

## ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Н. А. Рубанова

Министерство здравоохранения Ставропольского края

**С**истема оптимизации диагностического процесса должна соответствовать сложности изучаемого объекта, т. е. принципу необходимого разнообразия и дополнителности. К основным направлениям оптимизации методологии диагностического процесса наследственных дисплазий соединительной ткани (ДСТ) относятся: стандартизация, алгоритмизация, методология дифференцированной оценки, анализа и интерпретации результатов клинико-генетического и информационного исследования, искусство общения «врач – пациент», т. е. основы современного консультирования в условиях клиники и амбулаторно-поликлинического звена практического здравоохранения [3, 4].

Одной из основополагающих составляющих оптимизации диагностического процесса является принцип научной обоснованности, т. е. чтобы все врачебные действия опирались на научные методические и методологические подходы. Этот принцип предполагает обращение к медицине, основанной на доказательствах [1, 4].

В номенклатуре генетически детерминированных заболеваний в последние годы появились новые нозологии, требующие проведения дифференциальной диагностики с синдромом Марфана. В связи с этим многие наследуемые синдромы, близкие по своим внешним проявлениям к синдрому Марфана, имеют общие закономерности нарушения биологии развития соединительной ткани и генетически детерминированных фенотипов и клинических синдромов, таких как синдром Луиса – Дитца [2], семейная аневризма аорты, MASS-фенотип, семейный пролапс митрального клапана. Именно патогенетическая общность генетически детерминированных нарушений биологии развития соединительной ткани определяет степень выраженности фенотипических и клинических синдромов сердечно-сосудистой системы и скелетных системных проявлений наследственной дисплазии соединительной ткани. При этом число сочетаний различных значений признаков, позволяющих описать фенотип индивида, бесконечно, однако для описания состояния соединительной ткани и ее нарушений используется несколько десятков внешних и висцеральных признаков или, как их еще можно называть, стигм дизэмбриогенеза [2, 5, 7]. Часть этих признаков имеет качественный описательный характер проявлений системной наследственной дисплазии соединительной ткани, что дает основание рассматривать их с позиций клеточно-тканевого костно-висцерального континуума.

Таким образом, в соединительно-тканном пространстве наследственные признаки могут принимать различные значения и возможно бесконечное количество комбинаций для диагностики системной дисплазии соединительной ткани. Все это и составляет пространственный фенотипический континуум, в котором существует бесконечное разнообразие фенотипов, а наследуемые нарушения могут быть пред-

ставлены либо единичным патологическим признаком, либо различными их комбинациями.

Цель исследования: разработать модель алгоритмизации генетически детерминированных наследственных дисплазий соединительной ткани, которая представлена методологией дифференциальной диагностики синдрома Марфана и сходных с ним фенотипических и клинических синдромов.

**Алгоритмизация клинико-генетической методологии дифференциальной диагностики генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани**

Построение алгоритмов, описывающих реальные процессы, связывается обычно с двумя задачами: нахождением эффективных методов получения и обработки информации и дифференцированной оценкой процессов функционирования систем генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани, как наиболее реального и достоверного из известных синдромов. Дифференцированные формы ДСТ представляют собой довольно обширную группу моногенных наследственных заболеваний, к которым относят синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, несовершенный остеогенез, синдром Стиклера, синдром Альпорта, буллезный эпидермолиз и др.

В настоящее время в практической медицине широко используются международные рекомендации по диагностике синдрома Марфана и Элерса – Данло. Врач первичного звена должен быть знаком с данными критериями для того, чтобы своевременно оценить выраженность признаков ДСТ, заподозрить наличие наследственного заболевания и направить пациента на медико-генетическую консультацию.

Представленная ниже модифицированная логико-структурная схема «Алгоритм дифференциальной диагностики генетически детерминированных наследственных ДСТ» (Malfait F. et al., 2006) дает возможность врачу первичного звена дифференцированно определиться с клинико-генетическим диагнозом.

Фенотипические и клинические признаки и синдромы генетически дифференцированной дисплазии соединительной ткани, выявленные при первой встрече с пациентом, обязывают практического врача направить его на медико-генетическую консультацию для молекулярно-генетического, иммуногистохимического и других специализированных исследований, позволяющих обосновать клинико-генетический диагноз.

Модифицированный алгоритм диагностики основных классифицируемых (генетически дифференцируемых) наследственных дисплазий соединительной ткани представлен на рисунке 1.

У лиц в возрасте моложе 20 следует проводить дифференциальную диагностику трех основных альтернативных диагнозов: синдром эктопии хрусталика (СЭХ), MASS-фенотип (миопия, пролапс митрального клапана, пограничное ( $Z < 2$ ) увеличение корня аорты, кожные и костные проявления) и синдром пролапса митрального клапана. В таблице 1 приведен перечень состояний, которые следует дифференцировать, при отсутствии критериев, достаточных для диагностики синдрома Марфана.

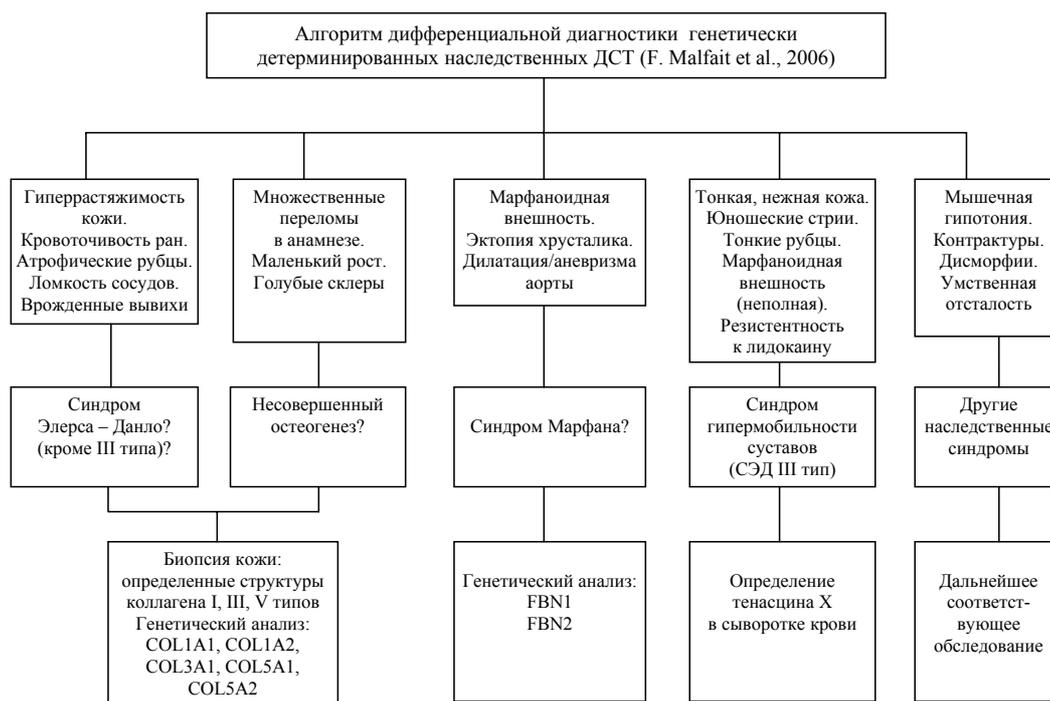


Рис. Модифицированный алгоритм диагностики основных классифицируемых (генетически дифференцированных) наследственных дисплазий соединительной ткани

**Таблица 1**  
**Алгоритмы диагностики состояний, близких синдрому Марфана, которые следует выделять во избежание его гипердиагностики**

Название	Особые условия	Алгоритм
Вероятный синдром Марфана	До 20 лет, спорадическая или семейная мутация FBN1	Z критерий <3,0
Неспецифическое нарушение соединительной ткани	До 20 лет в отсутствие мутации FBN1	СВСТ (<7) и/или показатель корня аорты (Z<3,0)
MASS-фенотип	Старше >20	СВСТ (≥5) и/или показатель корня аорты (Z<2,0)
Синдром ПМК*	Старше >20	Сочетание ПМК с признаками СВСТ (количество баллов <5)

\*По мнению членов Комитета экспертов ВНОК диагностики синдрома ПМК не должна основываться на расчете количества баллов СВСТ.

Как видно из представленной таблицы, границы между такими состояниями, как MASS-фенотип и синдром ПМК, весьма условны, так как оба диагноза предполагают отсутствие значимого расширения аорты при наличии ПМК, а избранная граница для оценки выраженности системного вовлечения соединительной ткани в 5 баллов не может быть признана надежным признаком для дифференциальной диагностики этих состояний.

Необходимо помнить и о наследственных нарушениях биологии развития соединительной ткани, имеющих сходные с синдромом Марфана клинические проявления, но более серьезный прогноз. Речь прежде всего идет о синдроме Луиса – Дитца, сосудистом типе синдрома Элерса – Данло и синдроме извитости артерий.

Сходные с синдромом Марфана клинические проявления имеют также другие синдромы, перечень которых представлен в таблице 2.

Среди всех наследственных нарушений биологии развития соединительной ткани, требующих проведения дифференциального диагноза с синдромом Марфана, особого внимания заслуживает синдром Луиса – Дитца. Последний характеризуется более агрессивным течением, нежели синдром Марфана. Дело в том, что при синдроме Луиса – Дитца расслоение аорты часто возникает в более молодом возрасте или при меньших размерах аорты (<40 мм), чем при синдроме Марфана, а частота возникновения связанных с беременностью осложнений особенно высока. Таким образом, рассмотрение синдрома Марфана и других вариантов нарушения биологии развития соединительной ткани, требующих дифференциальной диагностики с этим заболеванием с позиций сердечно-сосудистого континуума, дает возможность понять и прогнозировать осложнения сердечно-сосудистой системы и планировать стратегию ведения таких больных.

Ведение таких больных требует от практического врача не только выбора консервативного или оперативного лечения, но ближайшего и отдаленного прогнозирования. Необходимость понимания данной проблемы: расширение аорты, равно как пролапс митрального клапана, а также другие нарушения биологии развития клапанных структур, связанных с соединительнотканной дисплазией сердца, – это динамический процесс, и отсутствие признаков значимого расширения аорты, выраженной митральной регургитации или падения фракции выброса не дает оснований для отказа от динамического наблюдения за больным с подозрением на наличие наследственного нарушения биологии развития соединительной ткани [2, 6]. Речь идет об обязательном ежегодном ЭхоКГ обследовании для тех пациентов, у которых ширина аорты не достигла 45 мм. Обследование с частотой не менее одного раза в полгода должно проводиться у пациентов с диаметром аорты 45 мм и более или при выявлении высоких темпов нарастания патологических изменений (речь идет об увеличении диаметра аорты на 0,5 см и более в год). Должны вызывать

Таблица 2

**Методология дифференциальной  
диагностики синдрома Марфана  
и других генетически детерминированных  
форм дисплазий соединительной ткани**

Дифференциальный диагноз	Ген	Отличительные признаки
Синдром Луиса – Дитца	TGFBR1/2	Расщепление язычка/ расщепление нёба, извитость сосудов, гипертелоризм, диффузные аневризмы аорты и артерий, краниосиностоз, косолапость, нестабильность шейного отдела позвоночника, тонкая и бархатистая, легко травмируемая кожа
Синдром Шпрингена – Гольдберга	FBN1 и другие	Краниосиностоз, задержка умственного развития
Врожденная контрактурная арахнодактилия	FBN2	«Мятые» уши, контрактурные изменения суставов
Синдром Вейла – Марчезани	FBN1 и ADAMTS10	Микро- и сферофакция, брахидактилия, тугоподвижность суставов
Синдром эктопии хрусталика	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Отсутствуют признаки дилатации корня аорты
Гомоцистинурия	CBS	Тромбозы, задержка умственного развития
Семейный синдром аневризмы торакального отдела аорты (ССАТОА)	TGFBR1/2, ACTA2	Отсутствуют марфаноидные костные признаки, флоккулы радужки, ретикулярное ливедо
ССАТОА с бicuspidальным аортальным клапаном		
ССАТОА с открытым артериальным протоком	MYH11	
Синдром извитости артерий	SLC2A10	Генерализированная извитость артерий, стенозы артерий, лицевые дизморфии
Синдром Элерса – Данло (сосудистого, артрохалатического, кифосколиотического типов)	COL3A1, COL1A2, PLOD1	Аневризма артерий среднего калибра, тяжелая степень клапанной недостаточности, просвечивающая кожа, истонченные рубцы, характерные черты лица

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ  
ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА  
НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**  
Н. А. РУБАНОВА

Диагностика наследственной дисплазии соединительной ткани в условиях первичного звена и стационара довольно сложная и трудно решаемая задача. Одной из основополагающих составляющих оптимизации диагностического процесса является принцип научной обоснованности. Этот принцип предполагает обращение к медицине, основанной на доказательствах. В условиях ограниченного финансирования основным компонентом диагностического процесса является методология оптимизации системы диагностического процесса, использующая корректные и рациональные врачебные действия, современные аппаратные и информационные технологии.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, диагностика, оптимизация методологии диагностического процесса

тревогу и появившиеся симптомы гемодинамически значимой аортальной и/или митральной регургитации, а также снижение фракции выброса. Стандартом терапии для предотвращения осложнений со стороны аорты при синдроме Марфана остаются  $\beta$ -блокаторы, которые должны назначаться всем пациентам с данным синдромом, включая детей, а также больным с диаметрами корня аорты <40 мм, за исключением случаев, когда имеются противопоказания. Дозировка  $\beta$ -блокаторов должна титроваться до появления признаков влияния на частоту сердечных сокращений при субмаксимальной физической нагрузке.

**Заключение.** Оптимизация методологии диагностики наследственных нарушений биологии развития соединительной ткани позволяет практическому врачу первичного звена и клиницисту на современном уровне с использованием метода алгоритмизации решать вопросы дифференцированной оценки генетически детерминированных синдромов и сходных с ними недифференцированных вариантов соединительнотканной дисплазии. Своевременно решать вопросы по тактике ведения, лечению и профилактике пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани.

**Литература**

1. Василенко, В.Х. Введение в клинику внутренних болезней / В.Х. Василенко. – М. : Медицина, 1985. – 253 с.
2. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб. : Элбис-СПб., 2009. – 704 с.
3. Стародубов, В.И. Клиническое управление: теория и практика / В.И. Стародубов, Т.К. Луговкина. – М. : Медицина, 2003. – 192 с.
4. Тавровский, В.М. Лечебно-диагностический процесс: Теория. Алгоритмы. Автоматизация / В.М. Тавровский. – Тюмень, 1997. – 320 с.
5. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск, 1994. – 218 с.
6. Яковлев, В.М. Клинико-генетическая диагностика соединительнотканых костных дисплазий / В.М. Яковлев, Е.Г. Бакулина. – Ставрополь, 2009. – 158 с.
7. Яковлев, В.М. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, Е.Г. Бакулина. – Ставрополь : АГРУС, 2011. – 408 с.

**OPTIMIZATION  
OF THE DIAGNOSTIC PROCESS  
METHODOLOGY OF HEREDITARY  
CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**  
RUBANOVA N. A.

Diagnosis of hereditary connective tissue dysplasia in the conditions of primary care unit and hospital is quite complicated and intractable task. The most promising direction of the solution of this problem is the optimization of the methods and methodology of the diagnostic process. One of the fundamental components of the optimization of the diagnostic process is the principle of scientific validity. This principle implies an appeal to medicine based on evidence. In conditions of strictly limited financing of the Russian clinical practice the main component of the diagnostic process is the methodology of optimization of the diagnostic process system, using the correct and rational medical actions, modern hardware and information technologies.

**Key words:** dysplasia of connective tissue, diagnostics, optimization of the diagnostic process methodology