушений структуры и функции соединительной ткани.

Суть нашего предложения заключается в том, чтобы для диагностики широко распространенных диспластических синдромов и фенотипов использовать принципы, положенные в основу диагностики моногенных ННСТ. При этом следует использовать как «ослабленные» большие (исключаются требования о степени выраженности сколиоза, деформации грудной клетки), так и малые диагностические критерии. Ниже мы приводим основные фенотипические признаки, представленные в трех группах.

Костные

1. Размах рук/рост > 1,03 и/или соотношение верхней и нижней части туловища < 0,89
2. Отношение длины стопы к росту > 15% или длины кисти к росту > 11%
3. Симптом большого пальца и/или симптом запястья
4. Сколиотическая деформация позвоночника (до 20град)* и/или спондилолистез
5. Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК)
6. Килевидная деформация грудной клетки (КДГК)
7. Арковидное небо с неправильным ростом зубов
8. Деформации черепа

Кожные

1. Повышенная растяжимость кожи (от 3,0 см)
2. Тонкая, легко ранимая кожа
3. Бархатистая кожа
4. Подкожные псевдоопухоли и сферические образования
5. Атрофические стрии (не связанные с ожирением и беременностью)
6. Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи
7. Мышечная гипотония и/или гипотрофия
8. Гематомы при незначительных ударах

Суставные

1. Гипермобильность (4 балла по Beighton'у или 1-2 балла при возрасте более 50 лет)
2. Дисплазия тазобедренных суставов
3. Частые вывихи/подвывихи
4. Артралгия (без уточнения длительности болей и числа суставов)
5. Разрывы сухожилий
6. Воспаление суставов и околосуставных тканей (эпикондилит, тендосиновит, бурсит)
7. Спондилез, спондилолистез, сколиотическая деформация позвоночника (до 20град.)*
8. Плоскостопие

* Сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие могут рассматриваться как проявление костных изменений и в то же время могут свидетельствовать о суставной гипермобильности.

Висцеральные маркеры ДСТ

Висцеральные («внутренние») признаки дисплазии мы предлагаем разделять по их органной локализации: **глазные, сердечно-сосудистые, легочные, органы брюшной полости и почек, нервная система.** Используя данные ЭхоКГ и УЗИ обследования, заключения специалистов (офтальмолог, невролог) и результаты функционально-диагностического обследования системы внешнего дыхания, можно выявить множество признаков дисплазии со стороны внутренних органов, а также со стороны нервной и зрительной систем.

Следует различать также две группы висцеральных стигм ДСТ. **Первая** характеризует слабость связочного аппарата (спланхноптозы) и по существу близка

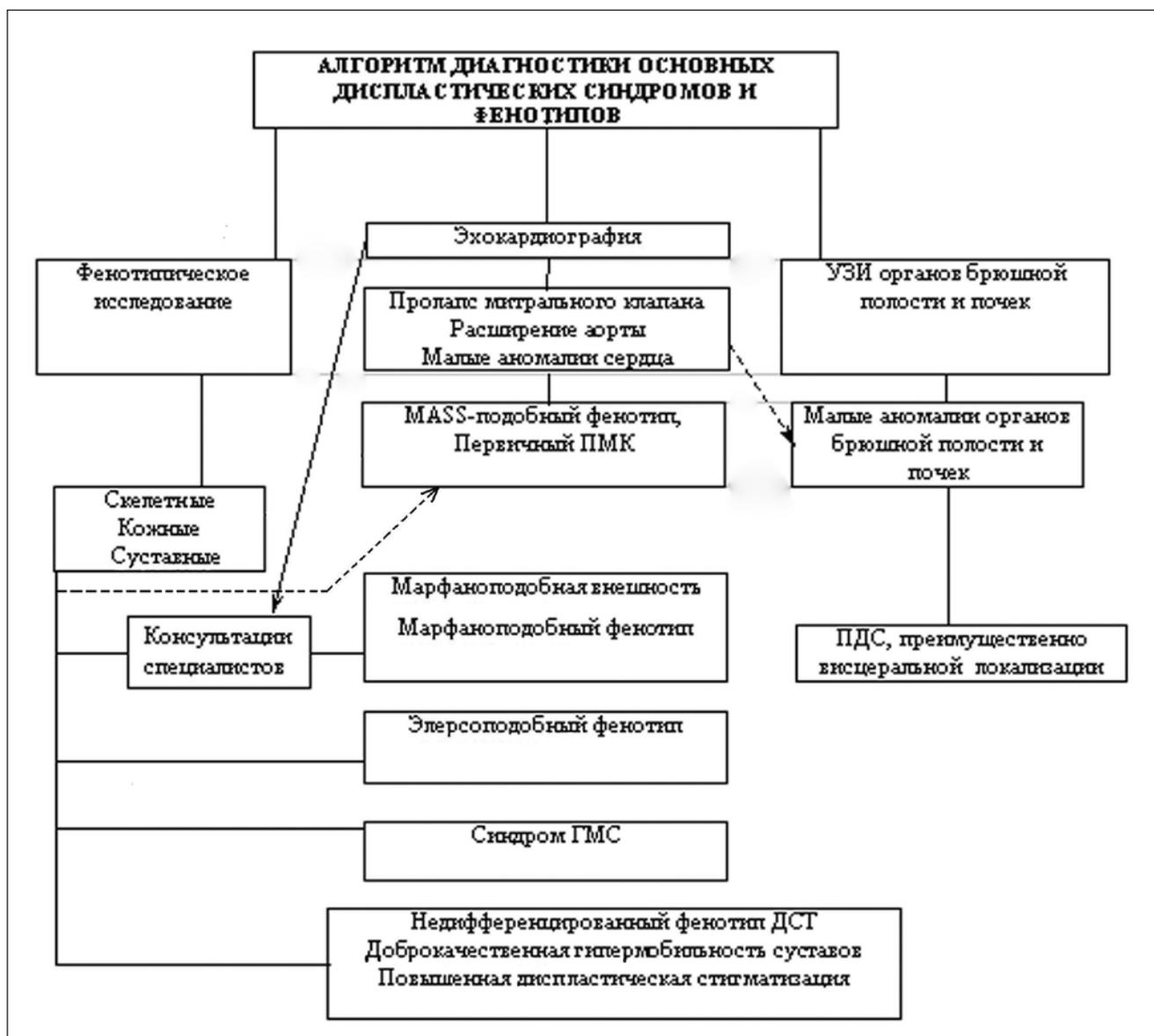


Рис. Алгоритм диагностики основных диспластических синдромов и фенотипов.

к фенам, указывающим на слабость связочного аппарата. **Вторая** группа висцеральных признаков отражает аномалии формирования соединительнотканного каркаса сердца и других внутренних органов (малые аномалии сердца, изменения формы желчного пузыря, раздвоение чашечно-лоханочного аппарата почек и др.).

Все висцеральные признаки могут встречаться при самых различных ННСТ, однако каждый из них обладает различной чувствительностью и специфичностью. Наиболее низкой специфичностью обладают такие висцеральные фены как птозы внутренних органов, ложная хорда левого желудочка и аномальная трабекула левого желудочка. Наибольшее диагностическое значение имеют такие МАС, как ПМК, расширение аорты и (или) легочной артерии. Эти «малые» аномалии могут иметь самостоятельное диагностическое значение и формируют такие самостоятельные ННСТ, как первичный ПМК, МАSS-подобный фенотип. Необходимо также напомнить, что существует довольно обширный круг лиц, имеющих весьма скудные внешние проявления дисплазии, но множество висцеральных призна-

ков слабости соединительной ткани [5]. Если речь не идет о таких диагностически значимых МАС как ПМК, мы считаем целесообразным говорить о повышенной, преимущественно висцеральной диспластической стигматизации (ПДСв).

Следует подчеркнуть, что сложившаяся традиция диагностики диспластических синдромов и фенотипов, согласно которой обследование идет от выявления внешних фенов к поиску висцеральных аномалий и далее к лабораторной и молекулярно-генетической диагностике, чревато ошибками пропуска и требует пересмотра. По всей видимости, для получения ясной популяционной картины распространенности отдельных синдромов и фенотипов следует проводить обязательное комплексное обследование, включающее в себя не только фенотипическое, но и ЭхоКГ и ультразвуковое обследование органов брюшной полости и почек.

Малые аномалии развития

Сегодня известно множество МАР, которые нередко сопутствуют тем или иным диспластическим синдромам и фенотипам. В.М. Яковлев и Г.И. Нечаева

[19] приводят перечень из 25 MAP. Все они не имеют самостоятельного диагностического значения и могут использоваться в качестве вспомогательных признаков, указывающих на выраженность и распространенность системного дефекта соединительной ткани.

Основные диспластические синдромы и фенотипы

Исходя из вышеизложенных данных о многообразии ННСТ, попадающих в группу так называемой НДСТ, необходимости группировки внешних и висцеральных признаков, характеризующих дисплазии, можно утверждать, что НДСТ в сегодняшнем понимании термина это разнородная группа весьма распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Ниже приведен перечень основных синдромов и фенотипов, оказывающихся внутри группы НДСТ, который мы расположили в порядке убывания их диагностической значимости.

Основные диспластические синдромы и фенотипы

1. MASS – фенотип
2. Первичный (изолированный) ПМК
3. Марфаноидная внешность (МВ)
4. Марфаноподобный фенотип
5. Элерсоподобный фенотип (классический или сосудистый)
6. Элерсоподобный гипермобильный фенотип (синдром гипермобильности суставов-СГМС)
7. Доброкачественная гипермобильность суставов (дГМС)
8. Недифференцированная ДСТ (классифицируемый фенотип ДСТ)
9. Повышенная диспластическая стигматизация (ПДС)
10. Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественно висцеральными проявлениями (ПДСв)

Для диагностики вышеназванных диспластических синдромов и фенотипов с нашей точки зрения следует сохранить принципы, положенные в основу диагностики моногенных НРСТ. Для диагностики марфаноподобного фенотипа мы полагаем достаточным подобно алгоритму, использованному в Гентских критериях, считать **вовлечением костно-скелетной системы** случаи, когда выявляется не менее четырех из перечисленных восьми внешних фенов из группы КС фенов.

Что касается оценки **вовлечения кожи**, то с нашей точки зрения, логично опираясь на подходы, использованные в Вильфраншских критериях, говорить о вовлечении фенов из группы КМ при наличии как минимум двух критериев, связанных с изменениями кожи.

Говоря о **вовлечении суставной системы**, мы предлагаем тот же диагностический порог, который используется в Брайтонских критериях, ревидированных позднее R. Grahame [30], - четыре из перечисленных восьми малых фенов. Вместе с тем мы полностью разделяем точку зрения R. Grahame, который считает важным отличать элерсоподобный гипермобильный фенотип (сочетание ГМС и артралгии) от дГМС, которая не сопровождается клинической симптоматикой.

Суммируя вышеизложенное, мы предлагаем следующий алгоритм диагностики наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов (рис.).

Как видно из представленного рисунка, для наиболее полного выявления диспластических синдромов и фенотипов необходимо использовать не только фенотипическое обследование, но и ЭхоКГ, и ультразвуково-

вое исследование органов брюшной полости и почек. Использование ЭхоКГ необходимо для выявления MASS-подобного фенотипа и первичного ПМК. УЗИ органов брюшной полости и почек позволяет оценить степень вовлеченности висцеральных органов в диспластический процесс и диагностировать ПДС преимущественно висцеральной локализации.

Специального рассмотрения требует вопрос о подходах к оценке внешних признаков ДСТ. Наличие признаков вовлечения кожи у лиц, не имеющих марфаноидной внешности (МВ), дает основание думать о элерсоподобном фенотипе. Выявление МВ само по себе не является патогномичным для диагностики марфаноподобного фенотипа. Для диагностики последнего необходимо, чтобы помимо МВ имелись признаки вовлечения как минимум еще двух систем (кроме костной). Самой низкой специфичностью обладает группа суставных признаков. Это значит, что вовлечение суставов может иметь место при любом из перечисленных фенотипов и лишь при отсутствии достаточного числа костных и кожных фенов следует думать о дГМС или СГМС.

Мы отдаем себе отчет в условности изложенного выше подхода поскольку взаимное наложение внешних признаков дисплазии при различных диспластических синдромах и фенотипах делает дифференциальный диагноз между ними крайне затруднительным. Вместе с тем, как показывает практика, в большинстве случаев все же удается определить тот или иной диспластический фенотип.

Таким образом, мы предлагаем выделять десять диспластических синдромов и фенотипов, из которых семь можно обозначить как марфано- и элерсоподобные и объединить в группу классифицируемых фенотипов (КФ), а три последних не удастся классифицировать – неклассифицируемые фенотипы (НКФ). Последние можно с полным основанием отнести к НДСТ и высказать предположение, что именно они имеют наименьшую клиническую значимость и реже других диспластических фенотипов сопровождаются нарушениями структуры и функции соединительной ткани различных органов и систем. Впрочем, высказанное предположение нуждается в клинической проверке.

В заключение следует подчеркнуть необходимость соблюдения определенных условий при диагностике выше перечисленных синдромов и фенотипов. Само собой разумеется, что возможность их диагностики исключена при наличии признаков, свидетельствующих об одном из дифференцированных моногенных НРСТ.

Диспластические синдромы и фенотипы соотносятся между собой следующим образом: наличие критериев MASS-фенотипа исключает диагноз «первичный ПМК» или «марфаноидная внешность», точно так же диагноз «первичный ПМК» исключает возможность постановки любого диагноза из группы диспластических синдромов, частично совпадающих по клиническим проявлениям с синдромом Марфана.

Диагностика какого-либо из диспластических синдромов, частично совпадающих по клиническим проявлениям с синдромом Марфана, исключает возможность постановки диагноза «марфаноподобный фенотип».

Диагнозы «марфаноподобный» или «элерсоподобный» фенотип исключают возможность одновременной постановки диагноза **«неклассифицируемый фенотип»**. Само собой разумеется, что «повышенная диспластическая стигматизация» занимает последнее место в иерархии диагностических заключений, а

оценка ее клинической значимости требует проведения специальных исследований.

Результаты, проведенных нами предварительных исследований по оценке частоты выявления различных диспластических фенотипов показали, что примерно в 20% случаев при фенотипическом и ЭхоКГ обследовании практически здоровых лиц молодого возраста удалось выделить один из классифицируемых диспластических синдромов и фенотипов. Еще у такого же числа обследованных имел место НКФ, (6 и более внешних фенотипов ДСТ). Примерно у 10% выявлялась доброкачественная ГМС. Такие пациенты обычно имеют спортивный анамнез, не предъявляют жалоб на артралгии и привычные вывихи/подвывихи суставов и должны относиться к группе практически здоровых лиц.

Для анализа клинической значимости предлагаемого подхода к диагностике диспластических фенотипов нами было проведено сопоставление частоты предъявляемых жалоб, клинических проявлений вегетативной дисфункции, среднего количества малых аномалий сердца в различных группах обследованных.

Анализ показал, что по среднему количеству жалоб и числу выявленных малых аномалий сердца группа лиц с КФ занимает лидирующее место. В то же время лица с повышенной диспластической стигматизацией очень близки по частоте жалоб и числу выявляемых МАС к группе контроля. Анализ эхокардиографических данных в группе лиц с классифицируемыми фенотипами показывает, что у них практически всегда выявляются признаки вовлечения соединительнотканного каркаса сердца, а среднее количество выявленных МАС составило 5,8(!)

Приведенные выше данные о распространенности и клинической значимости диспластических фенотипов, на наш взгляд, достаточно убедительны и свидетельствуют о целесообразности и перспективности предлагаемого подхода к диагностике и оценке клинической значимости наследственных расстройств соединительной ткани. Вместе с тем мы отдаем себе отчет в том, что только по мере накопления практического опыта в использовании предлагаемых алгоритмов можно будет уточнить перечень диагностических признаков и критерии диагностики отдельных синдромов и фенотипов.

В заключение следует подчеркнуть, что дальнейший прогресс в изучении роли НРСТ в развитии и формировании патологии внутренних органов, анализе особенностей клинического течения и прогноза терапевтических заболеваний, ассоциированных с ДСТ, связан с анализом распространенности отдельных диспластических синдромов и фенотипов. Сегодня же под «недифференцированными (неклассифицируемыми) дисплазиями соединительной ткани» следует понимать **нарушения структуры и функции соединительной ткани, по своим фенотипическим и клиническим проявлениям не укладывающиеся в уже известные моногенные НРСТ и иные диспластические синдромы и фенотипы.**

Литература

1. Белозеров, Ю.М. Проплап митрального клапана у детей / Ю.М. Белозеров, С.Ф. Гнусаев. – М.: Мартис, 1995. – 120 с.
2. Беляева, Е.Л. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Е.Л. Беляева, Э.В. Земцовский // Гастроэнто-

- рология Санкт-Петербурга. – 2005. – № 1. – С. 28.
3. Верещагина, Г.Н. Дисплазия соединительной ткани и формирование артериальной гипертензии / Г.Н. Верещагина, М.А. Висковатых, Д.А. Махмудян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №4 (прил.2). – С. 86.
4. Земцовский, Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э.В. Земцовский. – СПб: «Политекс», 2000. – 115 с.
5. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб: «Ольга», – 2007. – 80 с.
6. Клеменов, А.В. Первичный пролапс митрального клапана / А.В. Клеменов. – Нижний Новгород, 2002. – 42 с.
7. Клеменов, А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.
8. Лобанов, М.Ю. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС / М.Ю. Лобанов, К.У. Давтян, Э.В. Земцовский // Тез. VII Всерос. конф. «Современные возможности холтеровского мониторирования», «Вестник аритмологии». – СПб. – 2006. – С. 79-80.
9. Мартынов, А.И. // Синдром дисплазии соединительной ткани сердца / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова, О.О. Мельник // Международный мед. журнал. – 1998. – № 1. – С. 17-22.
10. Нечаева, Г.И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.Ю. Калинина // Семейный врач. – 2003. – №3. – С. 34-36.
11. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк, М.В. Вершинина // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 116-120.
12. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения больного / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. – Омск: Изд-во «Типография БЛАНКОМ», 2007. – 188 с.
13. Перекальская, М.А. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани / М.А. Перекальская, Л.И. Макарова, Г.Н. Верещагина // Клин. мед. – 2002. – №4. – С. 48-51.
14. Пономаренко, Ю.В. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Пономаренко // Казанский медицинский журнал. – 2007. – №5. – С. 15-17.
15. Рудой, А.С. Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной области у лиц молодого возраста с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани: Автореферат дис.... канд. мед. наук / А.С. Рудой. – СПб, 2005. – 24 с.
16. Сторожаков, Г.И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Серд. недостат. – 2001. – Т.2, №6. – С. 287-290.
17. Форстер, О.В. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? / О.В. Форстер, Ю.Г. Шварц // Вестник аритмологии. – 2003. – №33. – С. 18-21.
18. Яковлев, В.М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев // Тез. симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3-5.
19. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск: Изд. Омской государственной мед. академии, 1994. – 217 с.
20. Яковлев, В.М. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. Омск: Изд-во ОГМА, 2002. – С. 3-10.
21. Яковлев, В.М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В.М. Яков-

- лев, Р.С. Карпов, Ю.Б. Белан. – Омск: Изд-во «Агентство курьер», 2001. – 160 с.
22. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Шевцова. – Томск: Изд-во «Сибирский издательский дом», 2004. – 144 с.
 23. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода. - Ставрополь, 2005. – 234 с.
 24. Beighton, P. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 / P. Beighton, A. De Paepe, D. Danks [et al.] // Am. J. Med. Gen. - 1988. – Vol. 29. – P. 581-594.
 25. Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann, P. Tsigouras, R.J. Wenstrup // Am. J. Med. Gen. – 1998. – Vol. 77(1). – P. 31-37.
 26. Bonow, R.O. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease / R.O. Bonow [et al.] // Circulation. – 2006. №1. -P. 148.
 27. Boudoulas, H. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation / H. Boudoulas, C.F. Wooley. – Futura Publishing Company NY. - 2000. – 753 p.
 28. De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe, R.B. Devereux, H.C. Deitz [et al.] // Am. J. Med. Gen. – 1996. – Vol. 62. – P. 417-426.
 29. Glesby, M.I. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue / M.I. Glesby // JAMA. - 1989. - Vol. 262. - P. 523-528.
 30. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // J. Rheum. – 2000. – Vol. 27 (7). P. 1777-1779.
 31. Keer, R. Hypermobility syndrome Recognition and management for physiotherapists / R. Keer, R. Grahame // Harley Street. - 2003. - P. 234.
 32. Malfait, F. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait, A.J. Hakim, A. De Paepe, R. Grahame // Rheumatology. – 2006 Vol. 45. – P. 502-507.
 33. Roman, M.J. Two dimensional aortic root dilatations in normal children and adults / M.J. Roman, R.B. Devereux, R. Kramer-Fox, J. O'Ranghlin // Am. J. Cardiol. - 1989(a). – Vol. 64. - P. 507-512.
 34. Zweers, M.C. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathologic physiologic Role of Tenascin-X Gene Defects / M.C. Zweers, A.J. Hakim, R. Grahame [et al.] // Amer. Coll. Rheum. – 2004. - Vol. 50. - № 99. – P. 2742-2749.

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ПОПЫТКА НОВОГО ОСМЫСЛЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ

Э.В. ЗЕМЦОВСКИЙ

В статье дан критический анализ современных подходов к диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Проведено новое осмысление концепции НДСТ на основе систематизации внешних и внутренних маркеров дисплазии, предложены пути фенотипической и клинической диагностики наиболее распространенных синдромов и фенотипов.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностика, концепция

NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA. ATTEMPT OF NEW JUDGEMENT OF THE CONCEPT

ZEMTSOVSKY E.V.

The critical analysis of modern approaches to diagnostics of nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD) is given in the article. The new judgement of the NCTD concept is carried out on the basis of systematization of external and internal markers of dysplasia; the ways of phenotypical and clinical diagnostics of the most widespread syndromes and phenotypes are offered.

Key words: nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD), diagnostics, the concept