

*Рудой А.С., Нехайчик Т.А.*

## **По материалам проекта первых российских национальных рекомендаций «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани». Сообщение 2. Критерии и алгоритмы диагностики**

*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.

Классификация. С практической точки зрения очень важно, что с помощью рекомендаций широкий круг врачей может ознакомиться с международными Гентскими критериями диагностики синдрома Марфана [5], Вилльфраншскими критериями синдрома Элерса-Данло [4], Брайтонскими критериями диагностики синдрома гипермобильности суставов (СГМС) (1998), ревизованными позднее R. Grahame [8]. Вместе с тем, вышеперечисленные согласованные международные рекомендации касаются диагностики только основных и достаточно редко встречающихся моногенных ННСТ. Накопленный за последние два десятилетия клинический опыт, выявил ряд недостатков в существующих критериях диагностики, что инициировало, к примеру, начало пересмотра австрало-новозиландского варианта диагностики синдрома Марфана на совещании рабочей группы по кардиоваскулярной генетике в Брюсселе и Бельгии в 2007 году [2]. Несовершенство диагностических критериев в совокупности с невозможностью проведения молекулярного скрининга, усугубило актуальность вопроса разработки единого алгоритма диагностики и распознавания именно недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Вопрос о перечне синдромов и фенотипов, которые следует включить в группу ДСТ, стал едва ли не самым главным предметом обсуждения круглого стола. На рассмотрение экспертов была вынесена классификация с выделением следующих 10 синдромов и фенотипов в порядке убывания их клинической значимости:

1. Пропалс митрального клапана (ПМК)
2. Марфаноидная внешность (МВ)
3. Марфаноподобный фенотип (МПФ)
4. Элерсоподобный фенотип (ЭПФ)
5. Синдром гипермобильности суставов (СГМС)
6. Синдромы со смешанным фенотипом (СФ)
7. Неклассифицируемый фенотип (НКФ)

8. Повышенная диспластическая стигматизация
9. Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация
10. Доброкачественная гипермобильность суставов

Аргументация противников выделения 10-ти указанных синдромов сводилась в основном на указание их большого количества, что существенно затруднит их освоение и применение на практике врачами первичного звена. Предложение о выделении только трех «фенокопий» – «марфаноподобной», «элерсоподобной» и смешанной [1], признано на сегодняшний день несостоятельным. К примеру, доброкачественный синдром гипермобильности суставов (ДГМС) в настоящее время выделяют как самостоятельный синдром с сильным генетическим компонентом с аутосомно-доминантным характером хотя он же может входить в структуру ННСТ (синдрома Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенного остеогенеза), которые являются традиционными моделями для изучения и понимания механизмов, лежащих в основе суставной гипермобильности [8, 9]. Отдельным предметом дискуссии стала ассоциация ДГМС при ПМК в связи с тем, что они имеют общую биохимическую и гистологическую основу, характеризующую особенности строения коллагеновой ткани, диапазон объема движений в суставах и митрально-клапанную экскурсию [3]. Между тем, первичный ПМК представляет собой отдельно стоящую проблему клинической, прогностической и экспертной оценки. Активное обсуждение вызвали вопросы стратификации риска и эхокардиографической диагностики ПМК. Определенное недоумение у читателей проекта, особенно у тех, кто связан с решением вопросов экспертизы, в т.ч. военной, вызовут приведенные диагностические количественные критерии ПМК. В соответствии с международными рекомендациями, заимствованными из руководства по лечению пациентов с клапанными болезнями сердца (Bonow R. et al., 2006), предложено диагностировать ПМК при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм, в особенности при смещении зоны кооптации створок за линию кольца [7]. В высказывании проф. Е.Л. Трисветовой было указано, что «ссылка на ПМК при прогибе створки более чем на 2 мм перевернет все рекомендации по освидетельствованию состояния здоровья молодых людей и тогда, действительно, 98% призывников будут не годными ни к чему». Подчеркивается, что изолированное смещение передней створки за линию кольца митрального клапана в четырехкамерной верхушечной позиции недостаточно для диагностики ПМК и служит основной причиной его гипердиагностики. Вместе с тем, никто не запрещает и в дальнейшем использовать отечественную классификацию ПМК по степеням, что позволит найти компромисс между применением международных критериев ПМК и решением экспертных вопросов. Предлагается разграничивать ПМК, включающий такие наследственные формы как семейная форма или синдром ПМК с минимальным экстракардиальным вовлечением (Familial mitral valve prolapse) и первичный миксоматозный ПМК (Muxomatous mitral valve prolapse), самостоятельное ННСТ с аутосомно-доминантным типом наследования и широким спектром клинических проявлений)

как одно из плейотропных проявлений различных менделирующих ННСТ (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Ларсена, *cutis laxa*, несовершенном остеогенезе, эластической псевдоксантоме и пр.), и ПМК в качестве малой аномалии сердца, часто сопровождающей другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы. Кроме того, стало очевидным и то, что наличие ПМК не всегда должно расцениваться как отклонение от нормы. Следует выделять ПМК и в структуре безобидного ЭхоКГ-феномена, возникающего из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста, особенно у молодых женщин. В настоящий момент накоплен и обобщен опыт по идентификации функционально связанных генов при изолированном ПМК и/или входящим в структуру ННСТ, обеспечивающий полезные данные для понимания патогенеза указанных заболеваний (Yosefy С., Ben Barak А., 2007). ПМК рассматривается как генетически гетерогенная патология, наследуемая аутосомно-доминантно, с зависимой от пола и возраста пенетрантностью. Идентифицированы три самостоятельных генных локуса в хромосомах, ответственных за развитие ПМК: MPV1 (ОМIM 157700, генный локус 16p11.2-p12.2), MPV2 (ОМIM: 607829, генный локус 11p15.4.), MPV3 (ОМIM: 610840 генный локус 13q31.3-q32.1.) [7, 10]. Таким образом, даже в пределах семейств с аутосомно-доминирующим типом наследования есть существенная генетической разнородность. Имеются сообщения о X-сцепленной миксоматозно-клапанной дистрофии, редком и серьезном ПМК, при котором генный дефект связан с хромосомой Xq28. В целом известно более 16 генов, которые могут отвечать за причастность к развитию ПМК, а указанные генные локусы только первые шаги к идентификации окончательного генного дефекта. Вопросом для дискуссии послужило выделение и MASS-подобного фенотипа, который имеет собственный номер в On-line Mendelian Inheritance in Men (ОМIM: 604308, генный локус: 15q21.1) и рассматривается как самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром. Для диагностики MASS-синдрома наличие умеренного расширения аорты и ПМК любой степени выраженности является обязательным. В то же время степень выраженности кожных и костных признаков дисплазии может варьировать в широких пределах. В силу редкой частоты встречаемости в популяции было решено, не включать его в перечень диспластических фенотипов. Закономерным вопросом явились место и роль разграничения марфаноподобной внешности и марфаноподобного фенотипа в классификации ННСТ. В последнем случае, согласно международному исследованию, включавшему 1009 пациентов с генетически подтвержденной мутацией гена фибриллина, было показано, что опасность осложнений (диссекция аорты и необходимость оперативного вмешательства) у лиц с неполным набором Гентских критериев практически не отличается от такового в группе лиц с полным набором критериев [6]. Таким образом, самостоятельная прогностическая значимость марфаноподобного фенотипа в сравнении с марфаноподобной внешностью, критериями которой служат наличие признаков вовлечения только костной системы, предопределили их место в классификации ННСТ. Представляется важным, что принцип выделения фенотипически сходных групп больных ДСТ может внести неопределимый вклад в выяснение молекулярно-генетической сути анализируемой патологии [1], а врачам первичного звена

окажет помощь в решении клинических вопросов в повседневной практике. К тому же, использование принципа группировки синдромов и фенотипов на основе близости их фенотипических проявлений унифицирует алгоритм диагностики, делает сравнимыми данные разных исследований, помогает определить дальнейшую тактику ведения пациентов.

Другой активно обсуждаемой задачей круглого стола, явилась систематизация признаков, лежащих в основе диагностики любых ННСТ. Громоздкость перечня фенотипических критериев делает их непригодными к практическому применению. Ввиду того, из множества внешних признаков ННСТ предпочтение было отдано тем, которые используются в международных рекомендациях в качестве больших и малых критериев по распознаванию ННСТ. Эти критерии обладают наибольшей диагностической значимостью и более высокой вероятностью их выявления при уже известных наследственных заболеваниях, чем в популяции. Вполне вероятно, что по мере накопления научных данных, приведенный перечень будет дополнен и изменен. Авторами проекта была подвергнута критике диагностика ДСТ по условному уровню стигматизации (3 или 6 признаков) либо по набору определенного числа баллов, присвоенных признакам дисплазии условно по результатам проведения процедуры статистического анализа. Указано на низкий диагностический коэффициент редких, но высоко информативных висцеральных признаков, таких как расширение аорты. Формализованная математическая процедура не учитывает полигенно-мультифакториальную природу многих клинических признаков и болезней, развивающихся у лиц старших возрастных групп. Кроме того, в перечень диагностических признаков ранее ошибочно включался ПМК, имеющий самостоятельное прогностическое значение, на что было указано ранее. Такой подход привел не только к гипердиагностике НДСТ, но и к включению в эту группу аномалий ряда синдромов и фенотипов, наличие которых можно заподозрить клинически и подтвердить при молекулярно-генетическом исследовании. Тем не менее, авторами проекта был сохранен количественный принцип определения порога стигматизации, в частности для диагностики таких ДСТ как «неклассифицируемый» фенотип и «повышенная, в т.ч. висцеральная диспластическая стигматизация».

Возраст. Были затронуты и возрастные аспекты проблемы ННСТ. Литературные данные убедительно продемонстрировали трудности диагностики синдрома Марфана на основании клинических критериев в детском возрасте (56 %), значительно уступающей таковой у взрослых (79 %) [6]. Показана ограниченность диагностики гипермобильности суставов по клиническим признакам у детей и подростков до 16 лет, в то время как дилатация аорты, к примеру, происходит намного позже у взрослых с невыполненными "клиническими критериями", в сравнение с группой синдрома Марфана (44% против 73% в 40 лет) [6]. Все это диктует необходимость дифференцированного подхода к инволюционным и диспластическим изменениям среди лиц старших возрастных групп и лиц призывного, молодого возраста, особенно при принятии экспертных решений. Диагноз. Позиция классификации ДСТ с обособлением клинических синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, ассоциированными с ДСТ, нашла отражение в примерах

формулировок диагнозов, приведенных в приложении проекта рекомендаций. Подобный подход позволяет рассматривать ассоциированную с поражением соединительной ткани хроническую патологию с прогрессивным течением как единый этиопатогенетический процесс. В отличие от «омской» позиции, где патология соединительной ткани выставляется на первое место, а соматическая патология рассматривается как ассоциированная, диспластические синдромы у лиц с серьезными соматическими проблемами авторами проекта рассматриваются как сопутствующие заболевания.

Недостаточно были отражены подходы к комплексному лечению ННСТ, затрагивающие в основном медикаментозную терапию ПМК. Вполне очевидно, что структура предлагаемых рекомендаций не может охватить все аспекты этой сложной междисциплинарной проблемы, а в дальнейшем вероятно потребуются разработка и отдельных узконаправленных рекомендаций для врачей различных медицинских специальностей.

В заключение хотелось бы привести обращение Президента ВНОК Академика РАМН Р.Г. Оганова к коллегам: «Проблема диагностики наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани является, пожалуй, одной из самых сложных в медицинской науке в целом и в кардиологии в частности. И все же мы имеем сегодня первый документ, приближающий нас к решению этой крайне важной для практического врача задачи».

Литература

1. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. СПб.: Элби-СПб, 2009. с. 704.
2. Ades, L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome / L. Ades; CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group // Heart Lung Circ. 2007. Vol. 16, № 1. P. 28–30.
3. Araújo, C.G.S. Adult women with mitral valve prolapse are more flexible / C.G.S. Araújo, C.P.G. Chaves // British Journal of Sports Medicine. 2005. Vol. 39. P. 720–724.
4. Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton [et al.] // Am. J. Med. Genet. 1998. Vol. 77, № 1. P. 31–37.
5. De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe [et al.] // Am. J. Med. Genet. 1996. Vol. 62. P. 417–426.
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. Freed, L. A. Mitral valve prolapse in the general population the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study / L. A. Freed [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 1298–1304.
8. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27, № 7. P. 1777–1779.
9. Malfait, F. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait [et al.] // J. Rheumatol. (Oxford). 2006. Vol. 45, № 5. P. 502–507.
10. Nesta, F. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta [et al.] // Circ. 2005. Vol. 112. P. 2022–2030.