

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Аннотация: данный обзор посвящен историческому развитию классификации дисплазии соединительной ткани, ее виду на современном этапе. Рассмотрены ключевые аспекты классических и наиболее распространенных методов диагностики дисплазии соединительной ткани: метод Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашова (1987), применяемый для скрининг-диагностики; методы Л. Н. Аббакумовой, (2006) и Т.И. Кадуриной, применяемые также для бальной оценки степени выраженности ДСТ.

Ключевые слова: дисплазия, соединительная ткань, наследственные нарушения соединительной ткани

Abstracts: The survey deals with the historical development of the connective tissue dysplasia classification, its appearance at the current stage. The key points of the classical and most common methods of diagnosing connective tissue dysplasia: the method of T. Milkovska-Dimitrova and A. Karkashova (1987), used for screening diagnostics; methods of L.N. Abbakumova, (2006) and T.I. Kadurina, also used to score the degree of severity of DST, -are considered.

Keywords: dysplasia, connective tissue, hereditary connective tissue disorders

Соединительная ткань имеет особое значение для организма человека. Не отвечая за работоспособность конкретных органов или систем органов, она обеспечивает выполнение вспомогательных функций: опорной, защитной и трофической. Характерными признаками ткани являются универсальность, гетерогенность и высокая приспособляемость. (Шехтер А. В.).

С первого упоминания соединительной ткани (J. Van Meekerep, 1682) и до настоящего времени заинтересованность ею в разные эпохи была неодинакова. В отечественной науке значительная заслуга в изучении строения соединительной ткани принадлежит профессору А. А. Богомольцу, который впервые дал характеристику данной ткани, как физиологической системы, выделив дополнительно ее трофическую и защитную функции.[3]

К настоящему времени сформировался широкий спектр терминов, предложенных для обозначения группы заболеваний соединительной ткани: «соединительнотканная дисплазия», «врожденная соединительнотканная недостаточность», «недифференцированная наследственная коллагенопатия», «мезенхимальная недостаточность» и др. себя. Для решения проблемы терминологии в 2009 году были разработаны, а в 2012 – пересмотрены рекомендации Всероссийского общества кардиологов. Они стали руководством для врачей по диагностике и лечению больных с дефектами соединительной ткани. В соответствии с принятыми положениями: группа заболеваний, возникающих вследствие мутаций разных генов или различных мутаций одного гена, влекущих за собой изменение синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса или белков, принимающих участие в становлении соединительной ткани, стала определяться как **наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)**. При этом нарушения, имеющие установленный генный или биохимический дефект, определенный тип наследования и четкую клиническую картину, получили название классифицируемых. К ним относятся более 250 моногенных заболеваний, включенных в OMIM (OnlineMendelianInheritanceinMen), например, синдром Марфана (СМ), синдром Элерса-Данло (СЭД), несовершенный остеогенез (НО), и др (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009). Для них существуют общепринятые алгоритмы постановки диагноза.

Термин «дисплазия соединительной ткани» был введен В. М. Яковлевым в 80-х годах и использовался в качестве синонима

неклассифицируемым ННСТ. Однако при пересмотре «Наследственных нарушений соединительной ткани» в 2012 термин получил два определения: в широком смысле он стал эквивалентным к ННСТ, в узком – к дефектам соединительной ткани полигенно-мультифакториальной основы, объединенных в фенотипы на базе сходства внешних и/или висцеральных проявлений.

В 2016 году Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) была поставлена окончательная точка в вопросе терминологии: все ННСТ приравнивались к ДСТ [9].

ДСТ характеризуется поражением многих органов и систем органов, это связано с тем, что соединительная ткань высоко распространена в организме. Наследственные моногенные мутации или приобретенный генез, возникший в результате воздействия на плод тератогенных факторов могут стать причинами появления ДСТ. Немалая роль в формировании дисплазии отводится неблагоприятным условиям внешней среды (несбалансированное питание, плохая экологическая обстановка местности). [6]

Выделяют 2 группы ДСТ: дифференцированные и недифференцированные (Яковлев, Нечаева, 1994; Кадурина, 2000; Нечаева, 2002; Клеменов, 2004 и др.).

Дифференцированные дисплазии соединительной ткани(ДДСТ) имеют отчетливую клиническую картину, то есть характеризуются наличием определенных, хорошо выраженных признаков проявления болезней. Еще одной особенностью ДДСТ является определенный тип наследования заболеваний. Такими же свойствами были перечислены для классифицируемых ННСТ, к числу которых относятся СМ, СЭД, НО и др. Данные определения ДДСТ и классифицируемого ННСТ являются синонимами и не противоречат принятым в 2016 году РНМОТ положениям о ДСТ.

Если рассматривать вопрос распространенности ДСТ, то показатели могут очень сильно различаться. Так, частота синдрома Марфана в популяции

– 1:10000-1:15000. И напротив, в России ДСТ определяется достаточно часто: около 1:5 (Нечаева Г.И., 1986), 8,5% в выборке из 400 человек (Головской Б.В., 2002). Это связано с тем, что порог стигматизации для ДСТ долгое время оставался завышенным, в связи с отсутствием единых методов диагностики.

Постановка недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ) возможна, если у пациента совокупность висцеральных и/или внешних проявлений не формирует четкую клиническую картину ни одного из заболеваний ДДСТ. К данной группе заболеваний относят основные дисплатические синдромы и фенотипы (ДСиФ): пролапс митрального клапана (ПМК), марфаноидная внешность (МВ), марфаноподобный, элерсоподобный, смешанный и неклассифицированный фенотипы, а также синдром гипермобильности суставов. Перечисленные шесть ДСиФ были приведены Комитетом Экспертов в Российских рекомендациях [10]. Согласно Земцовскому Э.В, к основным ДСиФ можно добавить повышенную дисплатическую стигматизацию (ПДС) и повышенную, преимущественно висцеральную, дисплатическую стигматизацию (ПДСв). [2]

Одним из способов проявления ДСТ могут стать малые аномалии развития (МАР). Под МАР подразумеваются наследуемые или врожденные дефекты органов, не связанные с анатомо-физиологическими спецификой взросления, способные при определённых условиях стать причиной нарушений функции. [11]

Параллельно исследованию ДСТ проводилась работа по составлению так называемых карт, с помощью которых упрощалась работа врача по выявлению ДСТ и постановке правильного диагноза. Так были подготовлены Гентские критерии для диагностики СМ [11], Вилльфраншские критерии – СЭД [12], Брайтонские критерии – СГМС и т.д. В 1989 году - карта смешанного фенотипа для определения пролапса митрального клапана и расширения крупных сосудов М.Ж. Glesby и R.E. Pyeritz; в последующем - Р.Г. Огановым и соавт., А.И. Мартыновым и соавт. [4].

Диагностика пациента на ДСТ подразумевает использование комплексного подхода: клинико-диагностическое обследование больного, анамнез болезни и жизни пациента, клинико-морфологическое и инструментальное обследование, исследование основных биохимических маркеров ДСТ и молекулярная диагностика мутаций в соответствующих генах. [5]

К настоящему времени предложено несколько методик диагностики ДСТ, среди которых наиболее классическими и распространенными являются метод Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашова (1987), применяемый для скрининг-диагностики; методы Л. Н. Аббакумовой, (2006) и Т.И. Кадуриной, применяемые также для бальной оценки степени выраженности ДСТ.

Метод Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашова[7] включает в себя анализ 15 диагностических критериев, представленных в таблице 1.

Таблица 1.

Диагностические критерии дисплазии соединительной ткани Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашова (1987)

Диагностические критерии	
Главные	Второстепенные
Плоскостопие	Аномалия ушных раковин
Выраженная венозная сеть на коже	Аномалия зубов
Готическое небо	Преходящие суставные боли
Гипермобильность суставов	Вывихи и подвывихи
Патологии зрения	Птеригодактелія
Деформация позвоночника и грудной клетки	Грыжи
Увеличение растяжимости и дряблость кожи	
Длинные тонкие пальцы	

Для того, чтобы диагностировать легкую выраженность ДСТ, необходимо определить 2 главных признака, среднюю – 3 главных и 2-3 второстепенных (4 главных и 1-2 второстепенных), тяжелую – не менее 5 главных и 3-7 второстепенных.

Методика Л.Н. Аббакумовой [1] характеризуется наличием около 40 диагностических признаков (см.табл.2), подвергаемых балльной оценки для определения более точной степени тяжести ДСТ. Сумма баллов при норме (I степень) составляет 12 и менее, умеренном проявлении (II степень) – не больше 23, выраженном – более 24.

Таблица 2.

Балльная оценка значимости отдельных фенотипических признаков в оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани (по Л. Н. Аббакумовой, 2006)

Признак	Баллы	Признак	Баллы
Эпикант	2	Плоская грудная клетка	2
Гипертелоризм глаз	1	Воронкообразная деформация грудины	6
Патология зрения	4	Легкое вдавление на груди	2
Голубые склеры	1	Кифоз	4
Широкое переносье	1	Сколиоз	4
Седловидный нос	2	Астеническое телосложение	1
Оттопыренные уши	2	Клинодактилия мизинцев	1
Приросшие мочки	1	Легкое возникновение гематом	3
Асимметрия носовой перегородки	2	Грыжи	3
Высокое небо	3	Слабость мышц живота	3
Бледность кожи	2	Поперечная исчерченность стоп	3
Повышенная растяжимость кожи	3	Плоскостопие	3
Кожа как «замша»	2	«Натоптыши»	2
Нежная кожа	2	Неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стоп	2
Выраженный венозный рисунок кожи	3	Сандалевидная щель	2
Морщинистость кожи	2	Hallux valgus	3
Пигментные пятна	1	Полая стопа	3
Выраженная гипермобильность суставов	4	Наличие рубчиков на коже	2

Килевидная грудная клетка	5	Расширенные капилляры кожи лица, спины	2
---------------------------	---	--	---

Метод Т.И. Кадуриной подразумевает анализ около 100 внешних и внутренних маркеров ДСТ, представленных в виде двух диагностических таблиц с балльной оценкой каждого признака [5]. Для определения степени тяжести ДСТ производится суммирование полученных в результате обследования баллов, при этом I степень ставится при 20 баллах, II – 21-40, III – более 41.

Для оценки физического развития, а именно выявления астенического телосложения, характерного для ДСТ, используют индекс Варги (ИВ) для определения дефицита массы тела; росто-весовой показатель (РВП) и индекс Вервека – несоответствия массы тела и роста.

Характерными скелетными проявлениями ДСТ являются долихостеномелия, деформация грудной клетки (воронкообразная или килевидная грудная клетка), позвоночника (сколиоз), конечностей (арахнодактилия, гипермобильность суставов, искривление конечностей, плоскостопие). Для объективной оценки состояния подвижности суставов используются критерии Картера — Вилкинсона в модификации Бейтона. Последовательно проводятся 5 тестов с 2 сторон [4]:

- 1) пассивное сгибание пястно-фалангового сустава V пальца в обе стороны;
- 2) пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе;
- 3) переразгибание локтевого сустава свыше 10°;
- 4) переразгибание коленного сустава свыше 10°;
- 5) наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Кожа при ДСТ обычно бархатистая из-за обилия пушковых волос, тонкая (хорошо просвечивается сосудистая сеть на груди, спине, конечностях), вялая, характеризуется повышенной растяжимости

(безболезненное оттягивание на 2-3 см в области тыла кисти, лба либо формирование складок в области кончика носа, ушных раковин), симптомом «папиросной бумаги» и варикозным расширением вен.

Ногти и волосы ломкие, тонкие.

Стигматизация ДСТ происходит при наличии 3-6 (по Э.В. Земцовскому) или 6-8 (по Т.И. Кадуриной) клинико-инструментальных признаков, поражении не менее 2-3 систем органов и выявлении биохимических маркеров ДСТ.

Список литературы

1. Аббакумова, Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей /Л.Н. Аббакумова. – СПб: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 2009. – 52 с.
2. Алгоритм диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации / Э.В. Земцовский [и др.] // Артериальная гипертензия -. 2009. – Том 15, № 2 – С.162-165.
3. Богомолец, А.А. Избранные труды /А.А. Богомолец. – в 3 т. – Киев: АН УССР, 1956-1958.
4. Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии /С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк: И.Д. Заславский, 2009. – 361 с.
5. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - №2. - С. 15-21.
6. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: рук-во для врачей /Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. -СПб.: ЭЛБИ, 2009. - 714 с.
7. Милковска-Димитрова, Т. Врожденная соединительнотканная малостойность у децата / Т. Милковска-Димитрова, А. Каршаков. – София: Медицина и физкультура, 1987. – 190 с.

8. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. - №99. – Приложение 1. – С. 1-32.
9. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. - №1. – С. 2-76.
10. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью/ Э.В. Земцовский[и др.]// ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ -.2010. - № 59.– С.47-52.
11. Ghent criteria, De Paere a. et al., 1996, Loeys B. et al., 2010
12. Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998