

Российское кардиологическое общество

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В КАРДИОЛОГИИ.
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**Российские рекомендации
(I пересмотр)**

Разработаны комитетом экспертов
Российского кардиологического общества

Секция «Дисплазии соединительной ткани сердца»

Москва 2012

Глубокоуважаемые коллеги!

Со времени принятия первых национальных рекомендаций по проблеме наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) прошло три года. Вышедшие в свет в 2009 году рекомендации позволили существенно сблизить подходы к диагностике ННСТ, принятые международным медицинским сообществом, с подходами, сложившимися в России. Согласно последним, до недавнего времени термин дисплазия соединительной ткани (ДСТ) не только полностью заменял понятие ННСТ, но и включал в себя все случаи выявления каких-либо признаков дизэмбриогенеза, которые обозначались как недифференцированные ДСТ. Столь широкая трактовка понятия ДСТ приводила к гипердиагностике ННСТ, создавала предпосылки для необоснованного назначения медикаментозного лечения и затрудняла проведение адресных мер профилактики и лечения различных по своей генетической природе заболеваний. Принятые комитетом экспертов рекомендации способствовали устранению этих недостатков.

Следует признать, что подходы, разработанные Комитетом экспертов, пока используются в практической работе крайне недостаточно. Актуальной остается проблема, четко сформулированная экспертами Европейского общества кардиологов и заключающаяся в том, что *«те, для кого создаются руковод-*

ства, часто не знают об их существовании или не пользуются ими на практике» (Vahanian A. et al., 2007). Однако жизнь не стоит на месте и сегодня уже накоплен определенный опыт практического применения алгоритмов диагностики диспластических синдромов и фенотипов. Кроме того, вышли в свет ревизованные Гентские критерии (Loeys B.L. et al., 2010), в которых сформулированы новые подходы к диагностике синдрома Марфана и большой группы ННСТ близких к нему по генетической природе и фенотипическим проявлениям.

В первых Российских рекомендациях были предложены общие подходы к диагностике различных ННСТ. Первый пересмотр рекомендаций, выходящих под эгидой Российского кардиологического общества, уделяет особое внимание кардиологическим аспектам этой проблемы. Этот документ еще больше сближает подходы к диагностике ННСТ, принятые во всем мире, с теми, которые могут быть реализованы в нашей стране.

Позвольте выразить убеждение в том, что новая редакция рекомендаций поможет практическому врачу разобраться в этой сложной проблеме.

*Президент Российского кардиологического общества,
академик РАМН, профессор Е. В. Шляхто*

Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций

Председатель: профессор Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург).

Члены рабочей группы по подготовке текста Рекомендаций

к. м. н., в. н. с. Малев Э. Г., к. м. н., с. н. с. Березовская Г. А., к. м. н., доцент Парфенова Н. Н., к. м. н., доцент Реева С. В., к. м. н., с. н. с. Лунева Е. Б., к. м. н., доцент Беляева Е. Л., к. м. н., доцент Лобанов М. Ю., к. м. н., доцент Красавина Д. А.

Состав комитета экспертов РКО по разработке Рекомендаций

профессор Аникин В. В. (Тверь), доцент Арсентьев В. Г. (Санкт-Петербург), профессор Арутюнов Г. П. (Москва), профессор Белан Ю. Б. (Омск), профессор Викторова И. А. (Омск), профессор Галявич А. С. (Казань), профессор Гендлин Г. Е. (Москва), профессор Гладких Н. Н. (Ставрополь), профессор Верещагина Г. Н. (Новосибирск), профессор Горбунова В. Н. (Санкт-Петербург), профессор Глотов А. В. (Омск), профессор Гнусаев С. Ф. (Тверь), профессор Громова О. А. (Иваново), профессор Домницкая Т. М. (Москва), профессор Евсевьева М. Е. (Ставрополь), профессор Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург), профессор Кадурин Т. И. (Санкт-Петербург), академик РАМН, профессор Карпов Р. С. (Томск), профессор Клеменов А. В. (Н.-Новгород), профессор Коненков В. И. (Новосибирск), профессор Куликов А. М. (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, профессор Маколкин В. И. (Москва), академик РАМН, профессор Мартынов А. И. (Москва), профессор Медведев В. П. (Санкт-Петербург), профессор Нестеренко З. В. (Украина, Луганск), профессор Нечаева Г. И. (Омск), академик РАМН, профессор Оганов Р. Г. (Москва), профессор Перекальская М. А. (Новосибирск), профессор Рудой А. С. (Беларусь, Минск), академик РАМН, профессор Сторожаков Г. И. (Москва), профессор Трисветова Е. Л. (Беларусь, Минск), профессор Чернышова Т. Е. (Ижевск), профессор Шабалов Н. П. (Санкт-Петербург), профессор Ягода А. В. (Ставрополь), профессор Яковлев В. М. (Ставрополь).

Содержание

Введение	5
1. Определение понятий и причины развития наследственных нарушений соединительной ткани	5
2. Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани	6
2.1. Общие принципы диагностики	6
2.2. Внешние и висцеральные признаки ННСТ и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции органов и систем	9
2.2.1. Костные	9
2.2.2. Кожные	9
2.2.3. Мышечные	9
2.2.4. Суставные	9
2.2.5. Глазные	9
2.2.6. Сердечно-сосудистая система	9
2.2.7. Бронхолегочная система	9
2.2.8. Органы брюшной полости, малого таза и почек	10
2.3. Малые аномалии развития	10
3. ННСТ, имеющие согласованные рекомендации по диагностике	10
3.1. Синдром Марфана	10
3.2. MASS-фенотип	14
3.3. Первичный пролапс митрального клапана	14

3.3.1. Эхокардиографическая диагностика	14
3.3.2. Классификация и терминология	15
3.3.3. Распространенность ПМК	15
3.3.4. Особенности течения и стратификация риска при пролапсе митрального клапана	15
3.4. Синдром Элерса – Данло	16
3.5. Несовершенный остеогенез	16
3.6. Синдром гипермобильности суставов	18
4. Диспластические фенотипы	18
4.1. Алгоритмы диагностики диспластических фенотипов	20
4.1.1. MASS-подобный фенотип	20
4.1.2. Марфаноидная внешность	20
4.1.3. Элерсоподобный фенотип	21
4.1.4. Доброкачественная гипермобильность суставов	21
4.1.5. Неклассифицируемый фенотип	21
4.1.6. Повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация	21
4.2. Дифференциальная диагностика диспластических фенотипов	21
4.3. Возрастные аспекты диагностики ННСТ	22
4.4. Вегетативная дисфункция и нарушения ритма при ННСТ	22
4.5. ННСТ и МКБ X. Примеры диагнозов	23
5. Тактика ведения и лечение пациентов с ННСТ	24
5.1. Общие подходы к лечению ННСТ	24
5.2. Расслоение и разрыв аорты при синдроме Марфана	24
5.2.1. Тактика ведения, профилактика и лечение	25
5.3. Первичный пролапс митрального клапана	25
5.3.1. Особенности ведения пациентов с первичным ПМК	25
5.3.2. Лечение	26
5.4. Синдром Элерса – Данло, синдром гипермобильности суставов	26
5.5. Аритмии и внезапная смерть при ННСТ	26
Заключение	27
Литература	27
Приложение 1	29
Приложение 2	32

Список сокращений и условных обозначений

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

МАС – малые аномалии сердца

МК – митральный клапан

МРТ – магнитно-резонансная томография

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

ПМК – пролапс митрального клапана

СГМС – синдром гипермобильности суставов

СТ – соединительная ткань

СЭД – синдром Элерса – Данло

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

MASS-фенотип – акроним: Mitral valve, Myopia, Aorta, Skeleton, Skin

TGFBR – рецепторы трансформирующего фактора роста β

TGF- β – трансформирующий фактор роста β

Введение

Социальная значимость кардиологических аспектов проблемы наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) чрезвычайно высока. Созданная в 2006 году секция Российского кардиологического общества «Дисплазии соединительной ткани сердца» сумела сформировать группу экспертов и подготовить первые Российские рекомендации по диагностике ННСТ, которые были приняты на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2009 году. За прошедшие три года накоплен определенный опыт практического применения описанных в рекомендациях алгоритмов, вышел в свет пересмотр Гентских критериев диагностики синдрома Марфана и ряда родственных ему наследуемых синдромов, появились новые данные о роли мутаций генов морфогенетических белков и их рецепторов в развитии ННСТ. Накоплены данные о роли диспластических фенотипов в развитии кардиальной патологии, возникла необходимость уточнения терминов и дефиниций.

Все сказанное послужило основанием для создания инициативной группы по подготовке новой редакции национальных рекомендаций. Проект новых рекомендаций был разослан экспертам по вопросам ННСТ. В дальнейшем рабочая группа с учетом замечаний и предложений подготовила документ для утверждения на Российском национальном конгрессе кардиологов.

Основными документами при подготовке рекомендаций послужили:

1. Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани (Beighton P. et al., 1988);
2. Международные рекомендации диагностики синдрома Марфана – Гентские критерии (Ghent criteria, De Paere A. et al., 1996, Loeys B. et al., 2010);
3. Международные рекомендации диагностики синдрома Элерса – Данло – Вильфраншские критерии (Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998);
4. Международные рекомендации диагностики синдрома гипермобильности суставов (СГМС) – Брайтонские критерии, 1998 с последующей их ревизией R. Graham (2000);
5. Руководство по ведению пациентов с клапанными болезнями сердца (Bonow R. O. et al., 2006);
6. Аналитический обзор «Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце» (Земцовский Э. В., 2007).

Настоящие рекомендации не ставят целью изложение всех аспектов одной из сложнейших проблем современной медицины, какой является проблема наследственных нарушений соединительной ткани. Здесь отсутствуют данные о десятках синдромов, которыми занимаются врачи самых разных специальностей – от ортопедов и хирургов до гематологов и стоматологов. Ревизия национальных рекомендаций призвана

помочь врачу разобраться в проблеме ННСТ, унифицировать подходы к диагностике наиболее распространенных наследуемых синдромов и диспластических фенотипов, сделать сопоставимыми результаты, получаемые различными исследователями.

1. Определение понятий и причины развития наследственных нарушений соединительной ткани

Чрезвычайно важным условием для проведения координированных исследований по проблеме ННСТ является согласование понятийного аппарата, используемого в процессе диагностики патологии. Следует использовать следующие термины и дефиниции.

Наследственные нарушения соединительной ткани – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или ферментов их биосинтеза, а также генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани.

Термин «**дисплазия соединительной ткани**» (ДСТ) может быть использован как синоним наследственных нарушений соединительной ткани. Однако термины ННСТ и ДСТ не должны использоваться в качестве диагноза, поскольку врачу следует стремиться диагностировать определенный синдром, и лишь в случае недостаточного набора определенных признаков выносить решение о неклассифицируемом наследственном синдроме или фенотипе.

Малые аномалии развития (МАР) – наследственные и/или врожденные анатомические отклонения развития органов от нормального анатомического строения, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детей, способные при определенных условиях стать причиной нарушений их функции.

Порок развития – возникающее в процессе внутриутробного или послеродового развития стойкое отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

В основе развития ННСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Сегодня известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенасцин и мн. др.), генов рецепторов ростовых факторов, в частности, трансформирующего фактора роста – β ($TGF-\beta$) (*transforming growth factor- β*), и матриксных металлопротеиназ.

Мутации этих генов приводят к развитию множества ННСТ, количество которых сегодня превысило 250 (Кадурина Т. И., Горбунова В. Н., 2009). Речь идет о синдромах Марфана, Элерса – Данло, несовершенном

остеогенезе и мн. др. В их основе лежат известные моногенные дефекты белков экстрацеллюлярного матрикса, наследуемые преимущественно по аутосомно-доминантному и реже по аутосомно-рецессивному типам.

Повсеместное присутствие соединительной ткани делает понятным разнообразие проявлений, связанных с ее дефектами, и повышенный интерес к этой проблеме специалистов, работающих в самых разных областях медицины. Многие ННСТ зарегистрированы в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Национального центра по вопросам биотехнологической информации (web-страница: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Диагностика большинства наследуемых синдромов сопряжена с трудностями, которые возникают из-за сходства их симптомов и клинических проявлений (overlap connective tissue disorder). К примеру, признаки гипермобильности суставов являются общими для таких различных классифицируемых наследуемых заболеваний как синдром Марфана, синдром Элерса – Данло и несовершенный остеогенез (Malfait F. et al., 2006). Также пролапс митрального клапана (ПМК) может встречаться при многих наследуемых синдромах, но еще чаще является самостоятельным заболеванием.

Следует отметить, что количество нарушений соединительной ткани, группирующихся в сходные по внешним и/или висцеральным признакам фенотипы, чрезвычайно велико, а идентификация таких нарушений сталкивается с трудностями из-за необходимости проведения весьма сложных и дорогостоящих молекулярно-генетических исследований.

Для диагностики наиболее изученных ННСТ используются согласованные критерии, ознакомить с которыми широкий круг медицинской общественности России – одна из задач настоящих рекомендаций. Другой задачей является систематизация признаков (маркеров), лежащих в основе диагностики любых ННСТ, и приведение принятых в России алгоритмов диагностики отдельных синдромов и фенотипов в соответствие с общепринятыми в мировой медицинской практике.

Поскольку детальное изучение всех признаков ННСТ чрезвычайно трудоемко, а использование их полного списка непригодно для практического применения, приоритет отдан тем из них, которые имеют наибольшую диагностическую значимость и используются в опубликованных рекомендациях по диагностике наиболее изученных ННСТ.

2. Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

2.1. Общие принципы диагностики

Общие подходы к диагностике ННСТ должны быть основаны на комплексном анализе результатов

клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований.

Клиническое обследование должно включать в себя уточнение жалоб пациента, сбор наследственного и семейного анамнеза, антропометрию, анализ родословной, фенотипическое и физикальное обследование. Чрезвычайно важной частью комплексного исследования пациента является обследование семьи, позволяющее подтвердить наследственную природу выявленной патологии.

Лабораторная диагностика. Перечень лабораторных показателей, изменение которых удается выявить при ННСТ, чрезвычайно широк, однако большинство из них не является специфичными для того или иного синдрома, а лишь характеризуют состояние отдельных видов соединительнотканых структур (собственно соединительной, хрящевой и костной ткани, а также крови и лимфы).

Показатели состояния основного вещества соединительной ткани

1. Гликозаминогликаны являются компонентом основного вещества соединительной ткани. Они обеспечивают межклеточные и межмолекулярные связи, участвуют в формировании различных элементов и свойств соединительной ткани.

Определение общих гликозаминогликанов в крови даёт достаточно полное представление о тканевом метаболизме этих соединений. При различных вариантах ННСТ отмечено усиление выделения гликозаминогликанов с мочой и повышение содержания их в крови, преимущественно за счёт сульфатированных. При этом не следует забывать, что определение гликозаминогликанов в моче должно производиться с учётом функции почек.

Наиболее информативным методом определения гликозаминогликанов является тонкослойная хроматография, позволяющая определить отдельные классы данных соединений.

2. Фибронектин – гликопротеин, существующий в плазменной и тканевой фракциях. Обеспечивает межклеточные и межмолекулярные связи, способствует миграции и пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток, участвует в регуляции свободно-радикальных процессов и входит в состав первичного матрикса после повреждения.

Отмечено снижение содержания фибронектина в крови при синдроме Элерса – Данло.

Метод исследования: иммуноферментный анализ.

3. Фибриллин относится к гликопротеинам; входит в состав микрофибрилл, формирующих основу эластина; находится в хрусталике, периосте, аорте. Мажорная мутация гена *FBNI* при синдроме Марфана приводит к аминокислотной замене пролина на аргинин в молекуле фибриллина.

Показатели состояния коллагена

1. Нарушение образования и сборки коллагена имеет место при многих ННСТ. Так, уменьшение количества коллагена I типа выявляется при несовершенном остеогенезе. **При синдроме Марфана наблюдается повышенный синтез коллагена III типа и уменьшение продукции коллагена I типа, нарушающие их нормальное соотношение (в норме отношение I тип/III тип равно 6/4, а при синдроме Марфана – 3/7).**

При синдроме Элерса – Данло V типа уменьшается количество поперечных швов коллагена, а нарушение структуры концевых участков коллагена выявляется при синдроме Элерса – Данло IV типа. При некоторых типах этого синдрома выявляется уменьшение количества гидроксипролина, недостаточность лизилгидроксилазы, а также снижение активности N-терминальной пептидазы проколлагена I типа. Для оценки состояния коллагена в клинической практике используется иммуногистохимический метод, основанный на типировании коллагена с помощью иммунофлюоресцентных антител к коллагенам различных типов. Кроме того, для оценки метаболизма коллагена используются биохимические методы, включающие определение белковосвязанного и свободного гидроксипролина в крови и моче, концевых про- и телопептидов, галактозилоксилизина, пиридинолина и дезоксипиридинолина.

2. Гидроксипролин. Определение в крови и моче гидроксипролина – основного маркера коллагена по методу J. Bergman и R. Loxley (1969) в модификациях Е. И. Дайхина с соавт. (1983) и П. Н. Шараева (1990) даёт представление об интенсивности обмена коллагена в целом и ограничено в использовании, так как данный показатель не имеет типовой специфичности и зависит от коллагена, содержащегося в пище, а также от функционального состояния почек.

3. Маркеры биосинтеза коллагена I типа – карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа, используются в качестве показателя остеогенеза и могут использоваться для его оценки при синдромах Марфана, Элерса – Данло и несовершенном остеогенезе. Количество данных пропептидов прямо пропорционально количеству откладываемого в кости коллагена. Их содержание в крови не зависит от состояния клубочковой фильтрации, так как молекулярная масса данных соединений составляет 100 КДа и они не фильтруются почками.

– оба пропептида метаболизируются в печени;

– методы определения в крови: радиоиммунный и иммуноферментный анализ;

– возможна также оценка активности N-терминальной пептидазы проколлагена I типа.

4. Маркеры деградации коллагена I типа.

4.1. Телопептиды коллагена I типа: С-телопептиды (карбокситерминальные телопептиды коллагена I типа) и N-телопептиды (аминотерминальные

телопептиды коллагена I типа) – показатели резорбции кости при синдромах Марфана, Элерса – Данло и несовершенном остеогенезе.

Уровень С-телопептидов повышается при остеопорозе; для определения в крови применяют радиоиммунологический метод с использованием поликлональных антител и Serum CrossLaps тест (иммуноферментный анализ – ИФА), а в моче – Urine Beta CrossLaps тест (ИФА).

N-телопептиды являются предикторами переломов костей при ряде наследуемых синдромов; в сыровотке крови или моче определяют с помощью ИФА.

4.2. Галактозилоксилизин – показатель резорбции кости. Может использоваться для её выявления при синдромах Марфана, Элерса – Данло и несовершенном остеогенезе. Он весьма специфичен для коллагена I типа, является более чувствительным маркером разрушения кости, чем гидроксипролин, не метаболизируется в печени и практически в неизменном виде экскретируется с мочой.

Для определения галактозилоксилизина используется высокоразрешающая жидкостная хроматография с последующим флюоресцентным анализом.

Дефицит лизил-4-гидроксилазы 1, участвующей в гидроксировании лизина приводит к развитию гиперэластоза у пациентов с синдромом Элерса – Данло.

4.3. Поперечные соединения («сшивки» – cross-links) коллагенов I, II, III и IX типов: пиридинолин и дезоксипиридинолин – показатели резорбции кости, которая может иметь место при синдромах Марфана, Элерса – Данло и несовершенном остеогенезе.

5. Регуляторы обмена коллагена.

Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

– дисбаланс может быть использован для оценки ремоделирования соединительнотканых структур при ряде наследуемых синдромов;

– определяется с помощью ИФА.

1. Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) существует в нескольких изоформах: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4.

Различий в функциональной активности TGF- β 1 и TGF- β 2 не выявлено.

К числу основных эффектов относится накопление белков внеклеточного матрикса (коллагена и эластина), с которым связывают анаболическое действие данного фактора, а также регуляция иммунного ответа и стимуляция ангиогенеза.

При ряде синдромов (IV типе синдрома Элерса – Данло, синдроме Марфана и Луиса – Дитца), которые сопровождаются развитием аневризмы аорты, обнаружено наличие полиморфизмов генов рецепторов TGFBR1 и TGFBR2. В результате этого TGF- β , действующий через

альтернативные пути, оказывает эффекты, противоположные классическим, то есть индуцирует апоптоз гладких мышечных клеток, способствует трансформации фибробластов в миофибробласты, повышению активности матриксных металлопротеиназ и деградации экстрацеллюлярного матрикса (Jeffrey A. J. et al., 2009).

Определяется с помощью иммуноферментного анализа.

2. Тенасцин X относится к группе морфогенетических белков и является регулятором активности матриксных металлопротеиназ.

- принимает участие в синтезе коллагена;

- его дефицит ведет к развитию гипермобильного типа синдрома Элерса – Данло;

- определяется с помощью ИФА (однако отсутствие однозначных результатов препятствует внедрению данного показателя в широкую практику).

3. Аскорбиновая кислота. Её дефицит приводит к нарушению созревания коллагена, биосинтеза хондроитин-сульфатов. Дефицит аскорбиновой кислоты выявляется при различных наследуемых синдромах.

Метод определения – жидкостная хроматография в сочетании с электрохимическим детектированием.

4. Макро и микроэлементы: кальций, фосфор, магний, железо, медь, сера, кобальт, селен, цинк, марганец, фтор, ванадий, кремний и бор:

- влияют на активность ферментов и механические свойства соединительной ткани;

- о запасах микроэлементов в организме судят по их содержанию в биологических жидкостях (крови и моче) и дериватах кожи.

Маркеры формирования кости и скорости её ремоделирования

1. Остеокальцин:

- зависит от возраста, дефицита витаминов К и D, фаз менструального цикла, времени года, употребления алкоголя;

- в сыворотке крови определяется радиоиммунным и иммуноферментным методом.

2. Костная щелочная фосфатаза: её синтез возрастает в процессе дифференциации остеобластов в условиях ускоренного формирования кости.

3. Содержание в крови кальция, фосфора, а также кальций-регулирующих гормонов (паратгормон, соматотропный гормон и пролактин) и витамина D3 (25-ОН-витамин D)

4. Пентосидин и гомоцистеин в крови и моче: оба соединения позволяют оценить риск переломов костей независимо от минерального обмена и плотности.

При многих наследуемых синдромах удается выявить также нарушения энергетического обмена, нарушения в системе гемостаза, однако описание лабораторных методов их диагностики не входит

в задачи настоящих рекомендаций. В заключение еще раз следует подчеркнуть, что все перечисленные лабораторные методы лишь характеризуют особенности метаболизма соединительной ткани и не являются патогномичными для отдельных синдромов ННСТ. Распознавание того или иного наследуемого синдрома требует применения молекулярно-генетических и ферментных методов исследования.

Среди **инструментальных методов** исследования наиболее важным является эхокардиография (ЭхоКГ), выполнение которой обязательно при подозрении на ННСТ, поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти таких пациентов. Не менее важным является ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, позволяющее выявить патозы внутренних органов, малые аномалии развития желчного пузыря, селезенки и почек. Лучевые методы диагностики: рентгенография тазобедренных суставов, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография позвоночника, а также аорты, при упоминании о ее расширении должны входить в обязательный комплекс инструментального обследования пациентов с подозрением на синдром Марфана.

Подчеркнем, что современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования, равно как и высокотехнологичные инструментальные методы, в большинстве случаев малодоступны практическому врачу. В силу сказанного, первостепенную роль приобретает **фенотипическое** обследование пациента.

Определенные сочетания внешних признаков позволяют с высокой вероятностью предположить тот или иной наследственный синдром или фенотип. Следует отметить, что наименьшей диагностической чувствительностью среди внешних признаков ННСТ обладают признаки гипермобильности суставов. Последние часто выявляются при наследственных синдромах и диспластических фенотипах.

Именно, исходя из результатов фенотипического, клинического и семейного обследования, следует направлять пациента на консультацию к специалистам, выполнять инструментальные исследования, а также молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое или иные специальные исследования, позволяющие уточнить диагноз.

2.2. Внешние и висцеральные признаки ННСТ и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции органов и систем

Все проявления ННСТ следует разделять на группы в зависимости от того, какие органы и системы оказываются вовлеченными в патологический процесс.

Ниже приведен перечень основных внешних и висцеральных признаков, характеризующих изменения различных органов и систем при ННСТ.

2.2.1. Костные:

1. Килевидная деформация грудной клетки
2. Воронкообразная деформация грудной клетки
3. Долихостеномелия (диагностируется при изменении длины сегментов туловища)
4. Арахнодактилия*
5. Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез
6. Кифоз и/или кифосколиоз
7. Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее
8. Протрузия вертлюжной впадины любой степени
9. Высокое «арковидное» небо
10. Деформации черепа (лицевые дизморфии):
– долихоцефалия*;
– энтофтальм;
– антимонголоидный разрез глаз;
– гипоплазия скуловых костей;
– ретрогнатия*.
11. Нарушение роста и скученность зубов
12. Прямая спина
13. Ломкость костей.

2.2.2. Кожные:

1. Повышенная (более 3 см) растяжимость кожи
2. Атрофические стрии (не вызванные ожирением или беременностью)
3. Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос разной длины
4. Тонкая, легко ранимая кожа
5. Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги
6. Келлоидные рубцы
7. Моллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен.

2.2.3. Мышечные:

1. Мышечная гипотония и/или гипотрофия
2. Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи

2.2.4. Суставные:

1. Гипермобильность суставов (по P. Beighton) (см. табл. 5)
2. Вальгусная деформация стопы
3. Плоскостопие продольное и/или поперечное
4. Спондилез
5. Вывихи, подвывихи более чем в одном суставе или повторяющиеся, но в одном суставе.

2.2.5. Глазные:

1. Подвывих хрусталика
2. Миопия (3 диоптрии и более)

3. Голубые склеры
4. Аномально плоская роговица (по данным кератометрии)
5. Увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ)
6. Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз
7. Эпикантус.

2.2.6. Сердечно-сосудистая система:

1. Расширение восходящего отдела аорты (см. приложение 1)
2. Пролапс митрального клапана
3. Малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, асимметрия трехстворчатого аортального клапана, диагональные, поперечные и множественные ложные хорды и множественные аномальные трабекулы левого желудочка
4. Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины в возрасте до 40 лет
5. Кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет
6. Расширение либо расслоение грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
7. Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте
8. Варикоцеле
9. Легкое образование гематом при незначительных травмах.

2.2.7. Бронхолегочная система:

1. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)
2. Трахеобронхомаляция и трахеобронхомаляция
3. Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически
4. Спонтанный пневмоторакс.

2.2.8. Органы брюшной полости, малого таза и почек:

1. Птозы органов брюшной полости и почек
2. Диафрагмальная грыжа
3. Несостоятельность кардии желудка
4. Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника
5. Аномалии желчного пузыря
6. Долихосигма
7. Недостаточность баугиниевой заслонки
8. Пролапс гениталий у женщин
9. Удвоение чашечно-лоханочного аппарата.

Важно помнить, что **практически все перечисленные внешние и висцеральные признаки могут выступать как самостоятельный изолированный дефект соединительной ткани, либо как проявление плейотропного эффекта мутантного гена** (фенотипический континуум) (Земцовский Э. В., 2011).

Помимо изменений структуры и функции, перечисленных органов и систем, ННСТ часто сопровождаются нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной систем (Гордон И. Б. с соавт., 1984, Gazit Y et al., 2003), геморрагическими и тромботическими нарушениями (Баркаган З. С. 1988), нарушениями системы иммунной защиты. Есть данные о высокой частоте выявления синдромов вторичного иммунодефицита, аутоиммунного и аллергического синдромов при ННСТ (Яковлев В. М. с соавт., 2005, Еремин М. В. с соавт., 2008).

2.3. Малые аномалии развития

МАР, как и признаки ННСТ, следует разделять на внешние и висцеральные. К внешним относятся аномалии развития кожи и костной системы (гиперпигментация и депигментация кожи, оттопыренные уши, отсутствие мочки уха, долихоцефалия, энтофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия, синдактилия, сандалевидная щель и др.). К висцеральным – изменения строения внутренних органов (удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек, добавочная доля селезенки и малые аномалии сердца). Среднее количество МАР у лиц с ННСТ достоверно выше, чем в популяции, что лишь подтверждает существование тесной взаимосвязи между ННСТ и нарушениями эмбриогенеза.

МАР могут приобретать самостоятельное клиническое значение, выступая фактором предрасполагающим к развитию заболеваний (парадоксальные эмболии при открытом овальном окне, стеноз аорты при асимметрии трехстворчатого аортального клапана, тромбоэмболические осложнения при аневризме межпредсердной перегородки).

На основе фенотипического обследования, семейного анамнеза, результатов инструментального обследования врач должен уметь заподозрить тот или иной наследственный синдром, что делает необходимым знакомство широкого круга врачей с действующими рекомендациями по диагностике наиболее распространенных моногенных ННСТ.

3. ННСТ, имеющие согласованные рекомендации по диагностике

3.1. Синдром Марфана

Синдром Марфана – аутосомно-доминантное ННСТ. Его диагностика до недавнего времени была основана на Гентских критериях 1996г (De Raere A. et al., 1996). Эти критерии себя вполне оправдали

так как позволяют диагностировать синдром Марфана примерно в 95% случаев. Это очень важное обстоятельство, которое дает основание в условиях малой доступности и высокой стоимости молекулярно-генетических методов исследования мутаций гена фибриллина-1 (*FBNI*), настаивать на необходимости широкого распространения знаний о клинических признаках синдрома Марфана и близких ему моногенных заболеваний соединительной ткани.

Пересмотренные в 2010г Гентские критерии характеризуются клинической ориентированностью. Вместо множества признаков, встречающихся при синдроме Марфана, выделено два, обладающих наибольшей специфичностью. Речь идет о дилатации/расслоении аорты и эктопии (подвывихе) хрусталика. Все остальные признаки были оценены с точки зрения специфичности для данного заболевания. Наиболее значимые признаки сведены в таблицу, анализ которой позволяет оценить выраженность **системного вовлечения соединительной ткани**.

Важно подчеркнуть, что в рамках ревидированных критериев определение мутации в гене *FBNI* не обязательно (это связано с его высокой стоимостью), но приобретает больший диагностический вес, если оно всё же выполнено. Кроме того, диагностика синдрома Марфана зависит и от семейного анамнеза.

В отсутствие семейного анамнеза диагноз синдрома Марфана может быть установлен в следующих случаях:

1. При наличии подтвержденного расширения корня аорты и эктопии хрусталика, независимо от количества признаков системного вовлечения соединительной ткани (необходимо исключить синдромы Шпринцена – Гольдберга, Луиса – Дитца и Элерса – Данло сосудистого типа).

2. При наличии расширения аорты и подтвержденной мутации гена *FBNI*.

3. При сочетании расширения аорты и признаков системного вовлечения соединительной ткани (7 и более баллов) (необходимо исключить синдромы Шпринцена – Гольдберга, Луиса – Дитца и Элерса – Данло сосудистого типа, а также выполнить генетическое тестирование рецепторов *TGFBR1/2*, генов коллагенов *COL1A1*, *COL3A2*, *COL3A1* и др.).

4. При наличии эктопии хрусталика, но в отсутствие дилатации/расслоения корня аорты, прежде чем будет поставлен диагноз СМ, необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мутаций в гене *FBNI*, которые ранее связывали с заболеванием аорты. Если мутация *FBNI* не может быть однозначно ассоциирована с сердечно-сосудистым заболеванием у близкого или неблизкого родственника пробанда, пациента следует классифицировать в рамках «синдрома эктопии хрусталика».

В случае отягощенного по синдрому Марфана семейного анамнеза этот диагноз может быть установлен, если дополнительно к данным анамнеза выявляется эктопия хрусталика или расширение аорты или системное вовлечение соединительной ткани на 7 или более баллов.

Оценку размеров аорты следует проводить при трансторакальной ЭхоКГ. При этом следует оценивать размеры аорты не только на уровне синусов Вальсальвы, но также определять размеры восходящего отдела аорты. Особенно важно подчеркнуть, что следует рассчитывать Z-критерий, позволяющий учесть возраст и росто-весовые данные пациента. Для его расчета следует определить площадь поверхности тела по формуле или номограмме Дюбуа, определить должный диаметр корня аорты (ДДКа) по номограмме или формуле Roman M. J. с соавт., (1989) (приложение 1, рис. 1–1), а затем определить Z-критерий, который представляет собой разность между истинным и должным диаметрами корня аорты, деленную на поправочный коэффициент (k), различный в зависимости от возраста пациента.

Площадь поверхности тела человека по формуле Дюбуа (DuBois and DuBois, 1916):

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times (\text{Н} \times 0,725) \times (\text{М} \times 0,425),$$

где ППТ – площадь поверхности тела, (м²); Н – рост человека, (см); М – масса тела (кг).

Расчет должного диаметра аорты для данного возраста (Roman M. J., 1989):

$$\text{ДДКа} = 1,92 + 0,74 \times \text{ППТ}$$

Расчет Z-критерия:

$$\text{Z} = (\text{ДКа} - \text{ДДКа})/k,$$

где k для возраста до 20 лет – 0,18; от 20 до 39 лет – 0,24; старше 40 лет – 0,37; ДКа – диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы (см); ДДКа – должный диаметр корня аорты (см).

Однако нельзя говорить об универсальности данного показателя. Например, пациенты молодого возраста с низкой массой тела и в норме могут иметь более высокие показатели Z-критерия. В то же время пациенты старших возрастных групп, которые с возрастом набирают вес, могут иметь искусственно заниженный Z-критерий.

За увеличение размера аорты принято значение Z-критерия ≥ 2 для пациентов в возрасте старше 20 лет и $Z \geq 3$ для пациентов моложе 20 лет.

Важным компонентом диагностики синдрома Марфана является оценка системного вовлечения соединительной ткани. Его оценивают в баллах, которые имеют отдельные внешние и висцеральные признаки согласно таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в понятие системной вовлеченности включены признаки, характеризующие дефекты в разных органах и системах, однако, наиболее широко в списке признаков для балльной оценки представлена костная система. Хотя в оценку систем-

Таблица 1

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани при синдроме Марфана

Признаки	Баллы
Признак запястья и большого пальца	3
Признак запястья или большого пальца	1
Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Спонтанный пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верх/низ $\leq 0,86$ и размах рук/рост $\geq 1,05$ без выраженного сколиоза	1
Сколиоз или кифоз	1
Неполное (170°) разгибание локтя	1
Три из пяти лицевых признаков: долихоцефалия, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Миопия	1
Стрии	1
Пролапс митрального клапана	1

ной вовлеченности включены далеко не все признаки, сопутствующие синдрому Марфана, но отобраны именно те, которые обладают наибольшей специфичностью (приложение 1, рис. 1-2 –1-14).

Наибольшее количество баллов (три) получило сочетание признаков арахнодактилии, к которым относятся симптомы «запястья» и «большого пальца».

Килевидная деформация грудной клетки более специфична для синдрома Марфана, нежели воронкообразная деформация грудной клетки. В новых Гентских критериях килевидная деформация оценивается в 2 балла, тогда как воронкообразная – в 1 балл. По 2 балла имеют вальгусная деформация стопы, спонтанный пневмоторакс, эктазии твердой мозговой оболочки и протрузия вертлужной впадины.

Сочетание уменьшения величины соотношения верхнего сегмента туловища к нижнему (В: Н) (для белых взрослых менее 0,85; для чернокожих взрослых менее 0,78) с увеличенным отношением размаха рук к росту (РР: Р) (для взрослых более 1,05) при наличии невыраженного сколиоза вносит один балл в оценку системного вовлечения соединительной ткани. В пересмотренных критериях уточнены признаки долихостеномелии (удлинение костей скелета) для детей. Для соотношения В: Н у детей в возрасте 0–5 лет аномальными показателями являются значения менее 1,0; В: Н менее 0,95 (в возрастной группе 6–7 лет); В: Н менее 0,9 (в возрасте 8–9 лет) и менее 0,85 (старше 10 лет).

Следует обращать внимание на корректность выполнения методики расчета коэффициентов

Таблица 2

Алгоритмы диагностики состояний, близких к синдрому Марфана, которые следует выделять во избежание его гипердиагностики

Синдром	Возраст, особые условия	Основные показатели
Вероятный синдром Марфана	до 20 лет, спорадический или семейный, если обнаружена мутация FBN1	Z-критерий <3,0
Неспецифическое нарушение СТ	до 20 лет в отсутствие семейного анамнеза и мутации FBN1	СВСТ (<7) и/или Z-критерий <3,0
MASS-фенотип	Старше 20 лет в отсутствие семейного анамнеза	СВСТ ≥ 5 и/или показатель корня аорты Z <2,0
Синдром ПМК**	Старше 20 лет в отсутствие семейного анамнеза***	Сочетание ПМК и СВСТ (<5) при отсутствии расширения аорты и эктопии хрусталика

Примечание: * - СВСТ — системное вовлечение соединительной ткани; ** - по мнению членов Комитета экспертов РКО, диагностика синдрома пролапса митрального клапана не должна быть основана на подсчете количества баллов СВСТ; *** - семейный анамнез синдрома Марфана это наличие родственника с диагнозом «синдром Марфана», установленным на основе Гентской нозологии.

долихостеномелии. **За нижнюю часть туловища следует принимать расстояние от вершины лонного сочленения до пола в положении «стоя», а верхний сегмент туловища определяется как рост минус нижний сегмент.** Важно отметить, что ни одно из этих соотношений не обеспечивает точного измерения избыточного роста костей при наличии тяжелой формы сколиоза или кифоза. Сколиоз может быть диагностирован клинически, если при наклоне вперед наблюдается различие по вертикали не менее 1,5 см между межреберными промежутками левой и правой половины грудной клетки или, если угол сколиоза составляет, по меньшей мере, 20°.

Наличие сколиоза или тораколюмбального кифоза оценивается одним баллом. Разгибание локтевого сустава считается неполным, если после полного разгибания угол между плечом и предплечьем составляет 170° или менее. Один балл может быть присвоен на основе выявления как минимум трех из пяти лицевых дизморфий (долихоцефалия, антимонголоидный разрез глаз, энтофтальм, ретрогнатия, скуловая гипоплазия).

Как и ранее, любой спонтанно возникающий пневмоторакс остается диагностическим признаком. В перечень признаков системного вовлечения соединительной ткани включена и пояснично-крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки, которая может быть диагностирована при проведении КТ или МРТ. Важно подчеркнуть, что эктазия твердой мозговой оболочки является чувствительным, но недостаточно специфичным признаком синдрома Марфана, поскольку может встречаться и при синдроме Луиса — Дитца и сосудистом типе синдрома Элерса — Данло. Таким образом, эктазия твердой мозговой оболочки не может считаться равной по диагностической значимости эктопии хрусталика или расширению корня аорты, как это было принято в Гентских критериях 1996 г.

Для диагностики протрузии вертлужной впадины могут быть использованы: классическое рент-

генологическое исследование, КТ или МРТ. Выявление медиальной протрузии вертлужной впадины на 3 мм за пределы подвздошно-седалищной линии на рентгеновском снимке в передне-задней угловой проекции таза может рассматриваться в качестве диагностического признака.

По одному баллу системного вовлечения соединительной ткани имеют ПМК и миопия в 3 диоптрии и более. Эти признаки, равно как и иные признаки системного вовлечения соединительной ткани, не относящиеся к костной системе, могут наблюдаться при других ННСТ или выступать в качестве самостоятельных синдромов. Атрофические полосы кожи (стрии) рассматриваются в качестве значимого диагностического признака, если они не связаны с выраженными изменениями веса (или беременностью), приемом гормональных препаратов и имеют нетипичное расположение в области спины (середина, нижняя треть, поясница), передней поверхности плеча, подмышечной области или бедрах.

Из Гентских критериев 2010 исключены гипермобильность суставов, арковидное небо и рецидивирующие или послеоперационные грыжи, как обладающие недостаточной специфичностью. Важно подчеркнуть, что столь строгий подход к оценке системного вовлечения соединительной ткани ориентирован исключительно на диагностику синдрома Марфана и не может быть распространен на все наследуемые синдромы и фенотипы.

Особое внимание следует обращать на диагностику синдрома Марфана у детей и вынесению альтернативных диагнозов у взрослых.

Для лиц моложе 20 лет диагностика должна строиться с учетом данных семейного анамнеза синдрома Марфана, баллов системного вовлечения и значений Z-критерия. При недостаточном уровне системного вовлечения соединительной ткани (менее 7) и/или пограничных значениях показателей корня аорты (Z<3) (без мутации **FBN1**) в отсут-

Таблица 3

Основные синдромы, требующие дифференциальной диагностики с синдромом Марфана, гены, мутации которых их вызывают, и их клинические признаки

Синдромы и заболевания	Ген	Отличительные признаки
Синдром Луиса — Дитца	<i>TGFBR1/2</i>	расщепление язычка/нёба, извитость сосудов, гипертелоризм, диффузные аневризмы аорты и артерий, краниосиностоз, косолапость, нестабильность шейного отдела позвоночника, тонкая и бархатистая, легко травмируемая кожа
Синдром Шпрингена — Гольдберга	<i>FBN1</i> и др.	краниосиностоз, задержка умственного развития
Врожденная контрактурная арахнодактилия	<i>FBN2</i>	деформированные ушные раковины, контрактуры
Синдром Вейля — Марчезани	<i>FBN1</i> и <i>ADAMTS10</i>	микро- и сферофакция, брахидактилия, тугоподвижность суставов
Синдром эктопии хрусталика	<i>FBN1</i> <i>LTBP2</i> <i>ADAMTSL4</i>	отсутствуют признаки дилатации корня аорты
Гомоцистинурия	<i>CBS</i>	тромбозы, задержка умственного развития
Семейный синдром аневризмы торакального отдела аорты (ССАТОА)	<i>TGFBR1/2</i> , <i>ACTA2</i>	отсутствуют костные признаки марфаноидной внешности, флоккулы радужки, ретикулярное ливедо
ССАТОА с бicuspidальным аортальным клапаном		
ССАТОА с открытым артериальным протоком	<i>MYH11</i>	
Синдром извитости артерий	<i>SLC2A10</i>	генерализованная извитость артерий, стенозы артерий, лицевые дизморфии
Синдром Элерса — Данло (сосудистый, артрохалазийный, кифосколиотический типы)	<i>COL3A1</i> <i>COL1A2</i> <i>PLOD1</i>	аневризма артерий среднего калибра, тяжелая степень клапанной недостаточности, просвечивающая кожа, истонченные рубцы, характерные черты лица

ствии семейного анамнеза следует пользоваться термином «*неспецифическое нарушение соединительной ткани*». Такие пациенты должны наблюдаться постоянно, а в случае выявления дилатации корня аорты ($Z \geq 3$) может быть установлен диагноз синдрома Марфана.

В случаях, которые являются спорадическими или семейными, если обнаружена мутация *FBN1*, однако, Z-критерий не достигает 3,0, следует пользоваться термином «*вероятный синдром Марфана*». При постановке такого диагноза необходимо регулярное ЭхоКГ-наблюдение за пациентом, а диагноз «синдром Марфана» может быть установлен при превышении порогового значения размера аорты.

У лиц старше 20 лет в отсутствие семейного анамнеза синдрома Марфана следует постоянно помнить о возможности трех основных альтернативных диагнозов: синдром эктопии хрусталика, MASS-фенотип (миопия, пролапс митрального клапана, пограничное ($Z < 2$) увеличение корня аорты, кожные и костные проявления), и синдром пролапса митрального клапана. В таблице 2 приведен перечень состояний, которые следует диагностировать при отсутствии критериев достаточных для диагностики синдрома Марфана.

Как видно из таблицы 2, границы между MASS-фенотипом и синдромом ПМК весьма условны, так как оба диагноза предполагают отсутствие значимого расширения аорты при наличии ПМК, а избранная граница для оценки выраженности системного вовле-

чения соединительной ткани в 5 баллов не может быть признана надежным признаком для дифференциальной диагностики этих состояний.

Необходимо помнить и о ННСТ, имеющих сходные с синдромом Марфана клинические проявления, но более серьезный прогноз. Речь, прежде всего, идет о синдроме Луиса — Дитца, сосудистом типе синдрома Элерса — Данло и синдроме извитости артерий. Сходные с синдромом Марфана клинические проявления имеют также другие синдромы и заболевания, перечень которых представлен в таблице 3.

Среди заболеваний, требующих проведения дифференциального диагноза с синдромом Марфана, особого внимания заслуживает синдром Луиса — Дитца, характеризующийся триадой признаков: гипертелоризм, расщепление увулы/твёрдого нёба и/или извитость артерий с восходящей аневризмой/расслоением аорты. В основе синдрома лежат гетерозиготные мутации в генах *TGFBR1* или *TGFBR2*, кодирующих рецепторы 1 или 2 типов TFG-β. По сравнению с синдромом Марфана, синдром Луиса — Дитца характеризуется более агрессивным течением. Так, расслоение аорты наблюдается в более молодом возрасте и/или при меньших (до 40 мм) её размерах, а беременность у больных женщин сопровождается более частым развитием осложнений. Вопросы дифференциальной диагностики между синдромом Марфана и MASS-фенотипом будут рассмотрены ниже.

3.2. MASS-фенотип

Название «MASS-фенотип» (синонимы: MASS-синдром, марфаноподобный синдром) исторически происходит от акронима латинских терминов, обозначающих миопию (Myopia), пролапс митрального клапана (Mitral valve prolapse), расширения аорты (Aortic dilatation), изменения кожи (Skin) и костей скелета (Skeleton). Накопленный за последние десятилетия опыт показал высокую вариативность признаков, сопутствующих MASS-фенотипу, который крайне трудно отличить от синдрома Марфана с неполным набором признаков. Именно поэтому критерии диагностики «MASS-фенотипа» согласно пересмотренным Гентским критериям существенно упрощены. Сегодня для постановки этого диагноза нет необходимости выявлять весь набор перечисленных в акрониме признаков. Согласно этим рекомендациям MASS-фенотип можно диагностировать у лиц старше 20 лет при пограничном расширении корня аорты (Z около 2,0, но не более!), наличии хотя бы одного скелетного признака и признаков системного вовлечения соединительной ткани на 5 баллов и более.

Само собой разумеется, MASS-фенотип может включать случаи синдрома Марфана с неполными набором признаков, включенных в упомянутые критерии. При отсутствии полного набора критериев, необходимых для диагностики синдрома Марфана, как показали недавно проведенные исследования (Faivre L. et al., 2008), признаки расширения аорты появляются в более позднем возрасте, что, однако, не снижает опасность развития осложнений. Пациенты с MASS-фенотипом нуждаются в динамическом наблюдении для своевременного выявления аневризмы аорты.

3.3. Первичный пролапс митрального клапана

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК) является наследственным нарушением соединительной ткани (Grau J. V. et al., 2007). Описаны три генных локуса на 16, 11 и 13 хромосомах, но генетические дефекты, лежащие в их основе, до сих пор не известны. Тип наследования при них – аутосомно-доминантный со сниженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Связанная с X-хромосомой рецессивная форма ПМК известна под названием миксоматозной дистрофии клапанов сердца, и недавно были выявлены мутации гена *FLNA*, кодирующего белок филамин А, ответственный за данную патологию (Kyndt F. et al., 2007; Lardeux A. et al., 2011).

Существует еще несколько вероятных патогенетических механизмов, способных объяснить возникновение ПМК. Имеются данные, свидетельствующие о возможной роли дефицита магния (из-за низкого содержания магния в мягкой воде) в развитии ПМК. Известно, что дефицит магния снижает актив-

ность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена (Громова О. А., 2008) и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген (Клеменов А. В., 2005). Помимо прямого участия ионов магния в процессах коллагенообразования, несомненна их роль в функционировании вегетативной нервной системы, поскольку дефицит ионов магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови, т.е. развитию гиперкатехоламинемии, изменению тонуса папиллярных мышц и формированию ПМК. Имеются также данные, указывающие на возможное участие вирусной инфекции в развитии и прогрессировании ПМК (Митрофанова Л. Б. и соавт., 2005).

3.3.1. Эхокардиографическая диагностика

Основным методом диагностики ПМК в настоящее время является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца в парастернальной продольной позиции **более чем на 2 мм**.

Использование именно парастернального продольного сечения для диагностики ПМК обусловлено особенностями формы кольца митрального клапана, в то время как изолированное смещение передней створки за линию кольца, видимое в четырехкамерной верхушечной позиции, является основной причиной его гипердиагностики. В эхокардиографическом заключении необходимо указывать глубину пролабирования, длину и толщину каждой из створок, степень митральной регургитации.

Нормальные значения длины передней створки – 21–24 мм, задней – 12–14 мм. В зависимости от толщины створки различают **классический** ПМК – при толщине створок в диастолу более 5 мм (отражает наличие миксоматозной дегенерации створок) и **неклассический** ПМК – при толщине менее 5 мм.

В тех случаях, когда речь идет о пролабирования створок до 2 мм, пограничном их утолщении (4 мм) и/или митральной регургитации 1 ст., но имеются признаки системного вовлечения соединительной ткани до 4–5 баллов, следует воздержаться от диагностики первичного ПМК. Такие пациенты не нуждаются в ограничениях физической активности, однако им следует рекомендовать динамическое клиническое и ЭхоКГ-наблюдение.

Определение степени митральной регургитации в настоящее время проводится согласно рекомендациям АНА/ACC (Bonow R. O. et al., 2006). Для этого используют следующие качественные показатели: диаметр перешейка струи регургитации (vena contracta), объем регургитации и площадь отверстия регургитации, рассчитанные по площади проксимальной равноскоростной поверхности (PISA). Специфична для ПМК митральная регургитация, возни-

кающая в конце систолы; она, как правило, высоко-скоростная и эксцентричная.

Оценка систолической функции левого желудочка — также важная составляющая ЭхоКГ-исследования. Она является важным прогностическим фактором у пациентов с ПМК и тяжелой митральной недостаточностью (Suri R. M. et al., 2009). Имеются данные об ухудшении систолической функции ЛЖ у пациентов молодого возраста с ПМК и без значимой митральной регургитации (Malev E. G. et al., 2011).

3.3.2. Классификация и терминология

В настоящее время различают несколько вариантов ПМК (Земцовский Э. В., 2010):

— **Плейотропное проявление** некоторых классифицируемых ННСТ (синдромы Марфана, Элерса — Данло и др.). Так, сочетание ПМК с расширением аорты и признаками системного вовлечения соединительной ткани в 7 и более баллов дает основание рассматривать его как связанный с синдромом Марфана. Однако только 1–2% пациентов с ПМК имеют одно из моногенных ННСТ (Grau J. V. et al., 2007).

— Самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром: **первичный семейный ПМК** (familial mitral valve prolapse — МІМ 157700), **первичный миксоматозный ПМК** (myxomatous mitral valve prolapse — МІМ 607829 или 610840). При отсутствии признаков одного из моногенных ННСТ, в случае выявления у лиц молодого возраста ПМК с гемодинамически значимой митральной регургитацией и/или миксоматозной дегенерацией створок, можно с высокой степенью вероятности говорить о наличии клинически значимого первичного ПМК. Само собой разумеется, что для диагностики генетически детерминированного первичного ПМК нельзя ограничиться лишь ЭхоКГ-исследованием, а необходимо учитывать результаты обследования семьи, фенотипические данные и клиническую картину заболевания.

Для оценки ПМК также имеет значение его сочетание с признаками системного вовлечения соединительной ткани или отсутствие таковых. Сочетание ПМК с клинической симптоматикой позволяет говорить о **синдроме ПМК**. Для него характерны вегетативная дисфункция, артериальная гипотензия и ортостатическая недостаточность, нарушения сердечного ритма и нарушения реполяризации на ЭКГ.

ПМК может сопровождаться признаками системного вовлечения соединительной ткани, причем степень выраженности системного вовлечения может превышать 5 баллов. В силу сказанного при диагностике первичный пролапс митрального клапана следует указывать степень выраженности системного вовлечения в баллах (см. табл. 1). В случае отсутствия либо минимальных проявлениях системного вовле-

чения соединительной ткани при ПМК следует говорить об **изолированном ПМК**.

— **Малая аномалия сердца**, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы.

При исключении синдрома ПМК, пролабирование створок без их утолщения и значимой митральной регургитации может быть расценено как один из вариантов малых аномалий сердца, количество которых, как известно, тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков дизэмбриогенеза (Ягода А. В., Гладких Н. Н., 2007).

3.3.3. Распространенность пролапса митрального клапана

Результаты большого эпидемиологического исследования — Framingham Heart Study — свидетельствуют о низкой встречаемости первичного пролапса митрального клапана в общей популяции — 2,4% (Freed L. A. et al., 2002). Большое ретроспективное исследование, в ходе которого проанализировано 16185 эхокардиограмм, выполненных по клиническим показаниям в консультативно-диагностическом центре ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы, показало низкую распространенность ПМК и в российской популяции — 1,3% (Малев Э. Г. и соавт., 2012).

Однако необходимо помнить, что эластичность створок МК изменяется с возрастом, и данные о распространенности, полученные на взрослом контингенте, далеко не всегда отражают распространенность ПМК среди лиц молодого возраста. Так, согласно данным выполненного нами исследования РЕПЛИКА (Распространенность Пролапса митрального Клапана среди лиц молодого возраста) ПМК выявляется чаще — в 4,3% случаев (Земцовский Э. В., Малев Э. Г., 2012).

3.3.4. Особенности течения и стратификация риска при пролапсе митрального клапана

В соответствии с общепризнанными сегодня подходами стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при ПМК должна основываться, прежде всего, на оценке степени выраженности митральной регургитации и определении толщины створок митрального клапана. Последняя характеризует наличие и степень выраженности их миксоматозной дегенерации. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития митральной недостаточности, разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма и такие пациенты могут быть отнесены к группе высокого риска.

Сторожаков Г. И. и др. (2001) определяют степень риска по наличию и степени выраженности множества факторов: аускультативной картине, степени

пролапса, выраженности миксоматозной дегенерации створок, митральной регургитации, возрасту, фибрилляции предсердий, ХСН, артериальной гипертензии и т. д.

Большинство пациентов с ПМК без признаков миксоматозной дегенерации створок и легкой митральной регургитацией могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом (Allen H. et al., 1974; Mills P. et al., 1977). Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции (Devereux R. V. et al., 1982).

Неблагоприятное течение ПМК заключается в нарастании митральной регургитации, приводящей к дилатации левого желудочка и левого предсердия, развитию фибрилляции предсердия, систолической дисфункции левого желудочка и ХСН. Возникновение и быстрое прогрессирование митральной регургитации может быть обусловлено разрывом миксоматозно измененных хорд (Fontana M. E. et al., 1991).

Наличие измененных створок при ПМК повышает риск развития инфекционного эндокардита, хотя в целом его вероятность в популяции пациентов с ПМК крайне низка (Clemens J. D. et al., 1982; Devereux R. V. et al., 1994). Мозговая эмболия является основной причиной неврологической симптоматики (транзиторные ишемические атаки и инсульты) у пациентов с ПМК, риск эмболии у них выше, чем в общей популяции (Wilson L. A. et al., 1977; Barnett H. J. et al., 1980). Внезапная смерть является редким осложнением первичного ПМК (менее 2% случаев при длительном наблюдении, с ежегодной смертностью менее 1%). Основной причиной внезапной сердечной смерти при ПМК являются желудочковые тахикардии, особенно часто встречающиеся при семейных формах ПМК (Vohra J. et al., 1993).

3.4. Синдром Элерса – Данло

Диагностика синдрома Элерса – Данло основана на Вильфраншских критериях (Beighton P. et al., 1998). В них вместо ранее признанных десяти типов выделены шесть: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены по мере возможности данными лабораторных исследований. Ниже охарактеризованы наиболее распространенные типы СЭД (табл. 4).

Требования к диагностике синдрома Элерса – Данло

Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. По возможности диагноз должен быть подтвержден современными лабораторными методами исследования путём проведения гистохимического анализа коллагенов I, III, V типов и выявлением мутаций в генах коллагенов

(*COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2*), *тенасцина-X (TNXB)*, ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена (*PLOD1*, *ADAMTS2*), определения содержания тенасцина-ХВ, лизил-4-гидроксилазы 1, проколлагеновой N-протеиназы в сыворотке крови.

Выявление малых критериев дает основание полагать наличие состояния, **подобного СЭД**, характер которого будет выясняться по мере того, как станет известной его молекулярная основа.

Внешние признаки, используемые для распознавания СЭД, могут также встречаться при целом ряде других наследственных заболеваний:

1. Семейная гипермобильность суставов (Joint laxity, familial, OMIM 147900);
2. Синдром вялой кожи (Cutis laxa, OMIM 219200);
3. Синдром затылочного рога (Occipital horn syndrome, OMIM 304150).

Таким образом, наряду с СЭД, полностью отвечающим Вильфраншским критериям, во многих случаях имеет место неполный набор критериев. Такие случаи следует относить к **элерсоподобному фенотипу**.

3.5. Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta) – группа ННСТ, характеризующаяся повышенной ломкостью костей. В настоящее время выделяют 12 типов. Несовершенный остеогенез I–V типов наследуется аутосомно-доминантным путем и вызван мутацией генов коллагена I типа (*COL1A1*, *COL1A2*). VI–XII типы наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обусловлены мутацией генов *FKBP10*, *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH2*, *SP7* и *SERPINF1*.

Для диагностики несовершенного остеогенеза до настоящего времени пользуются критериями D. O. Sillence et al. (1979). Заболевание встречается с частотой 1:10000 в общей популяции, а у больных с ортопедической патологией – намного чаще (1:1000).

Основные клинические проявления несовершенного остеогенеза: повышенная ломкость и деформация костей, слабость связочного аппарата суставов, низкий мышечный тонус, малый рост и голубые склеры. Также характерны аномалии развития зубов, снижение слуха. Нередко заболевание сопровождается гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов и патологией клапанного аппарата сердца (ПМК, аортальная недостаточность, вторичная наследственная кардиомиопатия, клинически напоминающая дилатационную).

Диагноз несовершенного остеогенеза основывают на данных семейного анамнеза, клинических данных, результатах рентгенологического обследования; иммуногистоморфометрического исследования кол-

Таблица 4

Наиболее распространенные типы синдрома Элерса –Данло

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
Классический тип, OMIM 130000; 130010		
1. Повышенная растяжимость кожи 2. Широкие атрофические рубцы 3. Гипермобильность суставов	Гладкая, бархатистая кожа; Моллюскоподобные псевдоопухоли; Подкожные сферические образования; Осложнения гипермобильности суставов (растяжение сустава, вывихи/подвывихи, плоскостопие); Мышечная гипотония, задержка моторного развития; Ушибы и гематомы при незначительных ушибах; Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность); Послеоперационные грыжи; Наличие аналогичных заболеваний в семье.	COL5A1, COL5A2 α1(I)col5 α1(II)col5
Гипермобильный тип, OMIM 130020		
1. Гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа 2. Генерализованная гипермобильность суставов	Рецидивирующие вывихи/ подвывихи суставов; Хронические боли в суставах/конечностях; Наличие аналогичных заболеваний в семье.	COL3A1, тенаascin X
Сосудистый тип, OMIM 130050		
1. Тонкая, просвечивающая кожа 2. Артериальная/интестинальная/маточная слабость или разрывы 3. Обширные кровоподтеки и повышенная ранимость 4. Характерный внешний вид лица	Акрогерия; Гипермобильность мелких и средних суставов; Разрыв сухожилий и мышц; Эквиноварусная деформация стоп; Ранняя варикозная болезнь; Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула; Пневмоторакс/пневмогемоторакс; Недоразвитие десны; Наличие аналогичных заболеваний в семье, внезапная смерть близких родственников.	COL3A1, α1(I)col3
Кифосколиотический тип, OMIM 225400		
1. Генерализованная гипермобильность суставов 2. Врожденная мышечная гипотония 3. Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение 4. Слабость склер и разрыв глазного яблока	Ранимость кожи, атрофические рубцы; Склонность к гематомам, разрыв артерий; Марфаноидная внешность; Уменьшение размеров роговицы; Снижение минеральной плотности костной ткани; Семейный анамнез, например, болезнь сибсов.	PLOD1, лизил-гидроксилаза 1
Артрохалазия, OMIM 130060		
1. Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов, рецидивирующие вывихи/подвывихи 2. Врожденный двухсторонний вывих тазобедренных суставов	Гиперрастяжимость, ранимость кожи, атрофические рубцы; Легко возникающие гематомы; Мышечная гипотония; Кифосколиоз; Снижение минеральной плотности костной ткани.	COL1A1, COL1A2 α1 или α2 цепи коллагена 1 типа COL1A2
Дерматоспараксис, OMIM 225410		
1. Выраженная гиперрастяжимость кожи 2. Провисающая, «лишняя» кожа	Мягкая, рыхлая текстура кожи; Легко возникающие гематомы; Преждевременный разрыв плодных оболочек; Большие грыжи (пуповинные, паховые).	ADAMTS2 , Дефицит проколлагеновой N-протеиназы
Прочие формы: 130080, 225310, 147900, и др. относят к неклассифицированным типам		

Примечание: OMIM, начинающийся с 1 указывает на аутосомно-доминантный, с 2 — на аутосомно-рецессивный типы наследования.

лагена 1 типа в биоптате подвздошной кости или кожи, молекулярно-генетическом анализе.

3.6. Синдром гипермобильности суставов

Из всех ННСТ, имеющих согласованные критерии клинической диагностики, синдром гипермобильности суставов наиболее часто встречается в клинической

практике. Гипермобильными следует считать суставы с избыточным диапазоном движений. Оценивая диапазон, следует учитывать возраст, пол и этническое происхождение пациента. Известно, что у здоровых людей суставная мобильность снижается с возрастом, у женщин ее уровень выше, чем у мужчин, у выходцев из Азии она наибольшая, а у европейцев наименьшая (Beighton

Таблица 5
Девятибалльная шкала гипермобильности
P. Beighton (1998)

Тест	Суставы	
	правый	левый
Способность		
– пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°	1	1
– пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
– пассивно разогнуть локтевой сустав ≥10°	1	1
– пассивно разогнуть коленный сустав ≥10°	1	1
– интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	1	1
Итого	9	

Примечание: один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1–4, поэтому показатель гипермобильности составляет максимально 9 баллов.

P. et al., 1999). Гипермобильность суставов следует оценивать по девятибалльной шкале (табл. 5).

Гипермобильность является результатом слабости связок, которая носит наследственный характер. Особую роль в этом отношении играют мутации генов, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенасцин X.

Гипермобильность может быть *приобретенной*, поскольку объем движений в суставах может быть увеличен до гипермобильного диапазона под воздействием тренировок. Артистам балета, гимнастам, которые не обладают наследственной высокой растяжимостью связок, приходится развивать гипермобильность определенных суставов. При этом изначально неизменные околосуставные ткани защищают их от травм (McCormack M. et al., 2004).

Синдромом гипермобильности следует называть сочетание признаков гипермобильности суставов с клинической симптоматикой. Речь идет о частых вывихах и подвывихах суставов, артралгиях, вовлечении вегетативной нервной системы (вегетативная дисфункция). Для понимания взаимоотношений между гипермобильностью суставов и синдромом гипермобильности суставов уместно привести формулу Р. Грехема (Keer R., Grahame R., 2003).

Гипермобильность суставов + симптоматика = синдром гипермобильности суставов

Клинические проявления СГМС частично совпадают с таковыми при других ННСТ. К ним, помимо гипермобильности суставов, относятся повышенная растяжимость кожи, нарушение рубцевания и стрии, марфаноидная внешность, а также остеопения. R. Grahame (2000) полагает, что СГМС и гипермобильную форму СЭД (ранее именовалась СЭД, тип III) следует считать синонимами. СГМС, хотя и не уменьшает продолжительность жизни,

однако существенно снижает ее качество и влечет за собой возникновение суставных болей и нетрудоспособности.

В таблице 6 приведены критерии для распознавания СГМС (Grahame R. et al., 2000).

Синдром гипермобильности суставов диагностируют при наличии двух больших критериев либо одного большого и двух малых критериев, или четырех малых критериев. Два малых критерия достаточны, если имеется близкий родственник, страдающий данным заболеванием. Синдром гипермобильности суставов исключают при наличии синдромов Марфана или Элерса – Данло, иных типов, кроме гипермобильного типа СЭД (ранее – СЭД III), в соответствии с определениями, предусмотренными Гентскими (De Paere, 1996) и Вилль-франшскими (Beighton et al., 1998) критериями.

Таким образом, диагноз синдрома гипермобильности суставов устанавливают при выявлении гипермобильности суставов и суставных болей при условии исключения синдрома Марфана, синдрома Элерса – Данло и ряда других близких им по клиническим проявлениям ННСТ. Диагноз синдрома гипермобильности суставов у части пациентов сегодня может быть подтвержден лабораторными исследованиями уровня тенасцина-X сыворотки крови и при анализе полиморфизма гена тенасцина-X. В заключение подчеркнем, что в отличие от других рассмотренных вариантов ННСТ, синдром гипермобильности суставов встречается достаточно часто.

Еще чаще в клинической практике приходится сталкиваться с различными синдромами и фенотипами, не удовлетворяющими требованиям согласованных критериев диагностики. Именно о них пойдет речь в следующем разделе.

4. Диспластические фенотипы

Термин дисплазия соединительной ткани (ДСТ) в России стал синонимом ННСТ и даже получил еще более широкую трактовку, поскольку к «недифференцированным дисплазиям соединительной ткани» стали относить случаи выявления нескольких произвольно избранных признаков дизэмбриогенеза (Мартынов А. И. с соавт., 1998, Клеменов А. В., 2005, Евтушенко С. К. с соавт., 2009).

Такое широкое толкование термина ДСТ и попытки превратить заключение о ДСТ в нозологическую форму или клинический диагноз на практике привели к гипердиагностике этого состояния и сегодня термин ДСТ и его дефиниция нуждаются в уточнении. Как уже было отмечено, термин «дисплазия соединительной ткани» может использоваться в широком и узком смыслах слова. В широком смысле ДСТ это синоним наследственных нарушений соединительной ткани. В узком смысле слова *дисплазиями соединительной ткани* следует называть нарушения соединительной ткани *поли-*

Таблица 6

Пересмотренные диагностические критерии синдрома гипермобильности суставов**

Большие критерии	Малые критерии
1. Показатель Бейтона 4/9 или выше (как в момент обследования, так и в прошлом)* 2. Артралгия 4х или более суставов более 3 месяцев.*	1. Показатель Бейтона 1/9, 2/9 или 3/9 (0, 1, 2 или 3, при возрасте пациента 50 и более лет).* 2. Артралгия (≥3 мес) в 1–3 суставах или боль в спине (>3 мес), спондилез, спондилез/спондилолистез.* 3. Смещение/подвывих более одного сустава или одного сустава с неоднократным повторением. 4. Воспаление мягких околоуставных тканей. Три или более повреждения (эпикондилит, тендосиновит, бурсит). 5. Марфаноидная внешность. 6. Аномалии кожи: стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу папиросной бумаги 7. Признаки, связанные с органами зрения: миопия и др. нарушения. 8. Варикозные вены или грыжа, или выпадение матки/прямой кишки.

Примечание: * - сочетание этих больших и малых критериев взаимоисключается; ** - критерии применимы для лиц от 16 до 85 лет.

генно-мультифакториальной природы, объединенные в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков.

Необходимо подчеркнуть, что термины ННСТ, равно как и ДСТ не могут использоваться в качестве самостоятельного диагноза, а предполагают необходимость определения конкретного синдрома.

Что касается диспластических фенотипов, то, как было отмечено, они, в отличие от наследственных синдромов, характеризуются более *доброкачественным течением*.

Наиболее распространенные диспластические фенотипы

Ниже приведены наиболее распространенные диспластические фенотипы, которые имеют сходные внешние проявления, в перечень включена и доброкачественная гипермобильность суставов. Все фенотипы расположены в порядке убывания их клинической значимости.

1. MASS-подобный фенотип (синоним: марфано-подобный фенотип).
2. Марфаноидная внешность.
3. Элерсоподобный фенотип.
4. Доброкачественная гипермобильность суставов.
5. Неклассифицируемый фенотип.

В основу распознавания перечисленных фенотипов должны быть положены результаты семейного, генеалогического и фенотипического обследований, данные ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости и почек. Из множества внешних признаков ННСТ приоритетны те, которые используются в международных рекомендациях в качестве критериев диагностики конкретных наследуемых синдромов (см. выше).

Для оценки вовлеченности той или иной системы следует опираться на подходы, изложенные в приведенных выше рекомендациях (Гентские критерии диагностики синдрома Марфана, Вилльфаншские критерии диагностики синдрома Элерса – Данло, Брайтонские критерии диагностики синдрома

гипермобильности суставов, рекомендации Американской ассоциации сердца по ведению больных с клапанной патологией).

Важно подчеркнуть, что диагностика перечисленных фенотипов требует не только знания основных признаков и алгоритмов распознавания синдромов ННСТ, но и изучения семейного анамнеза и дополнительного лабораторного исследования состояния метаболизма соединительной ткани.

В силу сказанного, в основу алгоритма диагностики вышеназванных фенотипов следует положить те же принципы оценки внешних признаков, что использованы в согласованных экспертами рекомендациях по диагностике основных ННСТ, с тем же набором признаков. При этом степень выраженности конкретных признаков, показателей и коэффициентов может быть меньшей.

Системное вовлечение соединительной ткани необходимо оценивать в баллах (см. табл. 1), и рассматривать тот или иной признак во временном континуме.

Иными словами, любой из признаков дизэмбриогенеза может отсутствовать в детском возрасте и появиться или стать значимым в процессе развития (расширение аорты, степень пролабирования и миксоматоз клапана, деформация грудной клетки, сколиотическая деформация позвоночника и др). Нередко признаки дизэмбриогенеза становятся отчетливыми в подростковом возрасте на фоне ростового скачка и интенсивного развития соединительной ткани.

4.1. Алгоритмы диагностики диспластических фенотипов

4.1.1. MASS-подобный фенотип

MASS-подобный фенотип (синоним: марфано-подобный фенотип) следует выделять для взятия под наблюдение тех пациентов, которые имеют пограничное расширение корня аорты (Z около 1,9–2.0) в сочетании с миопией и/или пролапсом митрального клапана и наличием признаков системного вовлечения соединительной ткани менее 5 баллов

(при MASS-фенотипе – 5 баллов и более).

MASS-подобный фенотип предполагает возможность существования более мягких признаков системного вовлечения, чем те, которые представлены в Гентских критериях 2010 года. Речь идет о пациентах, у которых наряду с пограничными значениями расширения аорты имеются пограничные значения пролабирования створок митрального клапана, пограничные значения коэффициентов долихостеномелии, а также о пациентах имеющих признаки, исключенные из подсчета баллов системного вовлечения (арковидное нёбо, повышенная мобильность суставов, неполные признаки арахнодактилии).

4.1.2. Марфаноидная внешность

О марфаноидной внешности как о фенотипе следует говорить при наличии признаков **вовлечения** костной системы (Гентские критерии, 1996) и отсутствии клинически значимых признаков вовлечения органа зрения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Напомним, что костная система считается **вовлеченной**, если выявлены 4 малых костных признака у лиц с астеническим типом телосложения.

Признаки марфаноидной внешности

1. Один из коэффициентов долихостеномелии:
 - уменьшение отношения верхнего сегмента к нижнему – (В: Н <0,89);
 - увеличение отношения размах рук к росту – (РР: Р>1,03) при условии нетяжелой степени сколиоза.
2. Один из признаков арахнодактилии:
 - симптом запястья;
 - симптом большого пальца.
3. Деформация грудной клетки любой степени (килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки или её асимметрия).
4. Вальгусная деформация стопы.
5. Плоскостопие.
6. Протрузия тазобедренного сустава любой степени.
7. Сколиоз или тораколюмбальный кифоз.
8. Лицевые дизморфии (не менее двух из пяти: долихоцефалия, энофтальм, гипоплазия скуловых костей, антимонголоидный разрез глаз, ретрогнатия).

В диагностике марфаноидной внешности, как и при распознавании иных диспластических фенотипов, используются более мягкие критерии изменения костной системы, чем те, которые включены в Гентские критерии для оценки синдрома вовлеченности соединительной ткани, диагностики синдрома Марфана. Так например, используются пограничные значения коэффициентов долихостеномелии (РР: Р>1,03 и В: Н <0,89) и только два (а не три) из пяти лицевых дизморфий. Также речь идет о небольших деформациях грудной клетки, легком

плоскостопии и сколиозе. Для определения марфаноидной внешности достаточно выявить **один** из коэффициентов долихостеномелии и **один** из признаков арахнодактилии. При этом допускаются неполные симптомы большого пальца и запястья, то есть при определении симптома большого пальца «полный» симптом подразумевает выведение за ультранарный край ладони **целой фаланги** большого пальца, а «неполный» – менее фаланги. Полный «симптом запястья» характеризуется перекрытием большого пальца и мизинца на целую фалангу, а «неполный» – перекрытием меньшей выраженности (менее фаланги). Однако наличие хотя бы одного из коэффициентов долихостеномелии и арахнодактилии является обязательным условием диагностики марфаноидной внешности. Как показали исследования последних лет, даже такие легкие признаки марфаноидной внешности имеют клиническое и прогностическое значение и могут рассматриваться как предикторы фибрилляции предсердий и склеродегенеративных поражений аорты у лиц старших возрастных групп (Земцовский Э. В. с соавт., 2009, 2010, 2011).

Марфаноидную внешность как самостоятельный клинически значимый фенотип необходимо дифференцировать с наследуемым синдромом семейной марфаноидной внешности (последний сегодня рассматривается как синдром Луиса – Дитца, тип 2 В ОММ 610380). Этот же набор костных признаков может выявляться и при целом ряде других мутационных синдромов (синдром Марфана, первичный ПМК, MASS-фенотип, врожденная контрактурная арахнодактилия и др.). Дифференциальная диагностика между марфаноидной внешностью как фенотипом и самостоятельным наследуемым синдромом вызывает определенные трудности, поскольку возможность спонтанных генных мутаций, снижает информативность семейного анамнеза.

4.1.3. Элерсоподобный фенотип

Элерсоподобный фенотип включает широкий диапазон состояний от «неполного» синдрома Элерса – Данло до весьма легких и клинически менее значимых состояний, диагностируемых при наличии признаков вовлечения кожи, мышц, суставов, а также сосудов. Главное условие отнесения пациента к элерсоподобному фенотипу – наличие **не менее двух малых признаков вовлечения кожи** (см. Вилльфраншские критерии, раздел 3.4). Важно понимать, что в элерсоподобном фенотипе при таком упрощенном алгоритме диагностики включаются как варианты близкие к норме, так и некоторые субклинические варианты уже известных шести подтипов, упомянутых в Вилльфраншских критериях, а также множество еще неклассифицированных вариантов синдрома Элерса – Данло.

4.1.4. Доброкачественная гипермобильность суставов

Как и все описанные диспластические фенотипы, высокая мобильность суставов, оцененная по Бейтону, еще не означает наличия клинически значимого синдрома. Высокая мобильность суставов может быть генетически детерминирована, но может быть достигнута путем регулярных тренировок. Спортивный отбор, проводимый в раннем детском возрасте, в такие виды спорта, как гимнастика и акробатика, часто предусматривает поиск генетически одаренных детей с высокой мобильностью суставов. Протекая долгое время как доброкачественная гипермобильность суставов, такая способность может с возрастом стать клинически значимым синдромом. Диагностика синдрома гипермобильности суставов была рассмотрена выше (см. раздел 3.6) и основана на Брайтонских критериях, ревизованных позднее R. Graham (2000). Уместно отметить, что доброкачественная гипермобильность суставов диагностируется лишь на основе признаков повышенной мобильности суставов и может включать в себя как случаи повышенной мобильности, достигнутой регулярными физическими тренировками, так и гипермобильность суставов, в основе которой лежат мутации гена теназина-Х и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков внеклеточного матрикса.

4.1.5. Неклассифицируемый фенотип

К *неклассифицируемому фенотипу* следует относить поражения с «*неспецифическими нарушениями соединительной ткани*». Согласно пересмотренным Гентским критериям 2010 года, к этой категории относятся случаи выявления 5 и более баллов системного вовлечения соединительной ткани у лиц моложе 20 лет без расширения аорты и признаков ПМК. Поскольку пересмотр Гентских критериев не дает ответа на вопрос о тактике ведения и лечении пациентов старше 20 лет с числом баллов системного вовлечения соединительной ткани 5 и более, дальнейшее накопление знаний о клинической значимости такого вовлечения с клинической точки зрения представляется особенно важным.

Отдавая дань многочисленным отечественным исследованиям, основанным на использовании количественного, или балльного подходов к диагностике ДСТ, и позволившим продемонстрировать её вклад в формирование особенностей клинической картины многих заболеваний внутренних органов, к неклассифицируемому фенотипу следует относить и случаи выявления не менее **шести малых** внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, при условии исключения всех вышеназванных синдромов и фенотипов, и при наличии отягощенного по ННСТ семейного анамнеза и лабораторных данных, под-

тверждающих нарушение метаболизма соединительной ткани.

4.1.6. Повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация

Повышенная диспластическая стигматизация

- Наличие трех и более малых внешних признаков дисплазии;
- Различные сочетания малых костных, кожных и суставных признаков, наличие которых не позволяет классифицировать один из перечисленных синдромов и фенотипов.

Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация

- Наличие единичных малых внешних признаков;
- Наличие 3 и более малых аномалий сердца, (включая удлинение или недиагностическое пролабирование створок МК без признаков митральной регургитации и миксоматоза) и/или соединительно-тканного каркаса других внутренних органов (дистопия почек, висцероптоз, трахеобронхомегалия и др.).

Два вышеназванных заключения могут выноситься при выявлении нескольких клинически значимых, но не классифицируемых в конкретный синдром или фенотип, признаков. Лишь дальнейшее накопление научных данных и клинических наблюдений позволит уточнить клиническую и прогностическую ценность этих проявлений ДСТ.

4.2. Дифференциальная диагностика диспластических фенотипов

Учитывая сходство симптоматики и возможность взаимного наложения признаков при различных диспластических синдромах, вопросы дифференциальной диагностики требуют уточнения:

- наличие признаков, позволяющих поставить диагноз «синдром ПМК или первичный миксоматозный ПМК» исключает возможность любого из перечисленных далее синдромов и фенотипов;
- диагноз «марфаноидная внешность» может быть установлен при наличии критериев **вовлечения костной системы** и при отсутствии признаков вовлечения других органов и систем, характерных для синдрома Марфана;
- наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике MASS-подобного (марфаноподобного) и элерсоподобного фенотипов, поскольку при первом могут иметь место признаки вовлечения кожи, точно так же, как при элерсоподобном фенотипе – изменения костной системы. В подобных случаях при дифференциальной диагностике следует учитывать выраженность и количество признаков изменений скелета и кожи. Вероят-

ность элерсopodobного фенотипа существенно повышается при наличии двух и более кожных признаков и отсутствии признаков долихостеномелии;

- диагнозы MASS-подобного фенотипа (марфаноподобного фенотипа) и элерсopodobного фенотипа исключают возможность неклассифицируемого фенотипа;

- заключение о неклассифицируемом фенотипе возможно лишь при отсутствии критериев диагностики других вышеназванных синдромов и фенотипов;

Повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация занимают последние места в иерархии заключений, а оценка их клинической значимости требует проведения специальных исследований.

Диагностика вышеназванных синдромов и фенотипов требует не только знания внешних признаков, но и обследования состояния других органов и систем и, прежде всего, сердечно-сосудистой. Особое место в диагностике вовлечения сердца и сосудов в диспластический процесс занимает эхокардиография, без которой сегодня невозможно исключить наследственную патологию аорты и митрального клапана. Именно на результатах ЭхоКГ-исследования основана диагностика MASS-фенотипа и пролапса митрального клапана.

4.3. Возрастные аспекты диагностики ННСТ

Генетический дефект может проявляться в разные возрастные периоды и, чем раньше возникают клинические симптомы такого дефекта, тем более выражена клиническая картина заболевания и тяжелее прогноз. В процессе роста и развития организма происходит накопление дефектов в системе соединительной ткани (белки внеклеточного матрикса, ферменты, клетки). Время появления клинических признаков различных ННСТ зависит от временных закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и характера факторов внешней среды.

Убедительно показано, что в раннем детском возрасте диагноз синдрома Марфана вызывает особые затруднения и возможен на основе клинических данных лишь в 56% случаев (Faivre L. et al. 2008). С другой стороны, диагностика синдрома гипермобильности суставов по клиническим признакам гипермобильности просто невозможна у детей и подростков до 16 лет.

Говоря о возрастных аспектах проблемы, следует подчеркнуть, что многие признаки, обычно ассоциирующиеся с ННСТ, могут быть связаны с процессами старения (сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, варикозная болезнь и др.), что затрудняет диагностику многих синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп. Другие (мобильность суставов) с возрастом уменьша-

ются, что также требует целенаправленного сбора анамнеза для уточнения диагноза синдром гипермобильности суставов. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для клинической диагностики ННСТ обладают костные признаки.

4.4. Вегетативная дисфункция и нарушения ритма при ННСТ

Вегетативная дисфункция является одним из наиболее распространенных синдромов, сопровождающих различные ННСТ (Гордон И. Б. и др., 1984, Gazit Y. et al., 2004). Более того, по мнению некоторых авторов, вегетативную дисфункцию следует рассматривать как малый диагностический критерий синдрома гипермобильности суставов (Rowe P. C. et al., 1999, Levy H. P., 2004).

Высокая частота вегетативной дисфункции, при различных ННСТ, по-видимому, обусловлена наследуемыми особенностями лимбико-ретикулярного комплекса. По данным литературы, у большинства пациентов с ННСТ, предъявляющих жалобы на слабость, утомляемость и сердцебиение, выявляются признаки ортостатической недостаточности или неустойчивости. У пациентов с синдромом Марфана в основе этих жалоб часто лежит ортостатическая гипотензия. У лиц с синдромом Элерса – Данло чаще регистрируется постуральная ортостатическая тахикардия. Отмечено, что применение малых доз β -адреноблокаторов и в том и в другом случаях дает положительный эффект. Большое число лиц с диспластическими фенотипами также предъявляют разнообразные жалобы, которые можно отнести к проявлениям вегетативной дисфункции. Речь идет об обмороках и пресинкопальных состояниях, кардиалгиях, ощущениях сердцебиения, чувстве нехватки воздуха, повышенной утомляемости, нарушениях терморегуляции и др. Часто именно эти жалобы и служат причиной первого обращения пациентов к врачу. При этом характер выявленных нарушений вегетативной регуляции может оказаться весьма различным (Белозеров Ю. М., 2004). Это обстоятельство необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов. При выявлении признаков вегетативной дисфункции показано проведение комплексной терапии включающей общие мероприятия и медикаментозную поддержку с использованием β -адреноблокаторов при выраженной гиперсимпатикотонии.

Наличие и выраженность вегетативной дисфункции у лиц с диспластическими фенотипами не исключает наличия у них других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как аритмии, артериальная гипо- и гипертензия.

Нарушения сердечного ритма и проводимости частый спутник различных ННСТ. В основе развития аритмий при этих состояниях лежат как анома-

лии структуры и функции проводящей системы сердца (дисфункция синусового узла и синоатриальной зоны, добавочные проводящие пути и межфасцикулярные соединения), так и те гемодинамические нарушения, которые возникают при регургитации крови из-за пролапса клапанов. Определенную роль в развитии нарушений ритма и проводимости при ННСТ могут играть и вегетативная дисфункция, и нарушения баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия). Терапевтическая тактика в каждом конкретном случае определяется характером и выраженностью аритмии, наличием сопутствующей патологии и метаболических нарушений.

4.5. ННСТ и МКБ X. Примеры диагнозов

В МКБ-X отражены основные моногенные ННСТ и несколько наследственных синдромов, отнесенных к группе диспластических фенотипов:

Q 78.0 Несовершенный остеогенез. Врожденная ломкость костей.

Q 79.6 Синдром Элерса – Данло

Q 87.4 Синдром Марфана

I 34.1 Пролапс митрального клапана

M 35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности. Семейная слабость связок.

При кодировании диагноза у пациента с синдромами и фенотипами не классифицированными в МКБ (марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип и др.) следует использовать ведущие клинические проявления, рубрифицированные в МКБ. Для описания полиорганных поражений зачастую недостаточно одного шифра, лишь совокупность кодов МКБ позволяет отразить уникальный набор признаков ННСТ у конкретного пациента.

При формулировке диагноза пациента с признаками ННСТ необходимо стремиться на основании результатов обследования диагностировать конкретные наследственные синдромы, а диагноз «неклассифицируемый диспластический фенотип» использовать для случаев, когда идентифицировать ННСТ не представляется возможным. При формулировке диагноза следует указывать клинически значимые признаки, характеризующие тот или диспластический синдром или фенотип, формируя, таким образом, портрет пациента, понятный врачу последующего контакта.

Ниже приведены примеры формулировки диагнозов у лиц с ННСТ.

А. Диагноз основной: Синдром Марфана. Аневризма восходящего отдела аорты. Пролапс митрального клапана.

Осложнения: Аортальная регургитация II степени. Желудочковая экстрасистолия.

В. Диагноз основной: Синдром Элерса – Данло. Классический тип? Пролапс митрального клапана. Аневризма межпредсердной перегородки.

Осложнения: Митральная регургитация I степени. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия.

С. Диагноз основной: MASS-фенотип. Пограничное расширение восходящего отдела аорты (Z критерий 1,9). Пролапс митрального клапана. Килевидная деформация грудной клетки. Продольное плоскостопие 1 ст. Висцероптоз. Миопия высокой степени (7D).

Осложнения: Митральная регургитация I–II степени.

Д. Диагноз основной: Синдром пролапса митрального клапана (с признаками системного вовлечения соединительной ткани – 6 баллов). Марфаноидная внешность. Воронкообразная деформация грудной клетки II степени. Асимметричный трехстворчатый аортальный клапан. Множественные хорды левого желудочка.

Соматоформная вегетативная дисфункция.

Осложнения: Митральная регургитация II степени. Предсердная экстрасистолия.

Е. Диагноз основной: Первичный миксоматозный пролапс митрального клапана. Килевидная деформация грудной клетки 1 ст. Грыжа белой линии. Гипермобильность суставов (4/9 по Бейтону);

Осложнения: Митральная регургитация II степени.

Ф. Диагноз основной: Синдром гипермобильности суставов.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Соматоформная вегетативная дисфункция.

Осложнения: Привычный вывих правого локтевого сустава

Гастроэзофагеальный рефлюкс II степени. Хронический эзофагит.

Важно подчеркнуть, что диагнозы «синдром дисплазии соединительной ткани» или «дисплазия соединительной ткани» не имеет права на существование, поскольку не предполагают наличия конкретной этиологии, механизмов патогенеза и алгоритма диагностики, а также отсутствуют в МКБ-10.

5. Тактика ведения и лечение пациентов с ННСТ

Усилия исследователей сегодня направлены на поиск генно-инженерных методов для коррекции генетических дефектов, лежащих в основе ННСТ. Вместе с тем, реальная помощь пациентам сегодня лежит в сфере практической медицины и заключается в разработке общих мероприятий по диагностике и лечению ННСТ в целом и методов профилактики и лечения отдельных форм.

5.1. Общие подходы к лечению ННСТ

Общие подходы к лечению ННСТ и, прежде всего, диспластических фенотипов должны содержать рекомендации по психологической поддержке, режиму дня и двигательной активности, диетотерапии, физическим методам лечения, медикаментозной терапии метаболического характера. Это особенно важно для лиц до 20 лет, когда такие мероприятия могут оказать существенное влияние на метаболизм соединительной ткани.

Несмотря на недостаточный уровень доказательности (С или D), всем пациентам с признаками ННСТ рекомендуется принимать курсами основные группы препаратов, прямо и опосредованно воздействующих на метаболизм соединительной ткани.

1 группа: стимуляторы коллагенообразования – витамин С (аскорбиновая кислота), кроме случаев кальциурии и оксалатно-кальциевой кристаллурии, кальцитрин, стекловидное тело, L-карнитин, карнитина хлорид, солкосерил в сочетании с витаминами группы В (В₁, В₂, фолиевая кислота, В₆) и микроэlementными добавками, содержащими ионы Cu²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺.

2 группа: корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов – хондроитинсульфан, ДОНА (глюкозамина сульфат), содержащие гликозаминогликаны – глюкозамин, румалон.

3 группа: регуляторы обмена кальция и фосфора – альфа-кальциферол (витамин D₂), кальций-D₃-Никомед, Витрум кальциум с витамином D, остеогенон, кальцимакс и др.

4 группа: антиоксиданты и препараты улучшающие клеточное дыхание – фосфаден, милдронат, лецитин, и комплексы эссенциальных аминокислот (кофермент Q₁₀ – кудесан, L-карнитин – элькар, лецитин, лецитин-холин и др.).

Примерная схема курсовой метаболической терапии пациентов с ННСТ (Нечаева Г. И., Викторова И. А., 2007)

1-й курс:

– магнерот по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 недели, далее – 2–3 таблетки в сутки до 4 месяцев;

– пролин 0,5; по 1 капсуле 3 раза в день 2 месяца;

– аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день – 4 недели;

– милдронат 5 мл раствора в/в медленно ежедневно № 10, далее – по 250 мг 2 раза в день 12 дней;

– актовегин по 5–10 мл в/в струйно № 10 ежедневно, затем по 200 мг 3 раза в день внутрь перед едой 4 недели.

2-й курс:

– сульфат меди (выпускается в составе других препаратов);

– структум капсулы по 500 мг; 2 раза в день во время еды 4 месяца;

– кальций-форте таблетки 500 мг/сут 1–2 месяца.

– мексидол 2–4 мл в/в струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида № 10 ежедневно, затем 0,25–0,50 г в сутки в 2–3 приема до 2–6 недель.

3-й курс:

– цинкит табл. по 10 мг; по 1 таблетке 2 раза в день 2–4 месяца;

– пролин 0,5 по 1 капсуле 3 раза в день 2 месяца

– предуктал 0,02 в таблетках, по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца.

Кроме общих мер, направленных на улучшения метаболизма соединительной ткани, следует использовать целый ряд лечебных и профилактических мероприятий, которые определяются особенностями течения основного наследственного заболевания и преимущественным вовлечением тех или иных органов и систем.

Проведение специальных мероприятий, направленных на профилактику осложнений, необходимо при синдромах, сопровождающихся развитием аортальной и/или митральной регургитации.

5.2. Расслоение и разрыв аорты при синдроме Марфана

Сосудистые поражения весьма часто сопутствуют различным формам ННСТ. Речь идет о расширении аорты и легочной артерии, формировании сосудистых аневризм. Среди ННСТ наиболее частой причиной развития аневризмы аорты является синдром Марфана. Кроме того, ряд других заболеваний соединительной ткани может вести к расширению и аневризме аорты. Известны мутации рецепторов *TGFβR1* или *TGFβR2*, которые могут приводить к развитию синдрома Луиса – Дитца. Сосудистый тип синдрома Элерса – Данло обусловлен мутациями в гене *COL3A1*, кодирующем коллаген III типа, что создает предрасположенность к агрессивным и сосудистым заболеваниям. Развитие аневризмы брюшного отдела аорты связывают с высоким сывороточным уровнем тенасцина-X и уменьшением его содержания в аневризматической ткани (Zweers M. C. и соавт., 2004).

Разрывы и расслоение аневризмы аорты ежегодно становятся причиной от 1% до 2% от всех случаев смерти в промышленно развитых странах и 50000 смертей в США (Pearson G. D. и соавт., 2008). За последние 40 лет средняя продолжительность жизни при синдроме Марфана возросла приблизительно на одну треть (Keane M, Pyeritz R., 2008). Это стало возможным благодаря совершен-

ствованию диагностической техники, медикаментозной терапии, направленной на снижение темпов прогрессии расширения аорты, своевременному выявлению пациентов для проведения кардиохирургических вмешательств, а также совершенствованию оперативной техники.

5.2.1. Тактика ведения, профилактика и лечение

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов по диагностике и ведению пациентов с патологией грудной аорты (Hiratzka LF et al., 2010) всем пациентам с синдромом Марфана при отсутствии противопоказаний должны назначаться β -адреноблокаторы (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). Лозартан также показан пациентам с синдромом Марфана для снижения скорости расширения аорты, в отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций II а, уровень доказательности B). При дилатации аорты показан постоянный контроль за уровнем АД, прием β -адреноблокаторов независимо от возраста. Профилактическое действие этой группы препаратов наиболее выражено при диаметре аорты более 4 см. Факторами риска расслоения аорты следует считать увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы более 5 см, быстрый темп нарастания дилатации аорты (более 5% или 2 мм в год у взрослых), а также указание на расслоение аорты у близких родственников. Детям с синдромом Марфана рекомендуют динамическое ЭхоКГ-наблюдение с интервалом в 6–12 месяцев с измерением диаметра корня аорты. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов есть указание на исследования эффективности назначения β -адреноблокаторов детям, которое обеспечивало снижение скорости расширения аорты на фоне приема β -адреноблокаторов на 0,2 мм/год.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению взрослых пациентов с врожденными заболеваниями сердца (Baumgartner H. et al., 2010) хирургическое лечение аневризмы аорты у пациентов с синдромом Марфана может быть рекомендовано при размере аорты более 50 мм (I C класс). При размерах аорты от 46 до 50 мм оперативное вмешательство рекомендуется в случае тяжелой аортальной или митральной недостаточности, увеличении размеров аорты более 2 мм в год, планируемой беременности или данных семейного анамнеза о расслоении аорты. В соответствии с рекомендациями (Hiratzka LF et al., 2010) вмешательства на аорте у пациентов с генетическими заболеваниями (синдромы Марфана, Элерса – Данло, Луиса – Дитца а также при двусторонним аортальном клапане) должны планиро-

ваться при размерах аорты 40–50 мм (Класс рекомендаций I C). Также, если индекс площади корня аорты ($\pi r^2/\text{рост см}^2/\text{м}$) превышает 10, такому пациенту показано хирургическое вмешательство. Для пациентов с синдромом Луиса – Дитца хирургическая коррекция аорты может быть рекомендована в случае подтвержденной мутации в генах *TGFBR1* и 2 при размерах аорты 42 мм по ЭхоКГ (внутренняя граница), или 44–46 мм по КТ или МРТ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Хирургическое вмешательство для профилактики расслоения и разрыва аорты показано при ее расширении на уровне синусов Вальсальвы до 5,0 см (Keane M. G. et al., 2008). Беременность у женщин с синдромом Марфана увеличивает риск расслоения аорты.

5.3. Первичный пролапс митрального клапана

Первичный ПМК, благодаря своей распространенности, доступности для диагностики и клинической значимости занимает особое место среди ННСТ. Вопросы ведения пациентов с ПМК рассмотрены в рекомендациях по ведению пациентов с клапанными пороками сердца Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (Bonow R. O. et al., 2006).

5.3.1. Особенности ведения пациентов с первичным ПМК

Большинству пациентов с ПМК показаны обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. В особенности это относится к пациентам, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой (Zuppiroli A. et al., 1995; Rosen S. E. et al., 1994). Ограничение больших физических нагрузок или занятий соревновательным спортом рекомендовано при наличии умеренной дилатации левого желудочка, его дисфункции, неконтролируемой тахикардии, удлинении интервала QT, синкопальных состояниях, расширении корня аорты (Fontana M. E. et al., 1991). При наличии изолированного ПМК беременность не противопоказана.

Бессимптомных пациентов с ПМК и пациентов с ПМК без митральной регургитации следует клинически обследовать каждые 3–5 лет. Повторное ЭхоКГ исследование не показано, и выполняется только при наличии признаков высокого риска при первичном ЭхоКГ исследовании, а также в случае подозрения на наличие значимой митральной регургитации или иного сердечно-сосудистого заболевания. Пациенты высокого риска или имеющие умеренно выраженную или тяжелую митральную недостаточность должны обследоваться не реже одного раза в год. Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью име-

ющим клиническую симптоматику или нарушение систолической функции левого желудочка, показано кардиохирургическое лечение (Bonow R. O. et al., 2006).

5.3.2. Лечение

Пациенты с ПМК и жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию β-адреноблокаторов (Schaal S. F. et al., 1992). В ряде случаев достаточно отказаться от таких стимуляторов как кофеин, алкоголь и курение. Ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут потребовать дополнительного лечения (Bonow R. O. et al., 2006). Эффективность препаратов магния при первичном ПМК была показана в работах отечественных и зарубежных авторов (Акатова Е. В., 2010., Степура О. Б. и соавт., 1999, Lichodzewska B. et al., 1997, Пшепий А. Р. и соавт., 2008). Через шесть месяцев регулярного приема препарата магнерот (по 1 таблетке три раза в день) не только нормализовались ЧСС и уровень артериального давления, снизилось число эпизодов нарушений ритма, но и уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана. Кроме того, отмечены значительное уменьшение выраженности изменений кожи и деструкции и дезорганизации коллагеновых и эластических волокон. Приведенные данные дают основание для проведения пациентам с ПМК курсов метаболической терапии, включающих препарат магнерот.

Прием ацетилсалициловой кислоты (75–325 мг/сут) показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками на синусовом ритме и без тромбов в левом предсердии. Перед назначением ацетилсалициловой кислоты необходимо убедиться в отсутствии оксалатурии и уточнить данные семейного анамнеза по поводу мочекаменной болезни. При назначении ацетилсалициловой кислоты пациенты должны избегать употребления оральных контрацептивов и курения. Прием ацетилсалициловой кислоты можно ограничить у пациентов с ПМК, перенесшим инсульт, но не имеющих признаков митральной регургитации, фибрилляции предсердий, тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии этих осложнений или неэффективности ацетилсалициловой кислоты показан прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0.

Антибиотики для профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях сопровождающихся бактериемией, назначают пациентам с ПМК, в особенности при наличии митральной регургитации, утолщения створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия.

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, сопровождающейся клинической симптоматикой или дилатацией и систолической дисфункцией ЛЖ (конечный систолический размер более 40 мм, фракция выброса по Симпсону менее 60%). В большинстве случаев при ПМК эффективна реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана (Bonow R. O. et al., 2006).

5.4. Синдром Элерса – Данло, синдром гипермобильности суставов

Лечение синдрома Элерса – Данло зависит от конкретных проявлений, имеющих у пациента. Важное значение имеет защита кожи от травм и воздействия прямых солнечных лучей. Учитывая высокую ранимость кожи, лечение травм требует большой осторожности, а профилактика инфицирования раны приобретает первостепенное значение. Наложение швов может быть затруднено из-за повышенной ранимости кожных покровов. Гипермобильный тип синдрома Элерса – Данло трудно отличим от синдрома гипермобильности суставов. Успешное лечение пациентов с СГМС предполагает своевременную диагностику избыточной подвижности суставов и определение приоритетных проблем пациента. Ведущим мероприятием при лечении является кинезотерапия с индивидуализированным подбором упражнений, выполняемых в домашних условиях для укрепления мышечного корсета в целом, так и мышечного аппарата, окружающего проблемные суставы. Для этого следует использовать сочетание динамических и статических упражнений. Необходимо также выработка правильного стереотипа движений у пациента и использование ортезов. При наличии выраженного болевого синдрома проводится курсовое физиотерапевтическое лечение, используются нестероидные противовоспалительные препараты.

5.5. Аритмии и внезапная смерть при ННСТ

Нарушения сердечного ритма и проводимости частый спутник различных наследуемых синдромов и диспластических фенотипов. Накопленный за последние годы опыт, свидетельствует, что нарушения ритма и проводимости особенно характерны для синдрома Марфана и ряда родственных ему ННСТ. Речь идет о MASS-фенотипе (марфаноп-

добном фенотипе), первичном ПМК с признаками системного вовлечения соединительной ткани и марфаноидной внешности. Следует помнить, что предупреждение внезапной сердечной смерти при наследуемых синдромах должно сводиться к своевременной диагностике моногенных ННСТ, конкретных диспластических фенотипов, выявлению у них сосудистых аномалий и, прежде всего, расширения артерий, а также клинически значимых аритмий.

Заключение

Диагностика и лечение ННСТ – один из самых сложных разделов медицинской науки. К ННСТ относятся не только редко встречающиеся моногенные формы, но и целый ряд генетически неоднородных, но близких по своим фенотипическим и клиническим проявлениям форм. На основе принципов, заложенных в основу диагностики различных моногенных форм ННСТ (большие и малые при-

знаки и критерии диагностики, понятие системного вовлечения соединительной ткани) следует выделять классифицируемые моногенные ННСТ и диспластические фенотипы.

Врач должен уметь определить показания для медико-генетического консультирования, дать рекомендации по планированию семьи, определить тактику ведения пациентов с различными наследственными нарушениями и наметить план лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений, улучшение качества жизни, профилактику возможных осложнений. Дальнейшее накопление знаний в области диагностики различных видов ННСТ, многоцентровые рандомизированные исследования, направленные на поиск эффективных методов лечения и профилактики станут основанием для дальнейшего совершенствования наших знаний в этой области медицины и совершенствования рекомендаций по диагностике и лечению ННСТ.

Литература

- Акатова Е. А. Идиопатический пролапс митрального клапана – результаты 15-летнего наблюдения: автореферат дис. ... доктора мед. наук. М.: 2010. 50 с.
- Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 527 с.
- Белозеров Ю. М., Гнусаев С. Ф. Пролапс митрального клапана у детей. М.: Мартис, 1995. 120 с.
- Беляева Е. Л., Земцовский Э. В. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006; 2:21–4.
- Гордон И. Б., Рассохин В. М., Никитина Т. Н. и др. Конституциональная (генетически обусловленная) вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при идиопатическом пролапсе митрального клапана. Кардиология. 1984; 1:63–7.
- Горохов С. С. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин призывного возраста с аномально расположенными хордами левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 4 (прил. 2):123.
- Громова О. А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. Дисплазия соединит. ткани. 2008; 1:25–34.
- Дайхин Е. И., Козлова Н. И., Сиванова Л. А. Некоторые актуальные проблемы биохимической диагностики патологии соединительной ткани. Педиатрия. 1983; 4:68–70.
- Домницкая Т. М., Дьяченко А. В., Куприянова О. О., Домницкий М. В. Клиническая оценка использования оротата магния у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология. 2005; 3:76–81.
- Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк: ИД «Заславский», 2009. 361 с.
- Еремин М. Е., Евсеева М. Е., Кошель В. И. Хронический тонзиллит и дисплазия соединительной ткани. Ставрополь, 2008. 101 с.
- Земцовский Э. В. Пролапс митрального клапана. СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. 160 с.
- Земцовский Э. В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана. Сибирский медицинский журнал. 2011; 3. Выпуск 2:13–9.
- Земцовский Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. СПб.: «Ольга», 2007. 80 с.
- Земцовский Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен»? Кардиоваскулярная профилактика. 2008; 6:73–6.
- Земцовский Э. В., Красовская Ю. В., Парфенова Н. Н., Антонов Н. Н. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана. Тер. архив. 2006; 12:50–5.
- Земцовский Э. В., Малев Э. Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2011. 160 с.
- Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Лунева Е. Б. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. Вестник аритмологии. 2010; 63:61–5.
- Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Парфенова Н. Н., и др. Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? Артериальная гипертензия. 2008; 1 (прил. 2):18–23.
- Земцовский Э. В., Парфенова Н. Н., Малев Э. Г. и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 2 (прил. 2):63–8.
- Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. СПб.: «Невский диалект», 2000. 271 с.
- Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: «ЭЛБИ», 2009. 714 с.
- Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. Казанский медицинский журнал. 2007; 5 (прил.):2–5.
- Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология. 2000; 9:78–90.
- Клеменов А. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. М., 2005. 136 с.
- Клеменов А. В. Первичный пролапс митрального клапана. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2002. 42 с.
- Лобанов М. Ю., Давтян К. У., Земцовский Э. В. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС. Тезисы VII Всероссийской конференции «Современные возможности холтеровского мониторинга». Вестник аритмологии. 2006 (приложение): 79–80.
- 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; 4:25–30.
- Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Реева С. В. и др. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник СПбМАПО. 2011; 2:134–41.
- Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Тимофеев Е. В., Реева С. В. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. Российский семейный врач. 2011; 2:4–8.
- 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.
- Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д., Мельник О. О. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Международный мед. журнал. 1998; 1:17–22.
- Митрофанова Л. Б., Карев В. Е., Шляхто Е. В., Ковальский Г. Б. Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция. Архив патологии. 2005; 5:20–3.
- Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца. М., 1987. 288 с.
- Мутафьян О. А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. 480 с.
- Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. 188 с.
- Нечаева Г. И., Викторова И. А., Друк И. В., Вершинина М. В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология. 2004; 2:116–20.
- Нечаева Г. И., Викторова И. А., Калинина И. Ю. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача. Семейный врач. 2003; 3:34–6.

39. Онищенко Е. Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 192 с.
40. Перетолчина Т. Ф., Иорданиди, С. А., Антюфьев В. П. Аритмогенное значение аномальных хорд сердца. Доктор Лендинг. 1995; 3:23–5.
41. Прокоп Д., Кюваними Х., Тромп Дж. Наследственные болезни соединительной ткани. В кн.: Т. Р. Харрисон. Внутренние болезни. М.: Практика, 2002. С. 2646–60.
42. Пшепий А. Р., Малев Э. Г., Реева С. В., Панкова И. А. Оценка эффективности терапии препаратом «Магнерот» у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 2 (прил. 1):78.
43. Разумов В. В. О причинности некоторой отчужденности для клинической медицины представлений о стромально-паренхиматозных взаимодействиях (аналитический обзор). Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани. Матер. 1 всеросс. научно-практической конференции. Омск, 2005: 9–15.
44. Рудой А. С. Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной области у лиц молодого возраста с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 19 с.
45. Степура О. Б., Мельник О. О., Шехтер А. Б. и др. Результаты применения магниевого соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Росс. мед. вестн. 1999; 2:64–9.
46. Сторожаков Г. И., Верещагина Г. С., Малышева Н. В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Серд. недостат. 2001; 6:287–90.
47. Трисветова Е. Л., Бова А. А. Предпосылки и причинные факторы развития пролапса митрального клапана. Клиническая медицина. 2003; 3:4–8.
48. Трисветова Е. Л., Юдина О. А. Анатомия малых аномалий сердца. Минск.: ООО «Белпринт», 2006. 104 с.
49. Фомина И. Г. Клинико-генетические аспекты синдрома преждевременного возбуждения желудочков: автореф. дис. ... доктора мед. наук. М., 1991. 45 с.
50. Форстер О. В., Шварц Ю. Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? Вестник аритмологии. 2003; 33:18–21.
51. Шараев П. Н. Определение свободного и белковосвязанного гидроксипролина в моче. Лабораторное дело. 1990; 12:23–5.
52. Шараев П. Н., Сахабуддинова Е. П., Лекомцева О. И., Кошикова С. В. Определение свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2009; 1:7–9.
53. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2005. 248 с.
54. Яковлев В. М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. Омск, 1990:3–5.
55. Яковлев В. М., Глотов А. В., Ягода А. В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005. 234 с.
56. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Изд-во «Агентство курьер», 2001. 160 с.
57. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Гасаненко Л. Н. Пролапс митрального клапана (этиология, патогенез, клиника, лечение). Томск: Изд. Томского университета, 1985. 187 с.
58. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Шевцова Е. В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во «Сибирский издательский дом», 2004. 144 с.
59. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: Изд. Омской государственной мед. академии, 1994. 217 с.
60. Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Викторова И. А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция. Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума. Омск: Изд-во ОГМА, 2002: 3–10.
61. Ades L; CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. Heart Lung Circ. 2007; 16:28–30.
62. Allen H, Harris A, Leatham A. Significance and prognosis of an isolated late systolic murmur: a 9 to 22-year follow-up. Br Heart J 1974; 36:525–32.
63. Babuty D, Cosnay P, Breuille JC, et al. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17:1090–9.
64. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, et al. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. N Engl J Med 1980; 302:139–44.
65. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). European heart journal 2010 Dec;31 (23):2915–57.
66. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J of Medical Gen 1988; 29:581–94.
67. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. American Journal of Medical Genetics 1998; 77 (1):31–7.
68. Bergman I, Loxley R. Lung tissue hydrolysates: Studies of the optimum conditions for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. Analyst 1969; 94 (120):575–84.
69. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the 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 2008 Sep;52 (13): e1–142.
70. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state. Postgrad Med 1988; 29:152–62.
71. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation. NY: Futura Publishing Company, 2000. 753 p.
72. Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st. Century. Hellenic J Cardiol 2002; 43:183–8.
73. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart Diseases: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. W. B. Saunders Company, 2002. 2297 p.
74. Chandraratna PA, Nimalasuriya A, Kawanishi D, et al. Identification of the increased frequency of cardiovascular abnormalities associated with mitral valve prolapse by two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1984; 54:1283–5.
75. Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, et al. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral valve prolapse. N Engl J Med 1982; 307:776–81.
76. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. American Journal of Medical Genetics 1996; 62:417–26.
77. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. Ann Intern Med 1982; 97:826–32.
78. Devereux RB, Frary CJ, Kramer-Fox R, et al. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. Am J Cardiol 1994; 74:1024–9.
79. Dietz H.C., Pyeritz R.E. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Molec Genet 1995; 4:1799–809.
80. Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2–p12.1. Am J Hum Genet 1999; 65:1242–51.
81. Faivre L, Collod-Beroud G, Child A, et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. J Med Genet 2008; 45:384–390.
82. Fontana ME, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. Curr Probl Cardiol 1991; 16:309–75.
83. Freed LA, Acierno JS Jr., Dai D, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. Am J Hum Genet 2003; 72:1551–9.
84. Freed LA, Benjamin EJ, 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;40:1298–304.
85. Gazit Y, Nahir M, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. Am J Med 2003; 15:33–40.
86. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). Journal of Rheumatology 2000; 27 (7):1777–9.
87. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al., Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science 2006;312 (5770):117–21.
88. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2010 Apr;55 (14): e27–e129.
89. Jeffrey AJ, Spinale FG, Ikonomidis JS. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. J Vasc Res 2009;46 (2):119–37.
90. Keane M.G., Pyeritz R.E. Medical management of Marfan syndrome/Circulation 2008; 117:2802–13.
91. Keer R., Grahame R. Hypermobility syndrome In: Recognition and management for physiotherapists. Harley Street, 2003. P.234.
92. Leibold MG, Distefano D, Prioleau PG, et al. Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1982;307:228–31.
93. Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, Wooley CF. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. Ann Intern Med 1980;92:171–8.
94. Lichodzievska B, Kloš J, Rezler J, et al; Clinical Symptoms of Mitral Valve Prolapse are Related to Hypomagnesium and Attenuated by Magnesium Supplementation. Am J Cardiol 1997; 79 (6):768–72.
95. Lucas RV Jr., Edwards JE. The floppy mitral valve. Curr Probl Cardiol 1982;7:1–48.
96. Malcev E, Zemtsovsky E, Reeva S, et al. Cardiomyopathy in mitral valve prolapse. Eur J Echocardiogr 2011; 12 (Suppl 2): i63.
97. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. Rheumatology 2006; 45: 502–7.
98. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, et al. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1989;320:1031–6.
99. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. Circulation 2004;109 (22):2807–16.
100. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, et al. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. European Heart Journal 2001;22:261–8.

101. McCormack M, Briggs J, Hakim A, Grahame R. Joint laxity and the benign Joint Hypermobility Syndrome in Students and professional Ballet Dancers. *J Rheumatol* 2004; 31:173–178.
102. Mills P, Rose J, Hollingsworth J, Amara I, Craige E. Long-term prognosis of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1977; 297:13–8.
103. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33 (3):407–11.
104. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation* 2005;112:2022–30.
105. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305–9.
106. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*. 2008;118 (7):785–91.
107. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64:507–12.
108. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1994;74:374–80.
109. Schaal SF. Ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Cardiovasc Clin* 1992; 22: 307–16.
110. Schwarz T, Gotsman MS. Mitral valve prolapse in osteogenesis imperfecta. *Isr J Med Sci* 1981;17:1087–8.
111. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101–16.
112. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Recovery of left ventricular function after surgical correction of mitral regurgitation caused by leaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137 (5):1071–6.
113. Takamoto T, Nitta M, Tsujibayashi T, et al. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study. *J Cardiol Suppl* 1991;25:75–86.
114. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28 (2):230–68.
115. Vohra J, Sathe S, Warren R, et al. Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:387–93.
116. Wilson LA, Keeling PW, Malcolm AD, Russel RW, Webb-Peploe MM. Visual complications of mitral leaflet prolapse. *Br Med J* 1977;2:86–8.
117. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. *Am Heart J* 1994; 128: 919–27.
118. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;75:1028–32.
119. Zweers MC, Hakim AJ, Grahame R, Schalkwijk J. Joint hypermobility syndromes: the pathophysiologic role of tenascin-X gene defects. *Arthritis Rheum* 2004;50 (9):2742–9.

Приложение 1

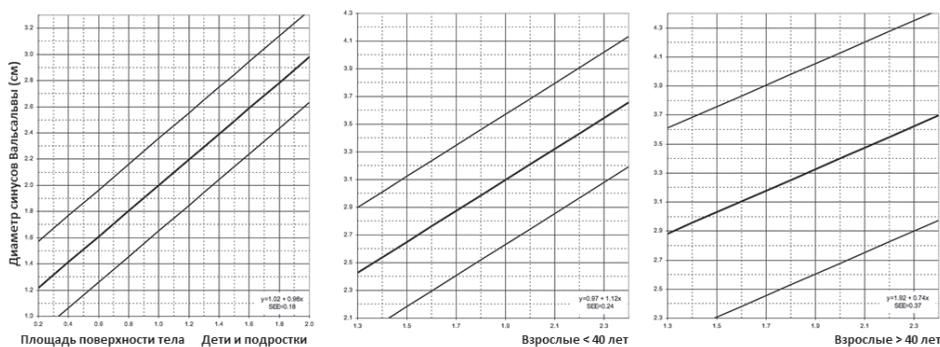


Рис 1–1. Номограммы для оценки размеров корня аорты на уровне синусов Вальсальвы с учетом допустимых колебаний в зависимости от площади поверхности тела. Измерение диаметра аорты проводят при эхокардиографии в парастеральной позиции по длинной оси.

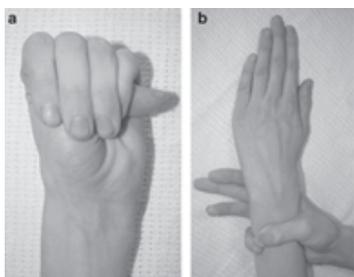


Рис 1–2. Симптомы арахнодактилии: симптом большого пальца (а) и симптом запястья (б). Симптом большого пальца положителен, когда вся дистальная фаланга приведенного большого пальца выходит за ульнарную границу ладони, независимо от того достигается этот выход с помощью исследователя или без нее. Симптом запястья положителен, когда при охвате запястья кистью второй руки кончик большого пальца перекрывает весь ноготь пятого пальца.

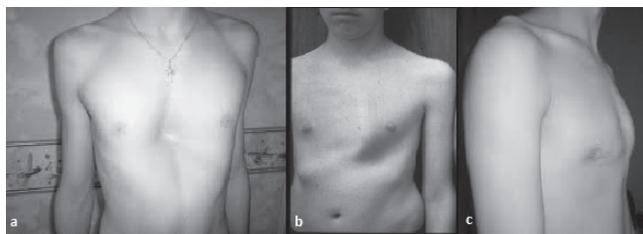


Рис 1–3 Деформация грудной клетки: воронкообразная (а), асимметричная (б), килевидная (с)

Воронкообразная (pectus excavatum) и асимметричная деформации грудной клетки оцениваются в один балл. Килевидная деформация грудной стенки (pectus carinatum) является специфичной для диагноза синдрома Марфана и оценивается в 2 балла.

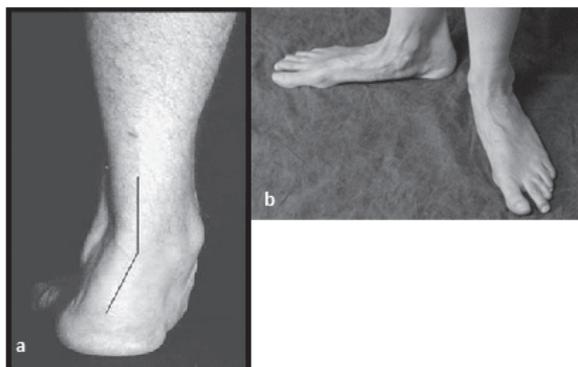


Рис 1–4. Вальгусная деформация стопы (а) и плоскостопие (b)

Вальгусная деформация в комбинации с продольным плоскостопием и снижением свода стопы (ранее описывалась как медиальная ротация медиальной лодыжки) оценивается в два балла. Вальгусная деформация должна оцениваться спереди и сзади, при этом следует отличать эту форму от обычного плоскостопия без значительной вальгусной деформации (один балл).

Плоскостопие (*pes planus*) является состоянием, характеризующимся снижением сводов стопы. Уплотнение продольного свода стопы приводит к развитию продольного плоскостопия, а расплывчатость переднего ее отдела – поперечного.



Рис. 1–5 Спонтанный пневмоторакс

На рентгенограмме грудной клетки виден ателектаз левого легкого.

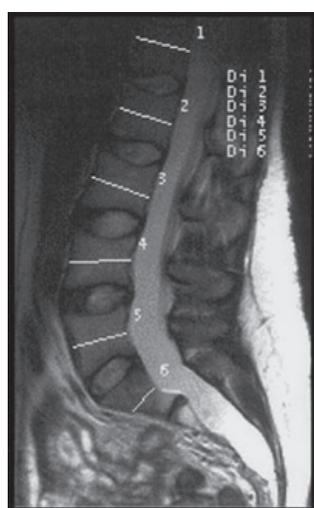


Рис 1–6. Эктазия твердой мозговой оболочки

Для выявления пояснично-крестцовой эктазии твердой мозговой оболочки может использоваться компьютерная томография или магнитно-резонансная томография.



Рис 1–7. Протрузия вертлужной впадины

На рентгеновском снимке в прямой проекции представлена медиальная протрузия вертлужной впадины на 3 мм выше подвздошно-седалищной (Кохлер) линии, что позволяет диагностировать эту патологию. Не существует определенных КТ или МРТ критериев для постановки диагноза, однако отмечается изменение нормальной овальной формы тазового входного отверстия на уровне вертлужной впадины.

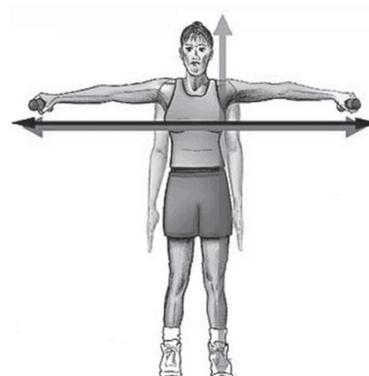


Рис 1–8. Коэффициенты долихостеномелии

Сочетание сниженного отношения верхнего сегмента (ВС) к нижнему (НС) $< 0,85$, и увеличенный размах рук (PP) по отношению к росту (P) (для взрослых) $> 1,05$ при условии отсутствия значительного сколиоза вносит один балл системного вовлечения соединительной ткани. Для отношения ВС/НС у детей патологическим считается – ВС/НС < 1 (для возраста 0–5 лет), ВС/НС $< 0,95$ (для 6–7 лет), ВС/НС $< 0,9$ (8–9 лет) и $< 0,85$ (старше 10 лет). Нижний сегмент определяется как расстояние от края лобкового симфиза в положении «стоя» до пола, а верхний сегмент, как P – НС. Важно помнить, что ни одно из этих отношений не дает точного результата при наличии тяжелого сколиоза или кифоза.

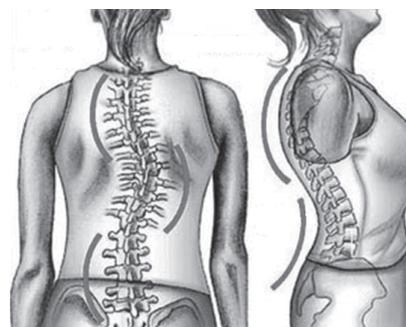


Рис 1–9. Сколиоз и торако-люмбальный кифоз

Сколиоз может быть диагностирован клинически при искривлении позвоночника во фронтальной плоскости и асимметрии межреберных промежутков слева и справа на 1,5 см и более. На рентгенограмме угол Кобба (угол между линиями, проведенными вдоль верхней границы верхнего позвонка и вдоль нижней пластины нижнего позвонка, оцениваемого участка в переднезадней проекции) должен составлять не менее 20°. В отсутствие сколиоза в один балл можно оценить выраженный пояснично-грудной кифоз.



Рис 1–10. Неполное разгибание локтевого сустава

О неполном разгибании локтевого сустава можно говорить, если он не разгибается полностью, а угол между плечевой костью и предплечьем составляет 170 градусов и менее.



Рис 1–11. Лицевые дизморфии

В один балл оцениваются лицевые дизморфии, если у пациента оказывается, по крайней мере, три из пяти типичных лицевых признака, к которым относятся долихоцефалия, антимонголидный разрез глаз, экзофтальм, ретрогнатия и скуловая гипоплазия.

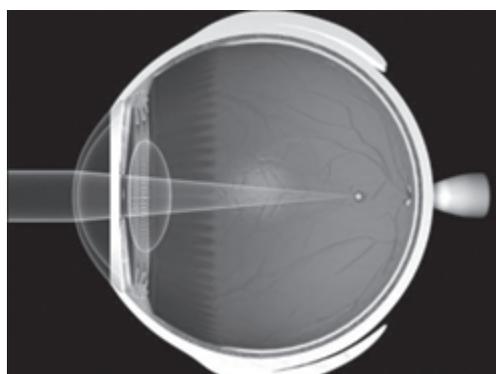


Рис 1–13. Миопия

Учитывая, что близорукость очень распространена при больных с синдромом Марфана, она обычно оценивается в динамике, имеет тенденцию к раннему началу, выраженной и быстрой прогрессии. Миопия более 3 диоптрий является одним из признаков системной вовлеченности, но оценивается лишь в один балл.



Рис 1–12. Атрофические стрии

Атрофические стрии считают значимым диагностическим признаком, если они не связаны с отмеченными пациентами изменениями веса (или беременностью), и если они имеют необычное местоположение: середина спины, поясничная область, плечо, подмышечная область или бедро.

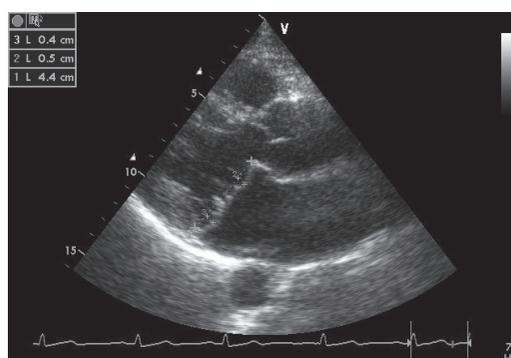


Рис. 1–14. Проплап митрального клапана

Нет никаких специальных критериев, отличающих ПМК при синдроме Марфана, от самостоятельного первичного ПМК. Для его диагностики используются общепринятые стандарты (прогиб одной или обеих створок митрального клапана за уровень митрального кольца во время систолы более чем на 2 мм в парастеральной позиции).

Приложение 2

ГЛОССАРИЙ

1. **Акрогерия** — (*acrogeria*; акро- + греч. *geron* старик; син.: Готтрона акрогерия, Готтрона синдром) наследственная болезнь, характеризующаяся врожденной атрофией кожи конечностей, наиболее выраженной на кистях и стопах, в сочетании с их гипоплазией; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

2. **Апикальные буллы** — эмфизематозные участки легкого, располагающиеся субплеврально в верхних долях легких и превышающие в диаметре 1 см.

3. **Арахнодактилия** — (*arachnodactylia*; арахно- + греч. *daktylos* палец) «паучьи» пальцы.

4. **Варикоцеле** — варикозное расширение вен яичка и семенного канатика.

5. **Гипертелоризм** — широко расставленные глаза.

6. **Дисплазия** — нарушение формирования (развития) той или иной ткани. Корректное употребление термина дисплазия соединительной ткани, предполагает наличие морфологических данных об изменениях её структуры

7. **Дисплазия соединительной ткани** — не вполне корректный термин, использующийся как синоним наследственного нарушения соединительной ткани

8. **Долихосигма** (*dolichosigma*; греч. *dolichos* длинный + анат. [*colon*] *sigmoideum* сигмовидная кишка) — аномалия развития сигмовидной кишки, характеризующаяся ее удлинением.

9. **Долихостеномелия** (*dolichostenomelia*; *dolichos* длинный + греч. *stenos* узкий + *melos* часть тела, конечность) — диспропорционально длинные конечности — диагностируется при измерении длины сегментов туловища.

10. **Долихоцефалия** (*dolichocephalia*; *dolichos* длинный + греч. *kephale* голова; син.: длинноголовость, долихоцефалия) — удлиненная форма черепа в переднезаднем направлении.

11. **Краниосиностоз** — преждевременное срастание швов черепа.

12. **Миоз** (*miosis*; греч. *meiosis* уменьшение, убыль) — сужение зрачка (диаметр менее 2,5 мм).

13. **Ретикулярное ливедо** — синевато-фиолетовые пятна на коже конечностей и туловища.

14. **Ретрогнатия** — (*retrognathia*; ретро- + греч. *gnathos* челюсть) сдвиг верхней челюсти назад при ее нормальных размерах.

15. **Рубцы атрофические** — плоские, мягкие, малоподвижные в результате атрофии клетчатки под ними. Кожа рубца истончена, не выступает над здоровой кожей.

16. **Синдром соединительнотканной дисплазии** — некорректный термин, использующийся ошибочно для обозначения выявленных у пациента нескольких признаков дизэмбриогенеза.

17. **Спондилолистез** — смещение позвонков относительно друг друга.

18. **Стрии атрофические** — растяжения кожи, возникшие в результате истончения и утраты эластичности ее внутренних слоев и разрушения коллагеновых волокон.

19. **Трабекула нормальная** — мышечный тяж, плотно примыкающий к эндокарду желудочка.

20. **Трабекула аномальная** — мышечный или фиброзно-мышечный тяж, неплотно примыкающий к эндокарду желудочка или соединяющий стенку желудочка с межжелудочковой перегородкой.

21. **Трахеобронхиальная дискинезия** — повышенная подвижность стенок трахеи и бронхов: расширение при вдохе и сужение просвета на выдохе.

22. **Трахеобронхомалиция** — (*tracheobronchomalacia*) диффузное или очаговое размягчение хрящей трахеи и бронхов, связанное с врожденными морфологическими дефектами хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов.

23. **Трахеобронхомегалия** — (синдром Мунье — Куна) представляет собой врожденное чрезмерное расширение трахеи и крупных бронхов.

24. **Фенотип** — совокупность признаков индивидуума.

25. **Флоккулы радужки** — неравномерная зернистость радужной оболочки глаза.

26. **Хорда левого желудочка истинная** — фиброзный тяж, соединяющий папиллярную мышцу со створкой клапана.

27. **Хорда левого желудочка ложная** — фиброзно-мышечный или фиброзный тяж, соединяющий папиллярные мышцы между собой или со стенкой желудочка или межжелудочковой перегородкой.

28. **Эпикантус** — поперечная кожная складка у внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя.

29. **Энофтальм** — (от греч. *en* — в, внутри и *ophthalmos* — глаз), глубокое положение глаз.