

Кучеров В.А.¹, Матвеев С.В.², Яворская М.В.³, Кравцов Ю.А.⁴

Дифференциальная диагностика синдромной и несиндромной форм дисплазии соединительной ткани на основе балльной шкалы оценки

1 - ООО «Санаторий-курорт Краинка», пос. Рождествено, 2 - ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, 3 - ГАУЗ Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, г. Владивосток, 4 - ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Владивосток

Kuchеров V. A., Matveev S. V., Yavorskaya M. V., Kravtsov Yu. A.

Differential diagnostics of syndrome and non-syndrome forms of dst on the basis of the scale of assessment

Резюме

В данном исследовании предложена систематизация симптомов дисплазии соединительной ткани с последующей балльной оценкой, основанной на системности вовлечения соединительной ткани в патологический процесс. Это служит критерием степени тяжести дисплазии и помогает дифференцировать синдромные и несиндромные формы дисплазии соединительной ткани. Выявлены постоянные (2 балла) или периодические (1 балл) признаки дисплазии соединительной ткани у детей и подростков, у пациентов старших возрастных групп, дополнена оценка дисплазии как внешними, так и внутренними признаками со стороны репродуктивной системы. В данной работе предложена следующая система учета признаков ДСТ у детей: в ранних возрастных группах (грудной возраст, ранний возраст, т.е. до 6 лет включительно, когда у ребенка еще не выявляются все синдромы дисплазии по возрасту), предложено использовать балльную количественную оценку только диспластических симптомов. С семилетнего возраста предложено оценивать дисплазию с помощью синдромов. Данная система оценки может быть использована в любой возрастной группе, начиная с периода раннего возраста и заканчивая старшим возрастным периодом. Заявляемый способ диагностики ДСТ у детей и взрослых дает возможность выявить течение данного состояния соединительной ткани на более ранних этапах болезни, назначить корректирующую терапию, и позволит замедлить прогрессирование проявлений дисплазии соединительной ткани в дальнейшем.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, балльная шкала оценки, синдромная форма, несиндромная форма

Summary

A systematization of the symptoms of connective tissue dysplasia with a subsequent scoring is suggested in this study. The evaluation is based on the systemic involvement of connective tissue in the pathological process. This serves as a criterion for the severity of dysplasia and helps differentiate the syndrome and non-syndrome forms of connective tissue dysplasia. Constants (2 points) and periodic (1 point) signs of connective tissue dysplasia in children and adolescents, in patients of older age groups were identified. The assessment of dysplasia by both external and internal signs on the part of the reproductive system is supplemented. In this article, the following system of registration of signs of DST in children is suggested: in early age groups (infancy, early age, ie, up to 6 years, when the child does not yet have all the dysplasia syndromes by age), it was suggested to use a scoring only dysplastic symptoms. Since the age of seven, it has been suggested to evaluate dysplasia with the help of syndromes. This evaluation system can be used in any age group, beginning with the early age and ending with the senior age period. The claimed method of diagnosis of DST in children and adults makes it possible to identify the course of this state of connective tissue at earlier stages of the disease, to prescribe corrective therapy. This will slow the progression of manifestations of connective tissue dysplasia later on.

Key words: connective tissue dysplasia, scoring score scale, syndrome form, non-syndromic form

Введение

Термин, связанный с дисплазией, введен Р. Beighton в 1988 г. Он был признан в Российской Федерации на конференции по дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в г. Омске в 1990 г. С этого времени перед каждым врачом специалистом, занимающимся диагностикой выявления, лечения и профилактики диспластических процессов стоит задача дифференциальной диагностики, связанной с дисплазией соединительной ткани. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» были утверждены и изданы в 2009 г [6]. Затем в 2012 году был произведен пересмотр рекомендаций РКО по наследственным нарушениям соединительной ткани (СТ), где термин ДСТ был предложен как синоним наследственных нарушений СТ [7].

Проектом Российских рекомендаций в сентябре 2014 года предложено следующее определение, касающееся диспластических процессов: наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) являются гетерогенной группой моногенных заболеваний, которые обусловлены генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса или морфологическим нарушением соединительной ткани. Природа этих процессов полигенная, многофакторная, внешние висцеральные проявления объединены в фенотипы на основе общности признаков. Для определения диспластических состояний у пациента является наличие у него внешне определяемых в сумме более четырех-семи аномалий развития, которые относятся к диспластическим признакам. Дифференциальная диагностика диспластических процессов проводится с врожденными пороками развития, которые считаются отклонением от анатомического общепринятого строения в органах, что приводит к разным по степени выраженности нарушениям функций [7].

Наследственные диспластические заболевания, или ранее называемые дифференцированные дисплазии, синдромные ДСТ характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях – верифицированным молекулярным диагнозом, чего нет в недифференцированных, не синдромных формах дисплазии [8].

Большинство выявляемых синдромных дисплазий имеют специфические лабораторные маркеры, а молекулярно-генетические исследования остаются малодоступными. Основными в диагностике диспластических процессов являются клинические проявления [7].

Учитывая появление таких новых синдромов, относящихся к дисплазии соединительной ткани: как синдром гипертензии малого круга кровообращения, синдром синкопальных состояний, синдрома анемии, синдром остеопатий и других, возникла необходимость в дополнениях, которые были определены в Национальных рекомендациях в 2016 г., дав название дисплазии соединительной ткани как гетерогенной группы заболеваний, которые относятся к соединительной ткани полигенной многофакторной природы, и объединены в фенотипы на основе общих внешних и/или висцеральных признаков.

Внешними диспластическими проявлениями названо значительное количество генетически неоднородных моногенных ННСТ, имеющих «мягкие» мутации, протекающих с невыраженной или не диагностированной клинической картиной [8].

Ряд исследователей диспластических процессов разрабатывали диагностику степени тяжести синдрома наследственных дисплазий соединительной ткани (НДСТ). Так, Т. Милковской-Димитровой (1982) разработан способ диагностики степени тяжести синдрома НДСТ, основанный на регистрации у пациентов главных и второстепенных фенотипических признаков, относящихся к диспластическим процессам. К главным признакам синдрома НДСТ, по мнению автора, относят: гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, деформацию грудной клетки и позвоночника, патологию зрения, высокое небо, плоскостопие, выраженную венозную сеть на коже. К второстепенным признакам данного синдрома отнесли: аномалии ушных раковин, аномалии зубов, грыжи в анамнезе, артралгии, привычные подвывихи суставов и др. Легкую степень тяжести синдрома НДСТ выставляют в случае диагностики у пациента двух главных признаков; среднюю - при выявлении трёх-четырёх главных и двух второстепенных; выраженную - при наличии пяти и более главных и трёх-четырёх второстепенных признаков [5].

Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова (2008) в своём исследовании считают, что оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей должна носить комплексный характер и включать комплексное клиническое обследование самого пациента, членов его семьи, инструментальную диагностику органа-мишени и специальные лабораторные методы обследования. При оценке фенотипических признаков, первая степень тяжести диспластических процессов считалась вариантом нормы, при ней сумма баллов не должна превышать двенадцать, умеренная степень составила двадцать три балла, у выраженной степени диагностировалось двадцать четыре балла и более. Полное клиническое и лабораторное обследование при первой степени составило до двадцати баллов, умеренная степень была в диапазоне от двадцати одного до сорока баллов, выраженная степень тяжести диагностировалась в сорок один балл и более [2].

А.М. Мамбетовой с соавт. (2010) проведена оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у детей при различных вариантах аномалий органов мочевой системы. Было установлено у большинства обследуемых детей наличие диспластических проявлений средней и тяжелой степени. Выявлено, что у пациентов с диспластическими процессами средней и тяжелой степени тяжести чаще имели место осложнения в перинатальном периоде, и частые рецидивы вторичного хронического нефрита. Со степенью тяжести диспластических процессов связаны различия в частоте, характере аномалий развития и степени выраженности признаков [4].

Н.Г. Лузгина, В.А. Шкурупий (2012) указали в своём

рекомендованном способе диагностики степени тяжести синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, следующие фенотипические проявления диспластического синдрома: гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, деформации грудной клетки и/или позвоночника, плоскостопие, грыжи в анамнезе, привычные подвывихи суставов. В дополнении авторами были диагностированы симптом запястья, симптом первого пальца руки, повышенная хрупкость сосудов, дефицит массы тела, варикозное расширение вен, в том числе, варикоцеле у мужчин. В результате: при наличии у пациента двух-трёх фенотипических признаков диспластического синдрома можно сделать заключение о легкой степени тяжести течения диспластических процессов. При наличии четырёх-пяти признаков выставлялась средняя степень тяжести. При наличии шести и более признаков диагностировали наличие выраженной степени тяжести диспластического синдрома. Исследователи считают, что данный способ при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани обеспечивает повышение точности диагностики степени тяжести диспластических процессов [10].

Цель исследования: предложить систематизацию симптомов дисплазии соединительной ткани с последующей балльной оценкой, основанной на анатомическом подразделении И.В. Гай-воронского (2013) систем организма человека [1], что является всеохватывающим и характерным для дисплазии соединительной ткани. Именно системность вовлечения соединительной ткани может служить критерием степени тяжести дисплазии и помогает дифференцировать синдромные и несиндромные формы дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы

Объектом данного исследования является эмпирическая группа с дисплазией соединительной ткани всех возрастных групп – по 50 человек в каждой возрастной группе, кроме группы новорожденных пациентов, которых было 45 человек. В контрольную группу включены дети без синдрома дисплазии соединительной ткани по 50 человек в каждой возрастной группе. В основную группу не были включены пациенты с врождёнными пороками развития, только выявленные малые аномалии развития. Признаки ДСТ оценивались в зависимости от их постоянного (2 балла) или периодического характера (1 балл). Если в анатомической системе обнаруживалось более двух постоянных симптомов, то количество баллов в системе повышалось до 3-х. Каждой возрастной группе соответствовала своя сумма (минимальное и максимальное количество баллов). «Большим» признакам, характерным для синдромных ДСТ присваивалось 4 балла [9].

В течение 3-х лет было осмотрено 5040 пациентов, обратившихся на госпитализацию в краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи г. Владивостока. Из них детей с хирургической патологией было 1504, что составило 29,8% от общего числа осмотренных. Из хирургических пациентов имели признаки дисплазии 295 человек (19,7%). Встречаемость

ДСТ среди всех осмотренных пациентов детского и подросткового возраста составила 5,8%. Взрослые пациенты разных возрастных групп с диспластическими проявлениями было всего 73 человека 1,4 %, из них 41 женщина 0,8 % и 32 мужчины 0,6 %.

Проведён сбор анамнеза, с выявлением у родственников в семье признаков ДСТ, сбор анамнеза заболеваний пациентов, объективное обследование пациентов, в которое входило: выявление фенотипических признаков ДСТ, инструментальное и лабораторное обследование.

Все пациенты консультированы специалистами, включая: гинеколога, уролога-андролога, окулиста, ортопеда, нефролога, кардиолога. Из инструментальных методов обследования были проведены: ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ яичников (у девочек), УЗИ яичек (у мальчиков), рентгенография. Оценка полового развития была проведена согласно критериям J. Tanner. В качестве биохимического подтверждения был использован ЦПХ - тест (10 % цетилпиридиний хлорид), определяющий содержание общих гликозаминогликанов в моче.

Для каждого возрастного периода была использована своя сумма баллов, и по результатам данного исследования выявлено, что количество симптомов и баллов нарастает к взрослому возрасту. Для учёта признаков ДСТ было использовано деление организма на анатомические системы (12), в том числе и репродуктивную систему.

Грудной возраст: от 4 недель до 12 месяцев от 7 до 11-ти баллов: выявлены проявления ДСТ от 4 до 7-ти баллов: пупочная грыжа – 1б, дисплазия тазобедренных суставов -1б, воронкообразная грудная клетка – 1б, устаночная кривошея – 1б, синдром срыгивания и рвоты – 1б, гемангиома – 1б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе (в баллах): микропенис -1б, гипоплазия яичек -3б, гипоспадия- 1б, синехии половых губ -1б.

Преддошкольный возраст: от 1 г до 3-х лет: характеризовался проявлениями ДСТ от 8-ми до 13 баллов: грыжа передней брюшной стенки – 1б, хронические запоры – 1б, плосковальгусные стопы – 1б, воронкообразная грудная клетка – 1б, синдром срыгивания и рвоты – 1б, гемангиомы – 1б, выпадение прямой кишки – 1б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе (в баллах): микропенис -1б, гипоплазия яичек - 3б, гипоплазия яичников - 3б, гипоспадия -1б, синехии половых губ - 1б, крипторхизм - 1б.

Дошкольный возраст: от 4-х до 6-ти лет: проявления ДСТ от 9 до 14-ти баллов: хронические запоры – 1б, ночной энурез – 1б, плосковальгусные стопы – 1б, нарушение осанки – 1б, пролапс митрального клапана – 3б, привычные вывихи суставов – 1б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе (в баллах): гипоплазия яичек - 3б, гипоплазия яичников - 3б, фимоз- 1б, анорхизм - 1б, гипермобильность яичек - 1б.

Младший школьный возраст: от 7-ми до 11 лет: проявления ДСТ от 11 до 26 баллов: висцеральный синдром – 2б, гипермобильность суставов - 3б, клапанный синдром – 3б, астенический синдром – 2б, торакодиаф-

рагмальный синдром – 2б, патология органов зрения – 2б, косметический синдром – 2б, бронхолегочный синдром – 2б, синдром патологии стопы – 2б, аритмический синдром – 2б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе (в баллах): фимоз -1б, гипоплазия яичек -3б, гипоплазия яичников -3б.

Старший школьный возраст: от 12-ти до 17-18-ти лет: проявления ДСТ от 12-ти до 33 балла: висцеральный синдром – 2б, гипермобильность суставов – 3б, сосудистый синдром – 2б, клапанный синдром – 3б, астенический синдром – 2б, торакодиафрагмальный синдром – 2б, патология органов зрения – 2б, косметический синдром – 2б, бронхолегочный синдром – 2б, синдром патологии стопы – 2б, аритмический синдром – 2б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе: гипоплазия яичек -3б, гипоплазия яичников - 3б, гипоплазия матки - 1б, варикоцеле -1б, задержка полового развития - 2б, аменорея - 1б, амастия - 1б, ювенильное маточное кровотечение - 1б.

Зрелый возраст (первый период): от 18 до 30-35 лет: проявления ДСТ от 14 до 36 баллов: висцеральный синдром – 2б, гипермобильность суставов – 3б, сосудистый синдром – 2б, клапанный синдром – 3б, астенический синдром – 2б, торакодиафрагмальный синдром – 2б, патология органов зрения – 2б, косметический синдром – 2б, бронхолегочный синдром – 2б, вертеброгенный синдром – 2б, синдром патологии стопы – 2б, аритмический синдром – 2б, нарушения психической сферы – 2б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе: у женщин: гипоплазия матки -1б, гипоплазия яичников- 3б, первичное бесплодие -1б, самопроизвольные аборты -1б, выкидыши -1б, кровотечения в родах -1б; у мужчин: гипоплазия яичек- 3б, микрогенисомия- 1б, эректильная дисфункция -2б.

Зрелый (второй период) возраст: от 35 до 55 лет у женщин и у мужчин от 35 до 60 лет: проявления ДСТ от 14 до 30 баллов: висцеральный синдром – 2б, сосудистый синдром – 2б, клапанный синдром – 3б, астенический синдром – 2б, торакодиафрагмальный синдром – 2б, патология органов зрения – 2б, косметический синдром – 2б, бронхолегочный синдром – 2б, вертеброгенный синдром – 2б, синдром патологии стопы – 2б, нарушения психической сферы – 2б, аритмический синдром – 2б, грыжи передней брюшной стенки - 2б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе (в баллах): у женщин: опущение стенок влагалища – 1б, опущение матки 1-3 ст. -1б, опущение половых органов – 1б; у мужчин: доброкачественная гиперплазия предстательной железы -1б, эректильная дисфункция – 2б.

Пожилой возраст - от 55-60 до 75 лет у женщин и мужчин. Проявления ДСТ от 10-ти до 24-х баллов: висцеральный синдром – 2б, сосудистый синдром – 2б, клапанный синдром – 3б, грыжи передней брюшной стенки - 2б, аритмический синдром – 2б, патология органов зрения – 2б, бронхолегочный синдром – 2б, вертеброгенный синдром – 2б, нарушения психической сферы – 2б. Проявления ДСТ в репродуктивной системе (в баллах): у женщин: выпадение стенок влагалища – 1б, выпадение матки – 1б, склероз половых желёз – 3б; у мужчин: доброкачественная гиперплазия предстательной железы –

1б, эректильная дисфункция – 2б.

Результаты и обсуждение

Наиболее частыми диспластическими признаками было поражение сердечной системы, проявляющееся наличием пролапса митрального клапана, дополнительных хорд, варикоцеле, быстрым образованием гематом при незначительных травмах. Со стороны костно-мышечной системы выявлена гипермобильность суставов, сколиозы, патология стопы, торакодиафрагмальный синдром, врождённые деформации грудной клетки. Со стороны пищеварительной системы частыми критериями ДСТ были: аномалии желчного пузыря, долихосигма, несостоятельность кардии желудка. Со стороны репродуктивной системы у детей и подростков выявляли фимоз, задержку полового созревания, гипоплазию яичек, и яичников, нарушения менструального цикла. У женщин – пролапс гениталей, невынашивание беременности. У мужчин - эректильная дисфункция, андрогенный дефицит.

Среди несиндромных форм у пациентов с ДСТ наиболее часто встречались гипермобильность суставов – 23 (7,8%), марфаноподобный тип - 130 человек (44%), элерсоподобный тип - 102 (34,5%) пациента, неклассифицированный синдром – 26 (8,8%) человек. Синдромных форм было выявлено: Марфана -2 (1%) пациента (два брата), несовершенный остеогенез – 5 (1,7%), Элерс-Данло – 7 (2,4%) пациентов.

Среди взрослых пациентов: было выявлено 2 (2,7%) случая синдромного поражения в виде синдрома Элерс-Данло. Среди несиндромных форм выявлен марфаноподобный фенотип - 10 (13%), элерсоподобный фенотип - 27 (36,9%), доброкачественная гипермобильность суставов - 19 (26,0%), неклассифицированный фенотип – 15 (20,5%) пациентов.

Заключение

Выявлены постоянные (2 балла) или периодические (1 балл) признаки дисплазии соединительной ткани у детей и подростков, у пациентов старших возрастных групп, дополнена оценка дисплазии как внешними, так и внутренними признаками со стороны репродуктивной системы. В данной работе предложена следующая система учета признаков ДСТ у детей: в ранних возрастных группах (период новорожденности, грудной возраст, ранний возраст, т.е. до 6 лет включительно, когда у ребенка еще не выявляются все синдромы дисплазии по возрасту), предложено использовать балльную количественную оценку только диспластических симптомов. С семилетнего возраста предложено оценивать дисплазию согласно анатомическому делению систем организма, используя наличие больших и малых признаков.

Данная система оценки может быть использована в любой возрастной группе, начиная с периода новорожденности и заканчивая старческим возрастом. Заявляемый способ диагностики ДСТ у детей и взрослых дает возможность выявить течение данного состояния соединительной ткани на более ранних этапах болезни, назначить корригирующую терапию, и позволит замедлить прогрессирование проявлений дисплазии соединительной ткани в дальнейшем. ■

В.А. Кучеров, ООО «Санаторий-курорт Краинка», **Матвеев С.В.**, ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, **М.В. Яворская**, ГАУЗ Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, 690090, г. Владивосток, **Ю.А. Кравцов**, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ Владивосток, Автор, ответственный за переписку - В.А. Кучеров, 301411 Тульская обл. Суворовский р-н, пос. Рождествено, e-mail: nashvek@bk.ru.

Литература:

1. Гайворонский И.В., Гайворонский А.И., Ничипорук Г.И. Функциональная анатомия нервной системы: учебное пособие для мед. вузов . И.В. Гайворонский, А.И. Гайворонский, Г.И. Ничипорук. — 8е изд., перераб. и доп. Санкт–Петербург: СпецЛит, 2016; 341
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей Медицинский вестник Северного Кавказа 2008; (10) 2; 15-20.
3. Клеменов А.В. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани . А.В. Клеменов, А.С. Сулов Лечащий врач. 2014; 3:83-86
4. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А. Оценка фенотипических признаков и тяжести дисплазии соединительной ткани у детей с пузырномочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией. XVII Рос. Нац. Конгресс «Человек и лекарство». М., 2010: 431.
5. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А. Шабалова Степень тяжести дисплазии соединительной ткани у детей: связь с характером перинатальной патологии и течением вторичного хронического пиелонефрита 2010; 12-17
6. Милковская-Димитрова Т. Диагностические критерии дисплазии соединительной ткани. .. Педиатрия (София). – 1982; .21: 127-136.
7. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации. Приложение 5 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2009; 8 (6): 24
8. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал (Прил. 1). 2013; (99) 1:32.
9. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани Всероссийское научное общество терапевтов. Медицинский вестник Северного Кавказа, 2016; (11) 1:76
10. Патент РФ RU 2543166 № 2013110988. Способ возрастной диагностики различных форм синдрома дисплазии соединительной ткани . Кравцов Ю.А, Яворская М.В. опубл. 27.02.2015 Бюл. № 6
11. Патент РФ RU № 2455940. Способ диагностики степени тяжести синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Лузгина Н.Г., Шкуруний В.А. публикация патента: 20.07.2012