

*ПО МАТЕРИАЛАМ ПРОЕКТА ПЕРВЫХ РОССИЙСКИХ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ».*

**Сообщение 1. ДЕФИНИЦИИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

*ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»*

В 2008 году в Санкт-Петербурге в рамках Международного конгресса «Кардиостим-2008» состоялся I Всероссийский симпозиум по проблеме диагностики и лечения диспластического сердца с целью разработки первого проекта «Национальных рекомендаций по проблеме диагностики и лечения наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани (ННСТ)». Причиной тому послужило отсутствие унифицированной терминологии, общепринятой классификации согласованного алгоритма диагностики и достижения единого понимания проблемы на протяжении уже двух прошедших десятилетий.

Представления о гетерогенности дисплазии соединительной ткани (ДСТ) нашли отражение в современных монографических публикациях, аккумулирующих достижения отечественных и зарубежных исследователей, занимающихся данной проблемой [1, 2]. Однако большое количество научных исследований, посвященных этой проблеме, и единичные монографии, которые были изданы ограниченным тиражом, до широкого слоя практикующих врачей не дошли. Кроме того, принятие классификации ДСТ с выделением двух групп (дифференцированных и недифференцированных) привело к широкому истолкованию этих состояний в практической медицине и терминологической путанице. Далеко не каждый практикующий врач сможет дать внятный ответ на вопрос: «Что же включает в себя ДСТ?», ограничиваясь лишь общими представлениями об индивидуальных внешних признаках или т.н. «малых аномалиях» соединительной ткани. Между тем, в практической деятельности, именно военные врачи различных специальностей ежедневно сталкиваются с проблемой ДСТ в силу ее высокой распространенности и необходимости принятия экспертных решений при освидетельствовании контингента молодых военнослужащих. Далеко не все из них владеют необходимыми навыками для своевременной диагностики диспластических заболеваний, тактикой ведения таких пациентов. Именно поэтому необходимость систематизации накопленных знаний и опыта применительно к повседневной врачебной практике побудила к созданию национальных рекомендаций по диагностике ДСТ, инициаторами которой стали российские ученые. Во вступлении к рекомендациям президента ВНОК академика РАМН, проф. Р.Г. Оганова, было подчеркнуто, что «первые национальные рекомендации призваны помочь врачам различных специальностей в распознавании ДСТ, унифицировать подходы к диагностике наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов, сделать сравнимыми получаемые различными исследователями, данные». Авторы проекта, возглавляемого проф. Э.В. Земцовским, взяли на себя труд и ответственность по подготовке рекомендаций, которым сегодня нет аналога. В целях выработки проекта был создан Комитет

Экспертов, в который вошли 42 специалиста и рабочая группа из 23 членов из России и других стран, работающие в различных областях медицины. Беларусь представляли 2 человека – в составе членов экспертного комитета профессор Е.Л. Трисветова, рабочей группы – к.м.н. Рудой А.С.



Рабочее совещание за «круглым столом» (слева направо: проф. Е.Л. Трисветова, проф. Г.И. Нечаева, вице-президент Союза педиатров СПб, проф. Н.П. Шабалов).

После первого совещания, с февраля 2008 года по май 2009 года на конференциях с международным участием, проводимых в Санкт-Петербурге и Москве, трижды прошло обсуждение проекта за «круглым столом». В итоге, пройдя экспертизу на основе «Опросника по Экспертизе и Аттестации Руководств» (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument) и получив однозначную, но, тем не менее, общую положительную оценку, как «настоятельно рекомендую», проект рекомендаций был принят и выдвинут для представления на Российском национальном конгрессе кардиологов. Ниже приводится краткий очерк и состояние вопроса о ДСТ

Терминология. Противоречия в оценке проекта начались с терминологии и, прежде всего, права на существование самой номенклатуры «дисплазия соединительной ткани». Термин «дисплазия» был предложен Р. Beighton в 1983 году применительно к соединительной ткани (СТ), с точки зрения клинициста рассматриваемая как результат клинических проявлений нарушения синтеза и функционирования производных коллагеновых и эластических белков. В дальнейшем, первые предпосылки к выделению ДСТ как синдрома были сделаны V.A. McKusick при изучении наследственных вариантов мезенхимальной дисплазии, в частности синдрома Марфана (СМ). Исторически, используемая в России терминология «конституциональная (генетически обусловленная) соединительная дисплазия», входит в русскую медицинскую литературу в конце 80-х годов для обозначения «несидромных» форм соединительнотканых аномалий, в отличие от четко очерченных классических проявлений СМ, Элерса-Данлоса и других моногенных наследственных заболеваний (Гордон И.Б., 1984). Концепция ДСТ и их деление на дифференцированные и недифференцированные формы в Русской школе

появилась в 1990 году на симпозиуме в Омске (Яковлев В.М., 1990). Однако, отсутствие унифицированной терминологии, общепринятой классификации привело к тому, что сегодня многими авторами используется многочисленная собственная терминология для обозначения недифференцированных ДСТ. Исходя из принципа структуры и функции применительно к болезням человека, используются понятия «слабость» или «дисфункция» СТ, синдром «малых», «стертых», «недифференцированных» соединительнотканых дисплазий, «врожденная мезенхимальная недостаточность или соединительнотканые нарушения», «соединительнотканная дисплазия со смешанным фенотипом», «генерализованная или врожденная ДСТ». Применимые термины M.G. Glesby, и R.E. Pyeritz (1989) «смешанный» или «перекрестный» (overlap) фенотипы наследственных ДСТ, акроним «MASS-фенотип», подчеркивающий вовлечение в патологический процесс митрального клапана, аорты, скелета и кожи (mitral valve, aorta, sceleton, skin), успешно заимствуются из англоязычных источников и широко распространяются в русскоязычных публикациях, не имея при этом под собой клинического основания. В 1989г. Нью-Йоркской Ассоциацией Кардиологов в классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы впервые был выделен «синдром ДСТ сердца», представленный пролапсами клапанов (митрального, трикуспидального, аортального и легочного), аневризмой межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы. В 1990 г. на симпозиуме в Омске (1991), этот список был дополнен аномально расположенными хордами. Внедряются термины: «ДСТ сердца», «малые аномалии или соединительно-тканная дисплазия сердца» и др. (Гнусаев С.Ф., 1990; Яковлев В.М., 1991; Оганов Р.Г., 1994; Левина Л.И., 1999; Трисветова Е.Л., 2000). В результате, перечень «состояний, обусловленных врожденными или наследственными структурными и/или метаболическими нарушениями СТ, характеризующиеся стойкими анатомическими изменениями, но в отличие от известных пороков сердца, не вызывающих явные нарушения гемодинамики» значительно расширился [3]. Таким образом, приведенная терминология отражает несовершенство классификационных подходов, затрудняя работу врача-клинициста. В широком смысле при использовании понятия ДСТ была полностью утрачена нозологическая самостоятельность клинически очерченных заболеваний, относящихся к компетенции врачей различных клинических специальностей. Аргументом против использования термина «дисплазия» послужило и его более широкое истолкование, чем то, которое определено в дисморфологии. Согласно международной классификации, все врожденные дефекты развития подразделяются на четыре группы: врожденные пороки развития, дизрупции, деформации и дисплазии, понимая под последними (с греч. dis- нарушения, plasia- развитие, образование) именно морфологический дефект клеток или тканевых структур в результате генетически детерминированного нарушения дифференцировки клеток или тканей в эмбриональном и постнатальном периодах.

Классификация. Некоторыми экспертами подчеркивалось неприемлемость деления ДСТ на «не- и дифференцированные» формы, поскольку выбор такого деления нельзя признать удачным, т.к. номенклатура «недифференцированные заболевания (синдромы) соединительной ткани» (Undifferentiated connective tissue syndrome (disease)) на Западе применима к различным коллагенозам (ревматоидный артрит, СКВ, полимиозит, дерматомиозит, синдром Шегрена), что, опять-таки, вносит неясность и подмену понятий. Для приведения используемой терминологии в

соответствие с общепринятой в мировой практике, был рассмотрен вариант разделения ННСТ на «классифицируемые», предполагающие моногенные (менделирующие) заболевания и «неклассифицируемые» (немоногенные) заболевания (Рис. 1). По сути, в первом случае имеется определенный тип наследования, отчетливо очерченная клиническая картина, а в ряде случаев – установленный и достаточно хорошо изученный генный или биохимический дефект [2, 7, 10]. К примеру, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Альпорта, несовершенный остеогенез, различные варианты хондродисплазии, буллезный эпидермолиз, синдром «вялой кожи и пр.



Рисунок 1 – Дефиниции дисплазии соединительной ткани

Во втором случае, набор фенотипических признаков не укладывается ни в один уже известный диспластический синдром или фенотип. Именно эта патология СТ является широко распространенной, постоянно встречается в практике врачей различных профилей, служит основой формирования различных хронических заболеваний. В силу вышеизложенного, по мере накопления знаний в области молекулярной генетики, в т.ч. заимствованных из зарубежной литературы, было внесено предложение об отказе от такой терминологии как «ДСТ» и «недифференцированная» в пользу терминов «наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) – Heritable Disorders of Connectiv Tissue» и «неклассифицируемые», как международно-признанных и гораздо более предметных (проф. М.А. Перекальская). Следует отметить, что в англоязычных странах для обозначения количественных и качественных нарушений биосинтеза и деградации коллагена, определяющих спектр клинических симптомов заболеваний так же используются термины «наследственные коллагеновые болезни» (Hereditary Disorders of Collagen) или «генетические коллагеновые болезни» (Genetic Disorders of Collagen). ННСТ, которые не удастся классифицировать, принято обозначать «unclassified heritable disorders of connective tissue», т.е. «неклассифицируемые ННСТ». Другие же эксперты национального проекта выступили за сохранение использования «термина ДСТ» ввиду его «многолетнего использования в отечественной литературе,

адаптированности исследователями и практическими врачами» (проф. В.М. Яковлев, проф. Г.И. Нечаева). Поэтому, отдавая дань отечественной традиции, было решено оставить термин ДСТ, под которым в широком смысле, объединяют ННСТ полигенно-мультифакториальной природы – генетически детерминированную и/или врожденную аномалию структуры и функции соединительной ткани различных органов и систем, характеризующуюся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением. В узком смысле термин ННСТ принято использовать в случае установленной моногенной природы (монофакторной, хромосомной или иного характера) заболевания СТ, перечень которых насчитывает сегодня более 250 различных синдромов, нашедших свое место в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Национального Центра по вопросам биотехнологической информации (web-страница: <http://www.nim.nih.gov/Omim/searchomim.html>), а распространенность в целом не превышает долей процента [2].

Этиология. Некоторые эксперты, в т.ч. проф. Н.П. Шабалов, возражали против использования в определении ДСТ термина «врожденная», указывая на высокую распространенность дефицита микроэлементов и витаминов у беременных женщин и детей раннего возраста, достигающую до 40%-60% и их роль в развитии патологии СТ. Так, разнообразие клинических проявлений ННСТ можно объяснить не только мутацией различных генов или вариабельностью одного из них, но и действием средовых факторов. Например, комбинация обоих генетических факторов и факторов окружающей среды объясняет определенные морфогенетические аспекты краниоцефального комплекса СМ [5]. Таким образом, была подчеркнута мультифакториальность природы недифференцированных форм ДСТ, в реализации которых играют роль мутации большого количества генов и воздействие разнообразных факторов внешней среды: несбалансированный характер питания, неблагоприятная экологическая обстановка в особых эндемических зонах. Таким образом, недифференцированные ДСТ могут иметь наследственную природу, причем чаще с признаками аутосомно-доминантного наследования, и приобретенный генез, возникая в результате разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития, что приводит, при определенной генетической предрасположенности, к нарушению нормального эмбриогенеза.

Клинический полиморфизм. Были затронуты молекулярно-генетические и клиничко-патоморфологические аспекты изучения ННСТ. Многие генетические заболевания носят синдромальный характер с преимущественной локализацией патологического процесса в специфических СТ. Однако, вариабельность генетических дефектов и их многообразное сочетание, генотип организма, влияние факторов внешней среды, отвечающие за метаболизм внеклеточного матрикса, определяют выраженную фенотипическую гетерогенность и высокий уровень полиморфизма ДСТ [2, 5, 7, 9, 10]. К примеру недифференцированная ДСТ может являться частью специфического фенотипа многих наследственных заболеваний в результате воздействия на СТ ряда эмбриотоксических факторов. Возможен и обратный вариант, когда набор фенотипических признаков у пациентов с «недифференцированной» ДСТ может расцениваться как фенотипия дифференцированных, напоминая синдромальную патологию. Еще ранее Marshal J. Glesby и Reed E. Pyeritz (1989) указывали, что более половины всех больных, обращающихся в генетические центры

с признаками соединительнотканной дисплазии, не имеют четко очерченной наследственной патологии, и, все же, все они имеют значимые клинические доказательства системных дефектов экстрацеллюлярного матрикса. Указания на многообразные комбинации фенотипических признаков и существование т.н. «смешанных» или «перекрестных» (overlap) фенотипов ННСТ, подтверждают тем самым своего рода уникальность каждого дефекта и отсутствие универсальных патологических повреждений СТ, формировавших бы конкретный фенотип. Идеальной позицией в данном вопросе является осуществление медико-генетических консультаций с уточнением первичного генетического дефекта наследственных коллагенопатий и дальнейшее этиологическое лечение с помощью методов генной инженерии. На современном этапе, молекулярная генетика показывает, что классифицировать и диагностировать наследственно детерминированную патологию СТ только по клиническим проявлениям практически невозможно [8, 6]. Так, в международном исследовании, включающем 1009 пробандов с известными FBN1 (фибриллин-1) мутациями при СМ, была установлена целесообразность молекулярно-генетического исследования, если затронута, по крайней мере, одна крупная система [6]. Молекулярный скрининг позволяет намного раньше (44% против 73%) предположить опасность развития угрожаемой для жизни аневризмы аорты у пациентов с «невыполненными» международными «клиническими» критериями СМ [6]. Однако, невозможность проведения молекулярного скрининга и выраженный клинический полиморфизм, определяющих сложность диагностики синдромальных форм ДСТ, привело к самому главному предмету обсуждения экспертов – вопросу о перечне синдромов и фенотипов, которые следовало бы включить в группу ДСТ и алгоритму их диагностики.

### **Литература**

1. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы и диспластическое сердце: аналитический обзор / Э. В. Земцовский. СПб.: Изд-во «Ольга», 2007. 80 с.
2. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704.
3. Трисветова, Е. Л. Малые аномалии сердца (клиника, диагностика, экспертное значение у мужчин молодого возраста) / Е. Л. Трисветова. – Минск, ООО «Ковчег», 2005. 200 с.
4. Beighton, P. International nosology of heritable disorders of connective tissue / P. Beighton [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* 1988. Vol. 29, № 3. P. 581–594.
5. De Coster, P. Craniofacial structure in Marfan syndrome: a cephalometric study / P. De Coster [et al.] // *Am. J. Med. Genet Part A.* 2004. Vol. 131 A, № 3. P. 240–248.
6. Faivre, L. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies an international study of 1009 probands / L. Faivre [et al.] // *J. Med. Genet.* 2008. Vol. 45, № 6. P. 384–390.
7. Gelb, B. D. Marfan's syndrome and related disorders – more tightly connected than we thought / *N. Eng. J. Med.* 2006. Vol. 355, № 8. P. 841–844.
8. Glesby, M. G. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M. G. Glesby, R. E. Pyeritz // *J. Amer. med. Assoc.* 1989. Vol. 262, № 4. P. 523–528.
9. Pyeritz, R. E. Small molecule for a large disease / R. E. Pyeritz // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, № 26. P. 2829–2831.

10. Robinson, P. N. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders / P. N. Robinson [et al.] // J. Med. Genetics. 2006. Vol. 43. P. 769–787