

НОМЕНКЛАТУРА И АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А. В. Клеменов

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №30»;
Россия, 603157, Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а

Контакты: Алексей Викторович Клеменов klemenov_av@list.ru

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – генетически и клинически разнородная группа заболеваний, объединенная общностью врожденных нарушений волокнистых структур соединительной ткани. Долгое время из всего клинического многообразия ННСТ в сфере внимания медицинской общественности находились лишь дифференцированные моногенные синдромы, имеющие согласованные рекомендации по диагностике. Многочисленные неклассифицируемые формы патологии (диспластические фенотипы) не принимались во внимание при оценке индивидуального прогноза и определении лечебной тактики. Отсутствие четкой дефиниции и утвержденного алгоритма диагностики ННСТ затрудняло изучение их истинной распространенности в популяции, сопоставление литературных данных и конструктивное обсуждение разнообразных научных и практических аспектов этой патологии. Попытка систематизации отдельных клинических вариантов ННСТ и формулировки их диагностических критериев была предпринята в Национальных рекомендациях комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, принятых в 2009 г. и пересмотренных в 2012 г. В статье приведены современные представления о номенклатуре ННСТ, рассмотрены диагностические критерии как классифицируемых моногенных синдромов (синдромы Марфана и Элерса–Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов), так и неклассифицируемых диспластических фенотипов (MASS-подобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип). Перечисленные патологические состояния представлены в виде непрерывного перечня, составленного по мере уменьшения клинической выраженности их проявлений и прогностического значения (фенотипический континуум по M.J. Glesby и R.E. Pyentz): от моногенных синдромов через диспластические фенотипы к неклассифицируемому фенотипу. Подчеркнуты трудности клинической идентификации ННСТ, связанные с неспецифичностью внешних и висцеральных маркеров «слабости» соединительной ткани и определенной условностью диагностических критериев. Отражены дискуссионные вопросы диагностики и трактовки клинического значения отдельных ННСТ.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, MASS-фенотип, пролапс митрального клапана, гипермобильность суставов, диспластические синдромы и фенотипы, номенклатура, диагностика, фенотипический соединительнотканый континуум

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-42-49

HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS: NOMENCLATURE AND DIAGNOSTIC ALGORITHM

A.V. Klemenov

Nizhny Novgorod Regional City Clinical Hospital Thirty; 85a Berezovskaya St., Nizhny Novgorod, 603157, Russia

Hereditary connective tissue disorders (HCTDs) are a genetically and clinically diverse group of diseases, which encompasses common congenital disorders of fibrous connective tissue structures. Out of the whole variety of the clinical manifestations of NCTDs, only differentiated monogenic syndromes with the agreed guidelines for their diagnosis have been long the focus of the medical community's attention. Many unclassified forms of the pathology (dysplasia phenotypes) have been disregarded while assessing a person's prognosis and defining treatment policy. With no clear definition of NCTDs or their approved diagnostic algorithm, it is difficult to study their real prevalence in the population, to compare literature data, and to constructively discuss various scientific and practical aspects of this disease. Efforts to systematize individual clinical types of NCTD and to formulate their diagnostic criteria are set forth in the All-Russian Research Society Expert Committee national guidelines approved in 2009 and revised in 2012. The paper gives current views on the nomenclature of NCTDs, considers diagnostic criteria for both classified monogenic syndromes (Marfan's syndrome, Ehlers–Danlos' syndrome, MASS phenotype, primary mitral valve prolapse, joint hypermobility syndrome) and unclassified dysplasia phenotypes (MASS-like phenotype, marfanoid appearance, Ehlers–Danlos-like phenotype, benign joint hypermobility syndrome, unclassified phenotype). The above abnormalities are presented as a continuous list drawn up in the decreasing order of the degree of their clinical manifestations and prognostic value (the phenotypic continuum described by M.J. Glesby and R.E. Pyentz): from monogenic syndromes through dysplasia phenotypes to an unclassified phenotype. Emphasis is laid on the clinical NCTD identification difficulties associated with the lack of specificity of external and visceral markers of connective tissue asthenia and with the certain conventionality of NCTD diagnostic criteria. Debatable problems in the diagnosis and interpretation of the clinical significance of individual NCTDs are represented.

Key words: *hereditary connective tissue disorders, Marfan's syndrome, Ehlers–Danlos' syndrome, MASS phenotype, mitral valve prolapse, joint hypermobility syndrome, dysplasia syndromes and phenotypes, nomenclature, diagnosis, phenotypic connective tissue continuum*

Введение

В последние годы большую научную и практическую значимость приобрела проблема наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). Известные под многочисленными наименованиями: «дисплазия соединительной ткани», «врожденная мезенхимальная недостаточность», «синдром соединительнотканной дисплазии», ««слабость» соединительной ткани», ННСТ представляют собой генетически и клинически разнородную группу заболеваний, объединенных общностью врожденных нарушений соединительной ткани, прежде всего ее волокнистых структур. Отсутствие четкой дефиниции и принятого алгоритма диагностики этих состояний затрудняло изучение их истинной распространенности в популяции, сопоставление литературных данных и конструктивное обсуждение проблемы ННСТ, в том числе и на международном уровне. Первая попытка систематизации отдельных клинических вариантов ННСТ и формулировки их диагностических критериев была предпринята в Национальных рекомендациях комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, принятых в 2009 г. [1] и пересмотренных в 2012 г. [2]. По замыслу разработчиков рекомендации призваны обеспечить практических врачей единой терминологией, идеологией понимания и методологией диагностики ННСТ и устранить тот «научно-практический хаос» [3] в обобщении накопленных научных данных, который существовал в нашей стране до недавнего времени.

Классификация наследственных нарушений соединительной ткани

В соответствии с современными представлениями принято выделять 2 категории ННСТ: классифицируемые (имеющие согласованные рекомендации по диагностике) и неклассифицируемые (диспластические фенотипы). Согласованные рекомендации по диагностике имеют моногенные синдромы, обусловленные мутацией генов белков внеклеточного матрикса, рецепторов ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ и внесенные в базу данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Национального центра по вопросам биотехнологической информации. К настоящему времени число классифицируемых ННСТ достигает 256 [4], наиболее известными и клинически значимыми из них являются синдромы Марфана и Элерса–Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов.

Неклассифицируемые ННСТ имеют мультифакториальную природу и не подходят под согласованные

критерии диагностики. В повседневной практике они встречаются гораздо чаще, их клиническое многообразие систематизировано в следующие варианты: MASS-подобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип и повышенная диспластическая стигматизация. Первые два из них фенотипически напоминают синдром Марфана, два следующие близки синдрому Элерса–Данло, не отвечая полностью критериям диагноза указанных состояний.

В основу клинической диагностики как классифицируемых, так и неклассифицируемых ННСТ положена совокупность внешних и висцеральных фенотипических проявлений «слабости» соединительной ткани (табл. 1). Количество и характер выявленных признаков у конкретного пациента позволяют диагностировать тот или иной вариант соединительнотканной патологии.

Синдром Марфана

Синдром Марфана – аутосомно-доминантная патология, в основе которой лежат мутации гена фибриллина-1 (*FBNI*). Фибриллин составляет основу эластических волокон; его особенно много в межклеточном матриксе сосудистой стенки, связках, анатомических структурах глазного яблока. Мутации гена *FBNI* приводят к неполноценности фибриллина и нарушению архитектоники и функции перечисленных органов и тканей. Примерно в 1/4 случаев синдром Марфана возникает в результате новых мутаций.

Несмотря на очевидные успехи медикаментозной терапии и хирургических методов лечения, синдром Марфана продолжает представлять серьезную проблему в связи с риском расслоения аорты, угрожающего по крайней мере каждому десятому больному в возрасте до 40 лет [5]. Установление патогенетической роли трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) позволило лучше понять происхождение известных клинических проявлений синдрома Марфана и обозначить новые перспективы консервативного лечения данной патологии с применением фармакологических средств, уменьшающих концентрацию TGF- β [6–8].

Диагностика синдрома Марфана основана на Гентских критериях (Ghent nosology, 1996, 2010 г.), в последней версии которых было отменено деление на большие и малые признаки, исключен ряд малых признаков [9]. Одновременно было выделено 2 наиболее специфичных признака – дилатация и/или расслоение аорты

Таблица 1. Признаки ННСТ [1, 2]

Внешние ННСТ	Висцеральные ННСТ
<p>Костные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • килевидная деформация грудной клетки; • воронкообразная деформация грудной клетки; • долихостеномелия; • арахнодактилия; • сколиоз или спондилолистез; • кифоз или кифосколиоз; • ограничение выпрямления локтя до 170° и более; • протрузия вертлужной впадины любой степени; • высокое арковидное небо; • деформации черепа: долихоцефалия, энтофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия; • нарушение роста и скученность зубов; • прямая спина (отсутствие физиологических изгибов позвоночника); • повышенная ломкость костей. <p>Кожные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышенная (> 3 см) растяжимость кожи; • тонкая, легко ранимая кожа; • атрофические стрии (не вызванные ожирением или беременностью); • бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос; • широкие атрофические рубцы по типу папиросной бумаги; • келоидные рубцы. <p>Мышечные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мышечная гипотония и/или гипотрофия; • грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи. <p>Суставные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипермобильность суставов (по P. Beighton); • вальгусная деформация стопы; • продольное и/или поперечное плоскостопие; • спондилез; • привычные вывихи, подвывихи. <p>Глазные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • подвывих хрусталика; • миопия (3 диоптрии и более); • голубые склеры; • аномально плоская роговица; • увеличение длинной оси глазного яблока; • гипоплазия радужной оболочки; • эпикантус 	<p>Сердечно-сосудистая система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • расширение восходящего отдела аорты; • пролапс митрального клапана; • малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, ложные хорды и множественные аномальные трабекулы левого желудочка; • расширение ствола легочной артерии при отсутствии легочного стеноза или любой другой очевидной причины в возрасте до 40 лет; • кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет; • расширение либо расслоение грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет; • варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте; • варикоцеле; • легкое образование гематом при незначительных травмах. <p>Бронхолегочная система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов); • трахеобронхомалия и трахеобронхомегалия; • апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически; • спонтанный пневмоторакс. <p>Органы брюшной полости, малого таза и почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> • птозы органов брюшной полости и почек; • диафрагмальная грыжа; • несостоятельность кардии желудка; • дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника; • аномалии желчного пузыря; • долихосигма; • недостаточность баугиниевой заслонки; • пролапс гениталий у женщин; • удвоение чашечно-лоханочного аппарата

и эктопия хрусталика, и предложена балльная оценка остальных признаков для расчета степени системного вовлечения соединительной ткани (табл. 2). В отсутствие семейного анамнеза диагноз синдрома Марфана может быть установлен при расширении корня аорты и эктопии хрусталика либо при сочетании расширения аорты с мутацией гена *FBN1* или с совокупностью признаков системного вовлечения соединительной ткани на 7 и более баллов. Приотягощенном семейном анамнезе диагноз правомерен, если выявляется один из специфичных признаков или системное вовлечение соединительной ткани составляет 7 баллов и более. Достоинства и ограничения пересмотренной версии Гентских критериев продолжают обсуждаться. Сравнение диагностической ценности новых и старых Гентских критериев у пациентов с подтвержденной мутацией гена *FBN1* показало их сопоставимость [10]. Вместе с тем возможна гиподиагностика патологии из-за недо-

оценки значения эктазии твердой мозговой оболочки и дилатации аорты у пациентов с высоким показателем площади поверхности тела [11].

Марфаноидная внешность

Марфаноидная внешность характеризуется исключительно признаками вовлечения костной системы (не менее 4 признаков [12]) при отсутствии висцеропатий. Допускаются менее строгие скелетные изменения, чем те, что необходимы для констатации синдрома Марфана, однако наличие долихостеномелии и арахнодактилии признается обязательным. Представления о безобидном, чисто косметическом характере марфаноидной внешности (ввиду отсутствующих по определению изменений внутренних органов), вероятно, будут пересмотрены в свете последних данных. Показано, что лица молодого возраста с марфаноидной внешностью достоверно отличаются от своих сверстников

Таблица 2. Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани

Признаки	Баллы
Симптом запястья и большого пальца	3
Симптом запястья или большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Уменьшенное отношение верхнего сегмента тела к нижнему, увеличенное отношение размаха рук к росту и не тяжелая степень сколиоза	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (3 из 5): долихоцефалия, эн офтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия более 3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

более высоким уровнем симпатoadреналовой активности и более существенными (хотя и не выходящими за пределы нормы) значениями диаметра корня аорты, толщины стенок и массы миокарда левого желудочка [13]. Заслуживает внимания взгляд на марфаноидную внешность как предиктор мерцательной аритмии и дегенеративного аортального стеноза [14, 15].

MASS-фенотип

MASS-фенотип (или марфаноподобный синдром) – акроним, обозначающий пролапс митрального клапана (mitral valve prolapse), расширение аорты (aortic dilatation), изменения кожи (skin) и костей скелета (skeleton). MASS-фенотип можно диагностировать при пограничном расширении корня аорты, наличии хотя бы одного скелетного проявления и признаков системного вовлечения соединительной ткани на 5 и более баллов. Поскольку MASS-фенотип, как и синдром Марфана, может быть вызван гетерозиготными мутациями гена *FBN1*, его трудно отличить от синдрома Марфана с неполным набором признаков или от «возникающего» синдрома Марфана при обследовании отдельного индивидуума, особенно ребенка.



Рис. 1. Пролапс задней створки митрального клапана (двухмерная эхокардиограмма, собственное наблюдение)

MASS-подобный фенотип

MASS-подобный фенотип (или марфаноподобный фенотип) характеризуется пограничным значением размера корня аорты в сочетании с миопией и/или пролапсом митрального клапана и наличием признаков системного вовлечения соединительной ткани менее 5 баллов (в отличие от MASS-фенотипа, при котором – 5 баллов и более).

Первичный пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана представляет собой широкий спектр состояний в диапазоне от гемодинамически значимой митральной недостаточности до варианта нормы. Формально он констатируется при максимальном систолическом смещении одной или обеих створок митрального клапана за линию клапанного кольца в парастеральной продольной позиции более чем на 2 мм (рис. 1). Причины митрального пролабируются могут быть различны и касаться изменений любых анатомических элементов митрального клапанного аппарата – клапанных створок, сухожильных хорд, папиллярной мускулатуры, миокарда левого желудочка.



Рис. 2. Миксоматозная дегенерация задней створки митрального клапана (двухмерная эхокардиограмма, собственное наблюдение)

К **первичному пролапсу митрального клапана** как варианту ННСТ относятся лишь те формы пролабирования, морфологическим субстратом которых выступает миксоматоз клапанных створок, отражающий дезорганизацию коллагеновых фибрилл и накопление в них кислых гликозаминогликанов. При эхокардиографии такие створки выглядят утолщенными, рыхлыми, с пониженной эхогенностью (рис. 2). Иным клиническим подтверждением принадлежности первичного пролапса митрального клапана к ННСТ являются признаки системного вовлечения соединительной ткани.

Первичный пролапс митрального клапана является самым распространенным из классифицируемых ННСТ. При этом частота его выявления существенно зависит от выбранного диагностического порога глубины пролабирования, толщины створок, а также возраста лиц, вошедших в выборку. У лиц молодого возраста при использовании ультразвукового порога в 2 мм и более пролапс диагностировался в 10 % случаев, 3 мм и более – в 4,3 % случаев [16, 17]. По данным Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), распространенность пролапса митрального клапана составила 2,4 %, а классического (с миксоматозной дегенерацией створок) – всего 1,3 % [18]. Прежние сведения о более высокой распространенности пролапса митрального клапана являлись следствием его гипердиагностики на заре внедрения в клиническую практику эхокардиографии, экстраполяции результатов отдельных наблюдений на популяцию в целом и отсутствия однозначных критериев диагноза.

К настоящему времени разработаны четкие диагностические критерии пролапса митрального клапана, а также выделены варианты патологии, ассоциированные с различной степенью риска и разным прогнозом, в том числе серьезным. При стратификации риска существенны показатели глубины пролабирования, толщины створок и степени митральной регургитации. При высокой степени митральной регургитации и толщине створки более 5 мм (признак ее миксоматозной дегенерации) вероятность гемодинамических расстройств достоверно повышается. Пациенты без утолщения клапанных створок могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Вместе с тем «клапанный» механизм не является единственной причиной неблагоприятных клинических последствий первичного пролапса митрального клапана. Нарушения общей гемодинамики при данной патологии могут реализовываться не только посредством митральной недостаточности, но и через диастолическую дисфункцию и снижение сократительной способности миокарда, связанные с поражением интрамиокардиальной соединительной ткани [17, 19].

Первичный пролапс митрального клапана следует отличать от митрального пролапса как частного проявления синдрома Марфана или MASS-фенотипа. Дифференциальными критериями являются диаметр

аорты и количество признаков системного вовлечения соединительной ткани.

Синдром Элерса–Данло

Синдром Элерса–Данло – гетерогенная группа патологических состояний с различными типами наследования и общими клиническими проявлениями в виде избыточной подвижности суставов и повышенной эластичности кожи. В основе этих изменений лежат мутации генов коллагенов, протеогликанов и тенасцина-Х или ферментов, участвующих в пост-трансляционной модификации коллагена. Диагностика синдрома Элерса–Данло основана на Вильфраншских критериях (Villefranche nosology, 1997) [20]. Вместо ранее признаваемых 10 типов болезни в настоящее время принято выделять 6: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазийный и дерматоспараксический; для каждого из них определены большие и малые диагностические критерии. Наиболее распространенным считается классический тип синдрома, на его долю приходится до 90 % больных; приблизительно у половины из них идентифицируется мутация в гене коллагена V типа (*COL5A1* или *COL5A2*) [21]. Большими критериями классического типа синдрома Элерса–Данло являются: повышенная растяжимость кожи, гипермобильность суставов и широкие атрофические рубцы; наличия хотя бы одного из этих маркеров достаточно для клинической диагностики.

В отсутствие больших критериев синдрома Элерса–Данло, но при явном вовлечении кожи (не менее 2 признаков; см. табл. 1) имеются основания констатировать **элерсоподобный фенотип**.

Синдром гипермобильности суставов

В основе синдрома гипермобильности суставов лежат мутации генов, кодирующих различные компоненты межклеточного матрикса, приводящие к слабо-

Таблица 3. Девятибалльная шкала гипермобильности суставов по P. Beighton [22]

Тест	Баллы	
	справа	слева
Пассивное отгибание V пальца в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°	1	1
Пассивное приведение I пальца к ладонной поверхности руки	1	1
Пассивное разгибание локтевого сустава более 10°	1	1
Пассивное разгибание коленного сустава более 10°	1	1
Касание ладонями пола при выпрямленных коленях	1	

сти суставных связок. Синдром характеризуется избыточным диапазоном движений в суставах, сопровождающимся клинической симптоматикой в виде привычных вывихов и/или артралгий.

Для диагностики гипермобильности суставов используется 9-балльная шкала P. Beighton, предусматривающая оценку способности выполнения 4 парных движений и 1 непарного (табл. 3 [22]). Сопоставление шкалы P. Beighton с ранее используемыми шкалами (Carter and Wilkinson, Rotès-Quérol) продемонстрировало ее валидность [23]. Гипермобильность суставов, составляющая не менее 4 баллов по шкале P. Beighton, и артралгия не менее чем в 4 суставах продолжительностью от 3 мес являются большими диагностическими критериями данной патологии. Основной клинической проблемой, связанной с гипермобильностью суставов, считается хронический болевой синдром,

часто провоцирующий депрессию и тревогу и нередко выступающий причиной диагностических ошибок. Предполагаемая связь между гипермобильностью суставов и остеоартрозом до сих пор остается недоказанной.

Поскольку «слабость» связочного аппарата является универсальным признаком «слабости» соединительной ткани, синдром гипермобильности суставов исключается при констатации синдромов Марфана или Элерса–Данло.

Выявление избыточного диапазона движений в суставах, но не сопровождающегося клинической симптоматикой, дает основание говорить о **доброкачественной гипермобильности суставов**, которая оказалась наиболее частым диспластическим фенотипом. Поскольку разброс показателей распространенности доброкачественной гипермобильности суставов, при-

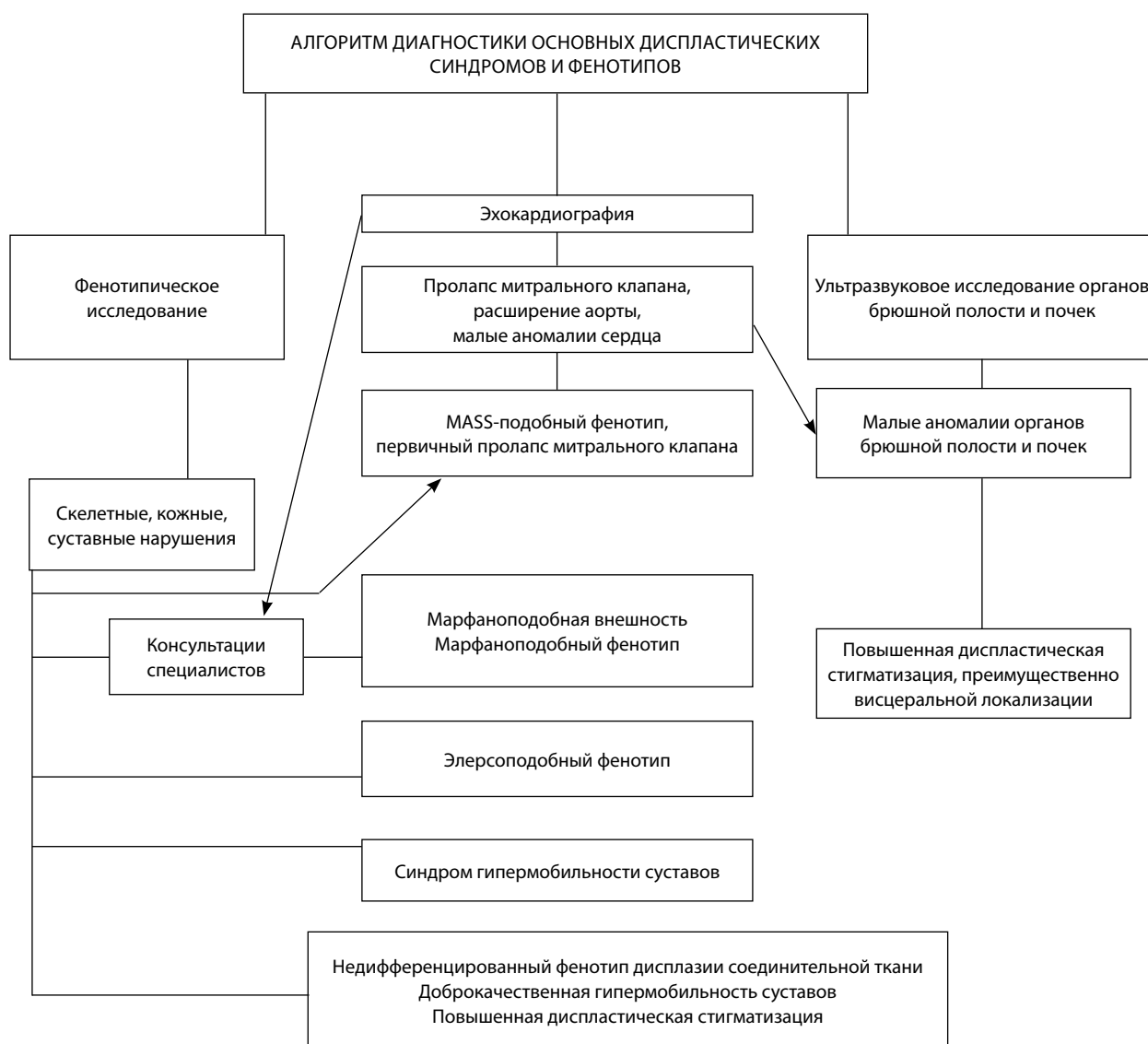


Рис. 3. Алгоритм диагностики ННСТ [1]

водимых разными авторами, велик (от 4–13 до 44–50 %) [12, 24, 25], обсуждается необходимость ужесточения ее диагностических критериев.

Неклассифицируемый фенотип

К неклассифицируемому фенотипу предложено относить случаи выявления не менее 6 малых внешних и/или висцеральных признаков врожденной «слабости» соединительной ткани, не попадающих под критерии других вышеназванных синдромов и фенотипов. Внимание к нему проявлено в связи с его распространенностью; клиническое значение этого фенотипа нуждается в уточнении.

В последней редакции российских рекомендаций по ННСТ [2] в качестве отдельных диспластических фенотипов были выделены повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация. Под **повышенной диспластической стигматизацией** понимается наличие от 3 до 5 внешних признаков дисплазии, под **повышенной, преимущественно висцеральной, диспластической стигматизацией** — аналогичное количество малых аномалий сердца и/или других внутренних органов (дистопия почек, висцероптоз и др.). В предыдущей версии рекомендаций указанные состояния были отнесены в рубрику «не требующих вынесения в диагноз». Внимание к ним проявлено в связи с распространенностью подобных клинических ситуаций и неоднозначностью прогноза, хотя и предполагается, что эти фенотипы наиболее безобидны.

Нетрудно заметить, что клиническая диагностика как классифицируемых, так и неклассифицируемых ННСТ базируется на одних и тех же принципах; отличие заключается в менее высоком диагностическом пороге фенотипических проявлений для неклассифицируемых ННСТ. Неспецифичность внешних и висцеральных маркеров «слабости» соединительной ткани, известная условность диагностических критериев диспластических фенотипов (некоторые из которых отличаются не качественно, а количественно — по числу обнаруженных признаков) затрудняют распознавание отдельных вариантов патологии. В процессе клинической диагностики предложено руководствоваться своеобразной иерархией ННСТ: от наиболее значимых моногенных синдромов

через диспластические фенотипы к повышенной диспластической стигматизации (рис. 3 [1]). Вслед за M.J. Glesby и R.E. Pyeritz этот непрерывный перечень патологических состояний принято обозначать понятием «фенотипический континуум» [26]. В соответствии с подобным подходом наличие признаков синдромов Марфана или Элерса—Данло отрицает диагнозы иных моногенных синдромов (MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов) и тем более любых неклассифицируемых ННСТ. Выявление наряду с пролапсом митрального клапана пограничного расширения корня аорты и костно-суставных изменений (атрибутов MASS-фенотипа) в равной мере исключает как первичный пролапс митрального клапана, так и марфаноидную внешность, характеризующуюся отсутствием висцеропатий. Пролапс митрального клапана с миксоматозно измененными створками отвергает заключение о любом из диспластических фенотипов. Сопровождающийся клинической симптоматикой избыточный диапазон движений в суставах подразумевает синдром гипермобильности суставов, но никак не их доброкачественную гипермобильность. Возможность классифицировать диспластический фенотип как марфано- или элерсоподобный, марфаноидную внешность или доброкачественную гипермобильность суставов, естественно, не дает оснований констатировать неклассифицируемый фенотип. Последний, в свою очередь, исключает повышенную диспластическую стигматизацию, плавно перетекающую в норму и завершающую фенотипический континуум.

Заключение

Таким образом, ННСТ представляют собой обширную и неоднородную по симптоматике и прогнозу группу патологических состояний, границы между которыми не всегда четко очерчены. Сложившаяся к настоящему времени и отраженная в Национальных рекомендациях номенклатура ННСТ может показаться избыточной, а алгоритм дифференциальной диагностики — слишком сложным, но их появление, вне всякого сомнения, методологически оправданно и значимо для дальнейшего изучения клинической и прогностической роли врожденных нарушений соединительной ткани.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(S5):2–24. [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention

2009;8(S5):2–24. (In Russ.)].

2. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал 2013;1(прил 1):1–32. [Hereditary connective tissue disorders

in cardiology. Diagnostics and treatment. Russian recommendations (I review). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = Russian Cardiological Journal 2013; 1(Suppl 1):1–32. (In Russ.)].
3. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуаль-

- ность проблемы в клинике внутренних болезней. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011;26(3/2):9–12. [Yakovlev V.M., Nechayeva G.I. Systemic cases of connective tissue dysplasia: actuality of the problem in internal diseases clinic. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk) 2011;26(3/2):9–12. (In Russ.)].
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Manual for physicians. St. Petersburg: Elbi-SPb, 2009. (In Russ.)].
5. Cook J.R., Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the Marfan syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014;802:77–94.
6. Gillis E., Van Laer L., Loeys B.L. Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor- β signaling and vascular smooth muscle cell contractility. *Circ Res* 2013;113(3):327–40.
7. Benke K., Ágg B., Szilveszter B. et al. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J* 2013;20(3):227–34.
8. Franken R., den Hartog A.W., de Waard V. et al. Circulating transforming growth factor- β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2441–6.
9. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):476–85.
10. Faivre L., Collod-Beroud G., Adès L. et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet* 2012;81(5):433–42.
11. Radonic T., de Witte P., Groenink M. et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet* 2011;80(4):346–53.
12. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал 2013;(4):38–44. [Zemtsovskiy E.V., Malev E.G., Reyeva S.V. et al. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders. Results and prospects. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Cardiological Journal* 2013;(4):38–44. (In Russ.)].
13. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. Вестник аритмологии 2010;(59):47–52. [Zemtsovskiy E.V., Malev E.G., Reyeva S.V. et al. On the frequency of cardiac arrhythmias and their variability indicators regarding patients with marfanoid appearance. *Vestnik aritmologii = Arrhythmology Herald* 2010;(59):47–52. (In Russ.)].
14. Давтян К.У., Лобанов М.Ю. Роль наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения. Артериальная гипертензия 2008;14(2 прил 2):5–10. [Davtyan K.U., Lobanov M.Yu. Role of hereditary violations of structure and functions of connective tissues in development of atrial fibrillation paroxysms of patients with ischemic heart disease and effort angina. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2008;14(2 Suppl 2):5–10. (In Russ.)].
15. Парфенова Н.Н., Хасанова С.И., Митрофанова Л.Б. и др. Роль наследственных механизмов в возникновении склеродегенеративных поражений аортального клапана. Российский кардиологический журнал 2013;(1):50–3. [Parfyonova N.N., Khasanova S.I., Mitrofanova L.B. et al. Role of hereditary mechanisms in arising of sclerodegenerative aortic valve lesions. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Cardiological Journal* 2013;(1):50–3. (In Russ.)].
16. Малев Э.Г., Желнинова Т.А., Пулит В.В. и др. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2011;(5):113–8. [Malev E.G., Zhelninova T.A., Pulit V.V. et al. Distribution of the mitral valve prolapse among the population of Russia. *Bulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova = Bulletin of the V.A. Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Center* 2011;(5):113–8. (In Russ.)].
17. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. Российский кардиологический журнал 2010;(1):35–41. [Malev E.G., Reyeva S.V., Timofeyev E.V., Zemtsovskiy E.V. Modern approaches to diagnostics and assessment of distribution of the mitral valve prolapse of young persons. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Cardiological Journal* 2010;(1):35–41. (In Russ.)].
18. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1298–304.
19. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006;118(1):10–24.
20. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77(1):31–7.
21. Morais P., Ferreira O., Magina S. et al. Classic Ehlers-Danlos syndrome: case report and brief review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013;21(2):118–22.
22. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000;27(7):1777–9.
23. Remvig L., Jensen D.V., Ward R.C. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol* 2007;34(4):798–803.
24. Seckin U., Tur B.S., Yilmaz O. et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int* 2005;25(4):260–3.
25. Kwon J.W., Lee W.J., Park S.B. et al. Generalized joint hypermobility in healthy female koreans: prevalence and age-related differences. *Ann Rehabil Med* 2013;37(6):832–8.
26. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA* 1989;262(4):523–8.