

3d International Scientific-Practical Conference
on the Humanities and the Natural Science 2015

MEDICINE

Sesorova I.S., Yakovenko N.V., Lazorenko T.V.,
Chemodanov V.V.

EARLY DETECTION OF CONNECTIVE TISSUE FUNCTIONAL DISORDERS

Sesorova I.S., D.Sc. in Biology, assoc. prof., Russia,
Ivanovo State Medical Academy (ISMA)

Yakovenko N.V., D.Sc. in Geography, prof., Russia,
Voronezh State Pedagogical University

Lazorenko T.V., Medicine PhD, assoc. prof., Russia,
Ivanovo State Medical Academy (ISMA)

Chemodanov V.V. D.Sc. in Medicine, chair of dep.,
Russia, Ivanovo State Medical Academy (ISMA)

Abstract

Results of the connective tissue dysplasia (CTD) screening which is carried out among the population of the Ivanovo region are presented in the article. 800 students of the Ivanovo Higher education institutions from 17 to 25 years (mean age of 21+2 years) participated in research. The research objective is to carry out the analysis of CTD signs prevalence among the young population of the Ivanovo region. This analysis is carried out on the basis of the developed technique. Research methods represent an assessment of CTD signs prevalence among the young population of the Ivanovo region according to questioning of students of Higher education institutions of Ivanovo. These profiles were verified by the expert analysis. The expertise was carried out by 3 experts in the field of hereditary disorders of connective tissue. Research showed the expressed disorders of connective tissue functions that points to a high risk of somatic diseases development at 22,58% of respondents. These students need an expert consultation. Heavy disorders of connective tissue functions are found in 16,32% of examinees. These students need obligatory inspection and systematic medical

3d International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science 2015

supervision. Thus, in the Ivanovo region the high frequency of CTD signs occurrence is registered. In this regard it is important to implement educational, diagnostic, preventive and therapeutic programs among the public, teachers and primary care physicians, in the educational institutions, hospitals including specialized, for prevention of internal organs pathologies development tied with disorders of connective tissue. Connective tissue dysplasia screening promotes early diagnosis of diseases that is important, especially at children and teenagers and will allow to carry out early prevention of connective tissue dysfunction.

Keywords: *connective tissue, connective tissue dysplasia.*

1. Введение.

Широкое распространение наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в популяции человека, неуклонный рост и социальная значимость вызвала в последние годы высокий интерес к этой проблеме среди ученых разных специальностей, т.к. ННСТ не только сами по себе приводят к снижению качества жизни человека, но и служат основой развития многих патологических состояний (Zemtsovskiy et al., 2013). ННСТ характеризуются четкой клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях - верифицированной этиологией (De Paere, Devereux, Deitz, et al., 1996). ННСТ в международной классификации болезней (ICD-10) относятся к классу XVII - врожденные аномалии и пороки. В настоящее время описано около 300 ННСТ (ОММ).

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которые не укладываются ни в одно из известных моногенных заболеваний соединительной ткани. В основе ее формирования лежит действие двух факторов: генетической предрасположенности, обусловленной действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов и различных внешних факторов. Тем не менее, ДСТ может стать патогенетической основой развития большого числа соматических заболеваний (Nechaeva, Jakovlev, Konev, et al., 2008). Поэтому раннее выявление ДСТ, особенно у детей и подростков, позволит профилировать дисфункцию соединительной ткани, как лечебными средствами, так и стратегией поведения, а также выбрать оптимальные средства лечения заболеваний, протекающих на фоне ДСТ.

В связи с чем, скрининг ДСТ среди населения позволит не только своевременно обнаружить нарушения функций соединительной ткани, но и индивидуализировать медицинские и педагогические подходы к детям и подросткам,

3d International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science 2015

организовывать им превентивные, а при необходимости лечебно-реабилитационные мероприятия, что предотвратит прогрессирование ДСТ и улучшит качество жизни.

Мы поставили своей задачей апробировать методику проведения скрининга ДСТ и на ее основе оценить распространенность ДСТ среди молодого населения Ивановской области.

1.1. Обзор литературы.

Дисплазия соединительной ткани – гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединённых в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков (Zemtsovskiy et al., 2013). Данные о распространенности ДСТ в популяции человека чрезвычайно неоднозначные - от 13% до 85% (Dedova et al., 2011), что обусловлено разными методологическими подходами и классификациями, используемыми авторами. (Dedova et al., 2011), а также высокой генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом дисплазий. Подобный разброс данных свидетельствует также о том, что истинная популяционная частота ДСТ просто неизвестна. Тем не менее, возросший интерес к данной проблеме во многом обусловлен модифицирующим и, как правило, негативным влиянием ДСТ на течение, прогноз и лечение самых различных заболеваний.

ДСТ характеризуются многообразием клинических проявлений от доброкачественных доклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии, не укладывающейся ни в одно из известных моногенных заболеваний соединительной ткани (Zemtsovskiy et al., 2013).

Внешними проявлениями ДСТ служат стигмы дизэмбриогенеза или малые аномалии развития (МАР), представляющие собой аномальные варианты морфологии отдельных органов и тканей, как правило, не требующие лечения. МАР – это важный диагностический признак, поскольку выявление более трех стигм свидетельствует о высокой вероятности серьезных нарушений морфогенеза в виде врожденных пороков развития, требующих специальной диагностики (Nechaeva et al., 2008).

Диагностическая ценность и клиническая оценка стигм дизэмбриогенеза неоднозначны. Существует несколько подходов к трактовке значимости отдельных стигм и их необходимого количества для верификации диагноза ДСТ. Часть из них могут быть отнесены к варианту нормы, другая являться отклонением от нормы или расценена как клинически

3d International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science 2015

значимый синдром. Чем меньше этих признаков и чем слабее они выражены, тем больше оснований считать их вариантом нормального развития соединительной ткани (Nechaeva et al., 2008).

Основные внешние признаки соединительнотканых заболеваний условно разделены на три группы: костно-скелетные, эктодермальные и мышечные. Накопление фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии по результатам первичной скрининг-диагностики дает право врачам и педагогам заподозрить наличие ННСТ и обратиться к специалисту для проведения синдромологического поиска.

2. Методы исследования.

Нами предложена методика оценки распространенности признаков ДСТ среди населения, которая может быть использована в качестве первичной скрининг-диагностики ДСТ. На основании национальных рекомендаций, согласованных международных критериев диагностики ННСТ (ACC/АНА 2006; Beighton et al., 2008; Zemtsovskiy et al., 2013) и данных оценочной таблицы Т.И. Кадуриной, Л.Н. Абакумовой (Kadurina and Avakumova, 2010) была создана адаптированная анкета (Chemodanov et al., 2013), позволяющая провести первичную количественную оценку признаков ДСТ родителям, педагогам, врачам первичного звена, специально обученным волонтерам.

Распространенность признаков ДСТ среди молодого населения Ивановской области оценивалась по данным анкетирования студентов Вузов г. Иваново. В опросе участвовало 800 человек, средний возраст которых составил 21 ± 2 год. Данные анкет верифицировались экспертным анализом. Экспертизу проводили 3 специалиста в области ННСТ.

3. Результаты и дискуссия.

Проведенное анкетирование показало, что у 61,3% студентов Вузов г. Иванова могут присутствовать до 3-4 признаков и/или 2-3 малых аномалий развития, что соответствует нормальным показателям в популяции человека или легкой степени ДСТ. Шесть-восемь признаков с вовлеченностью 2-3 систем (органов) регистрируется у 22,58% опрошенных, что соответствует выраженным нарушениям соединительной ткани. Все они относятся к группе риска развития соматических заболеваний и (Кадурина, 2009), и нуждаются в медицинском обследовании для предотвращения развития патологий внутренних органов и ранней диагностики заболеваний, связанных с соединительнотканными нарушениями.

3d International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science 2015

Более 8 признаков с вовлеченностью 2-3 систем и более, что соответствует тяжелым нарушениям функции соединительной ткани, обнаружено у 16,32% испытуемых. Эти студенты нуждаются в систематическом медицинском наблюдении, т.к. известно, что между числом внешних фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ существует прямая взаимосвязь. Поэтому наличие определенной совокупности фенотипических проявлений ДСТ требует целенаправленного поиска для выявления возможных нарушений внутренних органов у данного контингента пациентов.

Частота встречаемости разных фенотипических признаков у опрошенных с ДСТ различная. Наиболее часто регистрируются патологии скелета - 47% в группе выраженной и тяжелой степени ДСТ. Наиболее распространенными из них являются: сколиозы (59%), плоскостопие (43,7%), гипермобильность суставов (32,07%), арахнодактилия (29%), Х- и О-образные деформации ног (25%). При этом 73% опрошенных отмечает наличие «хруста» в суставах, а 41% периодически возникающие боли в суставах.

Признаки вовлеченности кожи занимают 33,2% всех случаев проявлений ДСТ. Наиболее часто из них встречаются: наличие многочисленных родинок (больше 20) (55%), гиперэластичности кожи (53%), тонкая и легко ранимая кожа (43%). Также 38% опрошенных указывало на мягкие, слоющиеся ногти, 19% - на маленькие или сросшиеся мочки ушей, 31% - на частые носовые кровотечения; 15% - на наличие когда-либо грыж и опущения органов, 8% - на наличие атрофических стрий.

Изолированные или сочетанные черепно-лицевые аномалии имеют 15,9% опрошенных с ДСТ. Чаще других встречаются аномалии зубочелюстной системы. Так, на нарушения, связанные с формой и размерами зубов, а также их прорезыванием указывают 35% респондентов и 33% указывают на нарушения прикуса в настоящий момент или прошлом. Асимметрия носовой перегородки была зарегистрирована в 18% случаев, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава - в 20%, «готическое» небо - в 8%.

Нарушения, связанные со зрительным аппаратом (миопия, косоглазие, астигматизм, отслойка сетчатки) были выявлены у 4,56% обследуемых с ДСТ. Этот признак имеет слабую корреляцию с «кожными» и «челюстно-лицевыми» признаками, что указывает на их частичную зависимость.

Кроме того мы проанализировали встречаемость признаков ДСТ в разных половых группах. В опросе

3d International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science 2015

участвовало 71,3% женщин и 28,67% мужчин. В группе женщин выраженные нарушения соединительной ткани имеют 28,5%, мужчин – 18,3%. Тяжелые нарушения функции соединительной ткани регистрируются у 16,3% женщин и 15,8% мужчин. Причем у женщин преобладают эктодермальные признаки, а у мужчин – косо-суставные.

Известно, что распространенность фенотипических признаков ДСТ может значительно варьировать в различных этнических группах (Beighton, P., Grahame, R., Bird, H., 1999), поэтому мы оценили встречаемость признаков ДСТ у представителей разных национальностей. Большинство опрошенных были русской национальности (83,4%). Среди прочих: 6,3% - национальности республики Дагестан, 3,8% - азербайджанцы, 1,5% - чеченцы, 1,2% - армяне. Все остальные национальности составили менее 1% от общей численности обследуемых. При этом среди респондентов с выраженными признаками нарушения функции соединительной ткани больше всех было русских - 26%, на втором месте выходцы из республик Дагестана (22,7%), далее следуют азербайджанцы (14,76%) и армяне (9%). Причем у опрошенных русской национальности преобладают эктодермальные признаки ДСТ, а гипермобильность суставов выявляется в 2 раза реже, чем у азербайджанцев и представителей республики Дагестан, соответственно, в 1,7 и 1,6 раз.

4. Заключение.

Таким образом, высокая частота встречаемости признаков ДСТ свидетельствует о системности поражения, что связано с присутствием соединительной ткани во всех тканях и органах и накоплением мутаций генов биогенеза соединительной ткани в популяции человека. К сожалению, на сегодняшний день ДСТ представляется специалистами в виде узкой органоспецифической проблемы. Например: в кардиологии ДСТ чаще рассматривается с позиции пролапса клапанов сердца; в ортопедии — плоскостопия и сколиозов; в хирургии — грыж, в урологии — нефроптозов; в косметологии — келоидных рубцов; в стоматологии — аномалий прикуса и раннего кариеса и т.д. Подобная практика не ориентирует на целенаправленный поиск системных проявлений ДСТ, выходящих за рамки узкой специальности. Между тем, целостный подход к трактовке разнообразных проявлений дисплазии важен не только для координации усилий отдельных специалистов, но и для ранней диагностики ДСТ, а также создания системы профилактических мероприятий среди лиц, имеющих высокий риск развития заболевания. В связи с чем,

3d International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science 2015

важно внедрение просветительских, диагностических, профилактических и терапевтических программ среди населения, педагогов и врачей первичного звена, в образовательных учреждениях, стационарах, в том числе специализированных.

Предложенный нами методический подход скрининга ДСТ позволит провести раннюю первичную диагностику заболевания среди населения, что важно, особенно у детей и подростков, и даст возможность профилактики дисфункции соединительной ткани.

Примером комплексного решения проблемы ДСТ в Ивановской области стала школа диспластолога, созданная на базе Ивановской медицинской академии. В ней слушатели получают необходимую информацию по данной проблеме: о рисках развития ДСТ и многочисленных заболеваний различных органов и систем, развивающихся на фоне дисплазии; о факторах, которые могут послужить неблагоприятным фоном развития ДСТ; о методах профилактики развития заболевания. Кроме того, долгосрочному решению проблемы распространенности ДСТ может способствовать профилактика наследственных дефектов путем медико-генетического консультирования наследственно отягощенных семей, имеющих высокий риск развития ННСТ.

5. Выводы:

1. Полученные нами в ходе проведения скрининга результаты сопоставимы с данными, приведенными в литературе (Dedova, Dozenko, Boev, et al., 2011; Szalewska, Lupa, Rochróń, et al., 2014). Поэтому, предложенная нами методика тестирования с использованием адаптированной анкеты учета внешних фенотипических признаков адекватна и может успешно использоваться в скрининге ДСТ, а также для получения предварительной оценки состояния ребенка не только специалистами, но и родителями или педагогами.

2. Выявлены половые особенности встречаемости фенотипических признаков ДСТ: выраженные нарушения соединительной ткани имеют 1,5 раз больше женщины, при этом у них преобладают эктодермальные признаки; у мужчин – косо-суставные. Достоверных различий между частотой встречаемости тяжелых нарушений функции соединительной ткани у женщин и мужчин не выявлено.

3. Выявлены национальные особенности встречаемости фенотипических признаков ДСТ: выраженные нарушения соединительной ткани у русских выше, чем в других группах, с превалированием эктодермальных признаков; азербайджанцы в

3d International Scientific-Practical Conference on the Humanities and the Natural Science 2015

1,8 раз и армяне в 2,9 раз имеют меньше фенотипических признаков ДСТ, чем русские с превалированием костно-суставных, в частности гипермобильности суставов.

4. Высокая частота встречаемости признаков ДСТ свидетельствует о накоплении мутаций генов биогенеза соединительной ткани в популяции человека и необходимости проведения ранней диагностики ДСТ с последующей дифференциальной диагностикой и дальнейшей организацией профилактических мероприятий дисфункции соединительной ткани.

References:

- [1] ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 48 (3), 141–148.
- [2] Beighton, P., De Paepe, A., Danks, D. (1988). *Et al International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *Am. J. of Medical Gen.*, 29, 581-594.
- [3] Beighton, P., Grahame, R., Bird, H. (1999). *Hypermobility of Joints*. London: Springer-Verlag.
- [4] Chemodanov, V.V., Sesorova, I.S., Shnitkova E.V. et al. (2015). Surveys people for the detection of connective tissue displaia., *Modern problems of science and education*. [Online] Available: <http://www.science-education.ru/122-18829> (29.04.2015).
- [5] De Paepe, A., Devereux, R.B., Deitz, H.C. (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome, *Am. J. Med. Gen.*, 62, 417–426.
- [6] Dedova, V.O., Dozenko, N.J., Boev, C.C. et al. (2011). The prevalence of connective tissue dysplasia (review). *Health and education in Siberia*. [Online] Available: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478 (22.02.2011).
- [7] Kadurina, T.I., Avakumova, L.N. (2010). Algorithm for the diagnosis of connective tissue dysplasia in children In T.I. Kadurina, A.N. Cemjehkina (Eds.), *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and perspectives*. (pp. 32–39). Tver, Saint Petersburg: OOO RG «PRE100».
- [8] Nechaeva, G. I., Jakovlev, V., M., Konev, V.P. et al. (2008). *Connective tissue dysplasia: the main clinical syndromes*,

**3d International Scientific-Practical Conference
on the Humanities and the Natural Science 2015**

- the wording of the diagnosis, treatment. // *Lechaschi Vrach Journal*, 2, 22–28.
- [9] OMIM – On-line Mendelian Inheritance in Man, (NCBI). Available: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).
- [10] Szalewska, M., Lupa, M., Pochroń N. et al. (2014). Prevalence of joint hypermobility syndrome amongst dental students of the Medical University of Lublin Pol. *J. Public Health*, 124, 2.
- [11] Zemtsovskiy, E.V., Malev, E.G., Reeva, S.V. (2013). Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian Journal of Cardiology*, 4 (102), 38-44.
- [12] Yakovenko N.V., Sesorova I.S., Lazorenko T.V. (2015). Ecological and social wellbeing of the population and connective tissue dysplasia (screening diagnostics by a questioning method) // *Problems of regional ecology*, 4, 54-59.

Поддержано грантом ГРНФ № 15-16-37001