

ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

РАЗРАБОТАНЫ КОМИТЕТОМ ЭКСПЕРТОВ
ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ
СЕКЦИЯ «ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА»

МОСКВА 2012

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ННСТ
2. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКА ННСТ
 - 2.1 Общие принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани
 - 2.2 Внешние и висцеральные признаки наследственных нарушений соединительной ткани и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции различных органов и систем
 - 2.2.1 Костные
 - 2.2.2 Кожные
 - 2.2.3 Мышечные
 - 2.2.4 Суставные
 - 2.2.5 Глазные
 - 2.2.6 Сердечно-сосудистая система
 - 2.2.7 Бронхо-легочная система
 - 2.2.8 Органы брюшной полости, малого таза и почек
 - 2.3 Малые аномалии развития
3. ННСТ, ИМЕЮЩИЕ СОГЛАСОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ
 - 3.1 Синдром Марфана
 - 3.2 MASS - фенотип
 - 3.3 Первичный пролапс митрального клапана
 - 3.3.1. Эхокардиографическая диагностика
 - 3.3.2.Классификация и терминология
 - 3.3.3 Распространенность ПМК
 - 3.3.4 Особенности течения и стратификация риска при пролапсе митрального клапана
 - 3.4 Синдром Элерса — Данло
 - 3.5 Несовершенный остеогенез
 - 3.6 Синдром гипермобильности суставов
4. ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ
 - 4.1. Алгоритмы диагностики диспластических фенотипов
 - 4.1.1. MASS-подобный фенотип
 - 4.1.2. Пограничный пролапс створок митрального клапана
 - 4.1.3. Марфаноидная внешность
 - 4.1.4. Элерсоподобный фенотип
 - 4.1.5 Доброкачественная гипермобильность суставов
 - 4.1.6. Неклассифицируемый фенотип
 - 4.1.7 Повышенная диспластическая стигматизация

- 4.2 Дифференциальная диагностика диспластических фенотипов
- 4.3. Возрастные аспекты диагностики ННСТ
- 4.4. Вегетативная дисфункция и нарушения ритма при ННСТ
- 4.5 ННСТ в МКБ-Х. Примеры диагнозов
- 5. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ННСТ
 - 5.1 Общие подходы к лечению ННСТ
 - 5.2 Расслоение и разрыв аорты при синдроме Марфана
 - 5.2.1 Тактика ведения, профилактика и лечение
 - 5.3 Первичный Проплапс митрального клапана
 - 5.3.1 Особенности ведения пациентов с ПМК
 - 5.3.2 Лечение
 - 5.4. Синдром Элерса-данло, синдром гипермобильности суставов
 - 5.5 Аритмии и внезапная смерть ПРИ ННСТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Список сокращений

- АД — аутосомно-доминантный
- АР — аутосомно-рецессивный
- АТ – аномальная трабекула
- ВД — вегетативная дисфункция
- ГАГ — гликозаминогликан
- ГМК — гладкие мышечные клетки
- ГМС — гипермобильность суставов
- ГОП – гидроксипролин
- ДСТ — дисплазия соединительной ткани
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЛЖ — левый желудочек
- ЛХ – ложная хорда
- ЛП — левое предсердие
- МАС — малые аномалии сердца
- MASS — фенотип (акроним: Mitral valve, Myopia, Aorta, Skeleton, Skin)
- МД — миксоматозная дегенерация

МПФ – марфаноподобный фенотип
МР — митральная регургитация
НКФ — неклассифицируемый фенотип
ННСТ — наследственные нарушения соединительной ткани
НДСТ — недифференцируемые дисплазии соединительной ткани
ПДС — повышенная диспластическая стигматизация
ПДСв — повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация
ПЖ — правый желудочек
ПВД — пиридинолин
ПМК — пролапс митрального клапана
ПТК — пролапс трикуспидального клапана
СВСТ – системное вовлечение соединительной ткани
СГМС — синдром гипермобильности суставов
СМ — синдром Марфана
СЭД — синдром Элерса — Данло
СЭДс — синдром Элерса — Данло сосудистый тип
СШГ – синдром Шпринцена-Гольдберга
СЛД – синдром Луиса-Дитца
TGF β -- трансформирующий фактор роста бета
TGFBR– рецепторы трансформирующего фактора роста бета
ЧЛА – чашечно-лоханочный аппарат
ЭПФ — элерсоподобный фенотип

ВВЕДЕНИЕ

Социальная значимость кардиологических аспектов проблемы наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани чрезвычайно высока. Созданная в 2006 году секция ВНОК «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 морфогенетических белков и их рецепторов в развитии ННСТ. Были 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 — Вилльфраншские критерии (Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998)
4. Международные рекомендации диагностики синдрома гипермобильности суставов (СГМС) — Брайтонские критерии, 1998 с последующей их ревизией R. Grahame (2000).
5. Руководство по лечению пациентов с клапанными болезнями сердца- (Bonow R.O et al., 2006)

6. Аналитический обзор «Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце». – Э.В. Земцовский. – СПб. – 2007. – 80с.

Настоящие рекомендации не ставят целью изложение всех аспектов одной из сложнейших проблем современной медицины, какой является проблема наследуемых 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, использующегося в процессе диагностики патологии. Следует использовать следующие термины и дефиниции.

Наследственные нарушения соединительной ткани - гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани.

Термин «*дисплазия соединительной ткани*» (*ДСТ*) может использоваться в широком и узком смыслах слова. В широком смысле ДСТ это синоним наследственных нарушений соединительной ткани. В узком смысле слова *дисплазия соединительной ткани* — *нарушения соединительной ткани*

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

Малые аномалии развития (МАР) – наследуемые или врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, способные при определенных условиях стать причиной нарушений функции.

Порок развития – 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, тенаскин и мн. др.), генов рецепторов ростовых факторов, в частности TGF- β (*transforming growth factor- β*), и матричных металлопротеиназ (ММП).

Мутации этих генов приводят к развитию множества ННСТ, число которых сегодня превысило 250 (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009). Речь идет о синдромах Марфана, Элерса — Данло, несовершенном остеогенезе (НО) и мн. др. *В их основе лежат известные моногенные дефекты белков экстрацеллюлярного матрикса, наследуемые преимущественно по аутосомно-доминантному (АД) или аутосомно-рецессивному (АР) 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 классификации OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 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). Точно так же, пролапс митрального клапана может встречаться при всех перечисленных наследуемых синдромах, но еще чаще является самостоятельным заболеванием.

Напротив, чрезвычайно велико число ННСТ, группирующихся в сходные по внешним и/или висцеральным признакам фенотипы, идентифицировать которые из-за трудностей проведения молекулярно-генетических исследований зачастую не представляется возможными. Именно такие ННСТ допустимо называть «дисплазиями соединительной ткани».

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 ННСТ

2.1 ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Общие подходы к диагностике ННСТ должна 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, фенотипическое и физикальное обследование. Чрезвычайно важной частью комплексного обследования пациента является обследование семьи, позволяющее подтвердить наследственную природу выявленной патологии.

Лабораторная диагностика. Перечень лабораторных показателей, изменение которых удастся 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

Гликозаминогликаны (ГАГ) являются важным компонентом основного вещества соединительной ткани, они обеспечивают межклеточные и межмолекулярные связи, участвуют в формировании различных элементов и свойств соединительной ткани.

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

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

Фибронектин относится к гликопротеинам; он существует в плазменной и тканевой фракциях и обеспечивает межклеточные и межмолекулярные связи, способствует миграции и пролиферации фибробластов и ГМК, а также 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.

Фибриллин относится к гликопротеинам; входит в состав микрофибрилл, формирующих основу эластина; находится в хрусталике, периосте, связан с эластиновыми волокнами в аорте. **Мутация гена *FBNI* при синдроме Марфана сопровождается:**

заменой в молекуле фибриллина пролина на аргинин;

повышением синтеза коллагена III типа и уменьшением продукции коллагена I типа (в норме соотношение I тип/III тип = 6/4, а при СМ 3/7).

Метод исследования: иммуногистохимия.

Показатели состояния коллагена

Нарушение образования и сборки коллагена имеет место при многих синдромах, относящихся к группе ННСТ. Так, уменьшение количества коллагена I типа выявляется при несовершенном остеогенезе. При синдроме Марфана и Элерса-Данло V типа уменьшается число поперечных сшивок коллагена, а нарушение структуры концевых участков коллагена выявляется при синдроме Элерса-Данло IV типа. При некоторых типах синдрома Элерса-Данло уменьшается количество гидроксипролина, недостаточность лизилгидроксилазы, а также снижение активности аминпроколлаген-пропептидазы. 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.

Гидроксипролин (ГОП). 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 Шараева П.Н. (1990) даёт представление об интенсивности обмена коллагена в целом и ограничено в использовании, т.к. данный показатель не имеет типовой специфичности и зависит от коллагена, содержащегося в пище, а также от функционального состояния почек.

Маркеры биосинтеза коллагена I типа - карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа, используются в качестве показателя остеогенеза при синдроме Марфана, синдроме Элерса-Данло и несовершенном остеогенезе:

их количество прямо пропорционально количеству откладываемого в кости коллагена;

содержание в крови не зависит от состояния клубочковой фильтрации, т.к. молекулярная масса данных соединений составляет 100 КД 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.

Маркеры деградации коллагена I типа:

Телопептиды коллагена I типа: С-телопептиды (карбокситерминальные телопептиды коллагена I типа) и N-телопептиды (аминотерминальные телопептиды коллагена I типа) – **показатели резорбции кости при синдроме Марфана, синдроме 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 (ИФА), а в моче - Urine Beta CrossLaps тест (ИФА);

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

Галактозилоксизин - показатель резорбции кости при синдроме Марфана, синдроме Элерса-Данло и несовершенном остеогенезе. Он весьма специфичен для коллагена I типа, является более чувствительным маркером разрушения кости, чем ГОП, не метаболизируется в печени и практически в неизменном виде экскретируется с мочой;

Для определения галактозилоксизина используется высокоразрешающая жидкостная хроматография с последующим флюоресцентным анализом; дефицит активности лизил-4-гидроксилазы 1, участвующей в гидроксировании лизина приводит к развитию гиперэластоза у пациентов с синдромом Элерса-Данло.

Поперечные соединения («сшивки» - cross-links) коллагенов I, II, III и IX типов: ПИД и ДПИД - показатели резорбции кости при синдроме Марфана, синдроме Элерса-Данло и несовершенном остеогенезе

пиридинолин (ПИД) - в костях и хрящах;

дезоксипиридинолин (пирилинкс-Д, ДПИД) содержится преимущественно в костях, а также в дентине, аорте и связках.

Соотношение ПИД/ДПИД зависит от типа ткани (для кости=3). Оба фрагмента выделяются с мочой в неизменённом виде и не зависят от характера употребляемой пищи, но подчиняются циркадным ритмам, поэтому для корректной оценки величины этого соотношения необходим его перерасчет на

уровень креатинина. Методы определения: ИФА, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Регуляторы обмена коллагена:

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИММП):

дисбаланс может быть использован для оценки ремоделирования соединительнотканых структур при ряде наследуемых синдромов; определяется с помощью ИФА.

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) существует в нескольких изоформах: TGF- β 1, -2, -3 и -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, т.е. индуцирует апоптоз ГМК, способствует трансформации фибробластов в миофибробласты, повышению активности ММП и деградации внеклеточного матрикса [Jeffrey A. J. et al., 2009].

Определяется с помощью иммуноферментного анализа.

Тенасцин X - относится к группе морфогенетических белков и является регулятором активности ММП:

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.

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.

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

Остеокальцин:

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

в сыворотке крови определяется радиоиммунным и иммуноферментным методом.

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

Содержание в крови кальция, фосфора, а также кальций-регулирующих гормонов (паратгормона, соматотропного гормона и пролактина) и витамина D₃ (25-ОН-Витамина D)

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

При многих наследуемых синдромах удастся 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 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 УЗИ исследование органов брюшной полости и почек, позволяющее выявить птозы внутренних органов, малые аномалии развития желчного пузыря, селезенки и почек. Лучевые методы диагностики (Rg-исследование тазобедренных суставов, КТ или МРТ 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, необходимо направлять пациента на консультацию к специалистам, выполнять инструментальные исследования, 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 РАЗЛИЧНЫХ 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 со стороны различных органов и систем и ассоциированных с различными наследственными синдромами.

2.2.1 Костные

1. Килевидная деформация грудной клетки
2. Воронкообразная деформация грудной клетки
3. Долихостеномелия диагностируется при измерении длины сегментов туловища
 - 3.1 Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему < 0,86
 - 3.2 Размах рук/рост $\geq 1,05$
 - 3.3 Отношение длина стопы: рост более 15%
 - 3.4 Отношение длина кисти: рост более 11%
4. Арахнодактилия*
 - 4.1 Симптом запястья
 - 4.2. Симптом большого пальца
5. Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез

6. Кифоз и 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*
 - энофтальм
 - скошенные вниз глазные щели
 - гипоплазия скуловых костей
 - ретрогнатия*
11. Нарушение роста и скученность зубов
12. Прямая спина
13. Ломкость костей

* здесь и далее см. приложение 3.

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. Медиальное смещение медиальной лодыжки
3. Плоскостопие продольное и/или поперечное
4. Спондилез
5. Спондилолистез
6. 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. Проплапс митрального клапана
3. Малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), открытое овальное окно, асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), диагональные, поперечные и множественные ложные хорды (ЛХЛЖ) и множественные аномальные трабекулы (АТЛЖ) 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. Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет
6. Расширение либо расслоение стенки 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 ударах

2.2.7. Бронхо-легочная система

1. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)
2. Трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия
3. Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически
5. 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 формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря
6. Долихосигма
7. Недостаточность баугиниевой заслонки
8. Проплапс гениталий у женщин
9. Удвоение чашечно-лоханочной системы

Важно понимать, что *практически все перечисленные внешние и висцеральные признаки могут в одном случае выступать как самостоятельный изолированный дефект соединительной ткани, а в*

другом,- как проявление системной наследственной патологии и плейотропного действия мутантных генов (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

Малые аномалии развития (МАР) – изменения строения различных органов и тканей, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. МАР, как и признаки ННСТ следует разделять на внешние и висцеральные. К внешним относятся аномалии развития кожи и костей черепа кисти и стопы (гиперпигментация и депигментация кожи, оттопыренные уши, отсутствие мочки уха, долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия, синдактилия, сандалевидная щель и др.). К висцеральным , - изменения строения внутренних органов (удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек, добавочная доля с селезенки и малые аномалии сердца (МАС). 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, способствуя развитию различных заболеваний или становясь фактором риска кардиальной патологии (парадоксальные эмболии при ООС, стеноз аорты при

асимметрии трехстворчатого аортального клапана, тромбоэмболические осложнения при АМПП).

На основе фенотипического обследования, семейного анамнеза, результатов инструментального обследования врач должен уметь заподозрить то или иное ННСТ. Сказанное делает необходимым знакомство широкого круга врачей с действующими рекомендациями по диагностике наиболее распространенных моногенных ННСТ.

3. ННСТ, ИМЕЮЩИЕ СОГЛАСОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДИАГНОСТИКИ

3.1 СИНДРОМ МАРФАНА (СМ)

Синдром Марфана – аутосомно-доминантное ННСТ. Диагностика синдрома Марфана основана на Гентских критериях. Гентские критерии 1996 года (De Raere A. et al., 1996) себя вполне оправдали и показали, что позволяют диагностировать синдром Марфана (СМ) примерно в 95% случаев. Это очень важное обстоятельство, которое дает основание в условиях малой доступности и высокой стоимости молекулярно-генетического исследования мутаций гена фибриллина 1 (*FBN1*), настаивать на необходимости широкого распространения знаний о клинических признаках СМ и близких ему моногенных заболеваний соединительной ткани.

Пересмотр Гентских критериев 2010 отличается клинической ориентированностью. Вместо множества признаков, встречающихся при синдроме Марфана, в Гентских критериях 2010 выделено два, обладающих наибольшей специфичностью. Речь идет о расширении аорты и эктопии (подвывихе) хрусталика. Все остальные признаки были оценены с точки зрения специфичности для данного заболевания. Наиболее специфичные признаки сведены в таблицу, анализ которой позволяет оценить **системное вовлечение соединительной ткани (СВСТ)**.

Важно подчеркнуть, что в рамках ревизованных критериев тестирование **FBNI** не является обязательным (что связано с его высокой стоимостью), но приобретает больший диагностический вес. 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, невзирая на наличие или отсутствие признаков СВСТ, за исключением тех, которые характерны для синдромов 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). Однако, следует исключить СШГ, СЛД или СЭДс, а также провести надлежащее альтернативное генетическое тестирование (генов 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 идентификацию мутации в гене **FBNI**, которая связана с ННСТ, сопровождающимся расширением или расслоением аорты.

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 СВСТ 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 (что необходимо для проведения дифференциального диагноза). Особенно важно

подчеркнуть, что нельзя пользоваться абсолютными значениями диаметра аорты, но следует проводить расчет Z-критерия, позволяющего учесть возраст и росто-весовые данные пациента. Для его расчета следует определить площадь поверхности тела(ППТ) 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.

1. Площадь поверхность тела (ППТ) человека по формуле Дюбуа

(DuBois and DuBois, 1916):

$ППТ = 0,007184 \cdot (H \cdot 0,725) \cdot (M \cdot 0,425)$, где ППТ – площадь поверхности тела, (м²); H – рост человека, (см);M – масса тела (кг).

2. Расчет должного диаметра аорты для данного возраста (Roman M.J., 1989): ДДКа (см) = 1,92 + 0,74 · ППТ*

3. Расчет Z критерия:

$Z = (ДКа - ДДКа) / k$ где k: для возраста до 20 лет- 0,18, от 20 до 39 лет- 0,24 от 40лет - 0,37

(ДКа – диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы; ДДКа – должный диаметр корня аорты).

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 СМ является оценка СВСТ.

СВСТ оценивают в баллах, которые имеют отдельные внешние и висцеральные признаки согласно таблице 1.

Как видно из таблицы, 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.

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
Дуральная эктазия	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верх/низ ≤ 0.86 и размах рук/рост ≥ 1.05 без выраженного сколиоза	1
Сколиоз или кифоз	1
Недоразгибание локтя	1
Лицевые признаки (от трех из пяти) (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)	1
Миопия	1
Стрии на коже	1
Пролапс митрального клапана	1

Как видно из представленной таблицы, в оценку системной вовлеченности включены далеко не все признаки, сопутствующие СМ, 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 (КДГК) более специфична для синдрома Марфана, нежели воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК). В новых Гентских критериях КДГК оценивается в два балла, в то время как ВДГК оценивается в 1 балл.

По два балла имеют вальгусная деформация стопы, спонтанный пневмоторакс, эктазии твердой мозговой оболочки и протрузии 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) в сочетании с увеличенным соотношением размаха рук к росту (РР:Р) (для взрослых более 1,05) при наличии невыраженного сколиоза вносит один балл в оценку СВСТ. В ревизованных 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 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°.

Наличии сколиоза или тораколумбального кифоза оценивается одним баллом. Разгибание локтевого сустава считается неполным, если угол между плечом и предплечьем составляет 170° или менее. Один балл может быть присвоен на основе выявления лицевых характеристик, если у пациента выявляется, по меньшей мере, три из пяти типичных лицевых признаков (долихоцефалия, опущение уголков глаз, энофтальм, ретрогнатия, скуловая гипоплазия).

Как и раньше, любой, спонтанно возникающий пневмоторакс, остается диагностическим признаком. В перечень признаков СВСТ включена и пояснично-крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки, которая может быть диагностирована при проведении компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Важно подчеркнуть, что эктазия твердой мозговой оболочки является чувствительным, но недостаточно специфичным признаком СМ, 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 в Гентских критериях 1996 года.

Для диагностики протрузии вертлужной впадины могут быть использованы: классическое рентгенологическое исследование, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография. Выявление медиальной протрузии вертлужной впадины по меньшей мере 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 СВСТ имеют пролапс митрального клапана и миопия ≥ 3 диоптрий. Эти признаки, равно как и иные признаки СВСТ, 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) и имеют нетипичное расположение, такое как середина спины, поясничная область, плечо, подмышечная область или бедро.

Из Гентских критериев 2010 исключены гипермобильность суставов, арковидное нёбо и рецидивирующие или послеоперационные грыжи, как обладающие недостаточной специфичностью. Важно подчеркнуть, что столь строгий подход к оценке СВСТ ориентирован исключительно на диагностику СМ и не может быть распространен на все наследуемые синдромы и фенотипы.

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

Для лиц младше **20 лет** диагностика должна строиться с учетом баллов системного вовлечения и Z критерия. При недостаточном уровне СВСТ (<7) и/или пограничных значениях показателей корня аорты ($Z < 3$) (без мутации **FBN1**) 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 СМ.

В тех случаях, когда установлена спорадическая или семейная мутация **FBN1**, однако, Z критерий не достигает величины 3,0 следует пользоваться термином **«вероятный синдром Марфана»**. При постановке диагноза **«Вероятный синдром Марфана»** необходимо регулярное ЭхоКГ наблюдения

за пациентом, а диагноз «синдром Марфана» может быть постановлен при превышении порогового значения размера аорты.

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

Таблица 2

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

Синдром	Особые условия	Алгоритм
Вероятный синдром Марфана	до 20 лет, спорадическая или семейная мутация <i>FBNI</i>	Z критерий <3.0
Неспецифическое нарушение соединительной ткани	до 20 лет в отсутствие мутации <i>FBNI</i>	СВСТ (<7) и/или Z критерий <3.0)
MASS фенотип	Старше 20 лет	СВСТ ≥ 5 и/или показатель корня аорты Z менее 2,0
Синдром ПМК*	Старше 20 лет	Сочетание ПМК с признаками СВСТ (количество баллов <5)

- По мнению членов Комитета Экспертов ВНОК диагностика синдрома ПМК не должна основываться на расчете количества баллов СВСТ (см. ниже)

Как видно из представленной таблицы границы между такими состояниями как MASS- фенотип и синдром ПМК весьма условны, так как оба диагноза предполагают отсутствие значимого расширения аорты при наличии ПМК, а избранная граница для оценки выраженности СВСТ в 5 баллов не

может быть признана надежным признаком для дифференциальной диагностики этих состояний.

Необходимо помнить и о ННСТ, имеющих сходные с СМ 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 СМ клинические проявления имеют также другие синдромы, перечень которых представлен в таблице 3.

Таблица 3

Критерии дифференциальной диагностики синдрома Марфана и других ННСТ

Синдромы	Ген	Отличительные признаки
Синдром Луиса-Дитца	TGFBR1/2	Расщепление язычка/ расщепление нёба, извитость сосудов, гипертелоризм, диффузные аневризмы аорты и артерий, краниосиностоз, косолапость, нестабильность шейного отдела позвоночника, тонкая и бархатистая, легкая травмируемая кожа
Синдром Шпринцена-Гольдберга	FBN1 и другие	Краниосиностоз, задержка умственного развития
Врожденная контрактурная арахнодактилия	FBN2	«мятые» уши, контрактурные изменения суставов
Синдром Вейла-Марчезани	FBN1 и ADAMTS10	Микро- и сферофакция, брахидактилия, тугоподвижность суставов
Синдром эктопии хрусталика	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Отсутствуют признаки дилатации корня аорты
Гомоцистинурия	CBS	Тромбозы, задержка умственного развития

Синдромы	Ген	Отличительные признаки
Семейный синдром аневризмы торакального отдела аорты (ССАТОА)	TGFBR1/2, ACTA2	Отсутствуют марфаноидные костные признаки, флоккулы радужки, ретикулярное ливедо
ССАТОА с бicuspidальным аортальным клапаном		
ССАТОА с открытым артериальным протоком	MYH11	
Синдром извитости артерий	SLC2A10	Генерализированная извитость артерий, стенозы артерий, лицевые дизморфии
Синдром Элерса-Данло (сосудистого, артрохалазийного, кифосколиотического типов)	COL3A1, COL1A2, PLOD1	Аневризма артерий среднего калибра, тяжелая степень клапанной недостаточности, просвечивающая кожа, истонченные рубцы, характерные черты лица

Среди всех перечисленных ННСТ, требующих проведения дифференциального диагноза с СМ, особого внимания заслуживает синдром Луиса-Дитца. Последний характеризуется более агрессивным течением, нежели СМ. Дело в том, что при СЛД расслоение аорты часто возникает в более молодом возрасте или при меньших размерах аорты (<40 мм) чем при СМ, а частота возникновения связанных с беременностью осложнений особенно высока.

СЛД характеризуется триадой признаков: гипертелоризм, расщепление нёбного язычка/волчьей пастью и/или извилистость артерий с восходящей аневризмой/расслоением аорты. В основе СЛД лежат гетерозиготные мутации в генах кодирующих рецепторы 1 или 2 типов трансформирующего фактора

роста- β (TGFB β 1 или TGFB β 2). Вопросы дифференциальной диагностики между CM и MASS-фенотипом будут рассмотрены ниже (см. раздел 4.4.1).

3.2 MASS - фенотип

Название «MASS – фенотип» (синонимы MASS – синдром, марфаноподобный синдром) исторически происходит от акронима латинских терминов, обозначающих миопию (**M**yoopia), пролапс митрального клапана (**M**itral valve prolapse), расширения аорты (**A**ortic dilatation), изменения кожи (**S**kin) и костей скелета (**S**keleton). Накопленный за последние десятилетия опыт продемонстрировал высокую вариативность признаков, сопутствующих MASS – фенотипу, который крайне трудно отличить от синдрома Марфана с неполным набором признаков. Именно поэтому критерии диагностики «MASS – фенотипа» согласно ревизованным Гентским критериям существенно упрощены. Сегодня для постановки этого диагноза нет необходимости выявлять весь набор перечисленных в акрониме признаков. Согласно этим рекомендациям MASS - фенотип может диагностироваться 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 в себя как случаи CM с неполными набором признаков, включенных в упомянутые критерии. Отметим, что при отсутствии полного набора критериев, необходимых для постановки диагноза CM, 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 является наследственным нарушением соединительной ткани (Grau JB. 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 – АД 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 филамина А, ответственных 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 активность 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 роль магния в функционировании вегетативной нервной системы, поскольку дефицит ионов магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови, т.е. развитию гиперкатехоламинэмии, изменению тонуса папиллярных мышц и формированию ПМК. Имеются также данные, указывающие на возможное участие вирусной инфекции в развитии и прогрессировании пролапса митрального клапана (Митрофанова Л.Б. и соавт., 2005).

3.3.1 ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Основным методом диагностики пролапса митрального клапана 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.

Определение степени митральной регургитации в настоящее время проводится согласно рекомендациям АНА/АСС (Bonow R.O. et al., 2006). Для этого используются следующие качественные показатели: диаметр перешейка струи регургитации (*vena contracta*), объем регургитации и площадь отверстия регургитации, рассчитанные по площади проксимальной равноскоростной поверхности (PISA). Специфичной для ПМК является митральная регургитация, возникающая в конце систолы; она, как правило, высокоскоростная и эксцентричная.

Оценка систолической функции ЛЖ также важная составляющая ЭхоКГ исследования. Она является важным прогностическим фактором у пациентов с ПМК и тяжелой МН (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):

1) Плейотропное проявление некоторых классифицируемых наследственных нарушений соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.). Так, сочетание ПМК с расширением аорты и признаками СВСТ в 7 и более баллов дает основание рассматривать его как связанный с СМ. Но следует подчеркнуть, что лишь 1–2% пациентов с ПМК имеют одно из моногенных ННСТ (Grau J.V. et al., 2007).

2) Самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром: **первичный семейный ПМК** (familial mitral valve prolapse - MIM 157700), **первичный миксоматозный ПМК** (myxomatous mitral valve prolapse - MIM 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 СВСТ 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 СВСТ, причем степень выраженности системного вовлечения может превышать 5 баллов. В силу сказанного при постановке диагноза «**Первичный пролапс митрального клапана**» следует указывать степень выраженности системного вовлечения в баллах (см. табл.1)

3) 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 МАС, число которых, как известно, тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков дизэмбриогенеза (Ягода А.В., Гладких Н.Н., 2007).

3.3.3 Распространенность ПМК

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 было проанализировано 16.185 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 понимать, что эластичность створок МК изменяется с возрастом, и данные о распространенности, полученные на взрослом контингенте, далеко не отражают распространенность ПМК среди лиц молодого возраста. Так, согласно данным проводимого 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 ПМК

В соответствие 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.

Г.И. Сторожаков и др. (2001) определяют степень риска на наличии и выраженности множества факторов: аускультативной картине, степени пролапса, выраженности миксоматозной дегенерации створок, митральной регургитации, возрасте, фибрилляции предсердий, ХСН, артериальной гипертензии и т.д.

Большинство пациентов с ПМК, без признаков МД створок и легкой МР, 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 МР, приводящей к дилатации ЛЖ и ЛП, развитию фибрилляции предсердия, систолической дисфункции ЛЖ и хронической сердечной недостаточности. Возникновение и быстрое прогрессирование МР 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 является крайне низкой (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 сегодня на Вильфраншских критериях (Beighton et al., 1998). В них вместо ранее признанных десяти выделены шесть типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены по мере возможности данными лабораторных исследований. Ниже приведены наиболее распространенные типы СЭД (таблица 4).

Таблица 4

Классификация типов Элерса — Данло

Большие критерии	Малые критерии	Молекулярный дефект
Классический тип, АД, OMIM 130000		
1.Повышенная растяжимость кожи. 2.Широкие атрофические рубцы 3.Гипермобильность суставов.	Гладкая, бархатистая кожа. Моллюскоидные псевдоопухли Подкожные сферические образования. Осложнения гипермобильности суставов (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие) Мышечная гипотония, задержка развития моторики. Ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах. Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного	Pro alfa 1(V) или Pro alfa 2(V) коллаген цепей типа V Ненормальная структура волокон коллагена по типу «цветной капусты»

	отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность). Хирургические осложнения (послеоперационные грыжи) Наличие аналогичных заболеваний в семье	
Гипермобильный тип, АД, OMIM 130020		
1. Кожные патологические проявления (гиперрастяжимость и/ или гладкая, бархатистая кожа). Генерализованная гипер-мобильность суставов	Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов. Хронические боли в суставах / конечностях Наличие аналогичных заболеваний в семье	Мутации генов синтеза коллагена III α 1, тенаскина X
Сосудистый тип АД, OMIM 130050		
1. Тонкая, просвечивающая кожа. 2. Артериальная/ интестинальная/ маточная слабость или разрывы. 3. Обширные кровоподтеки и повышенная ранимость. 4. Характерный внешний вид лица.	<i>Акрогерия.</i> Гипермобильность малых суставов. Разрыв сухожилий и мышц. Эквинотарусная деформация стопы (косоплоскость). Варикозные вены в юношеском возрасте. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула. Пневмоторакс/пневмогемоторакс. Недоразвитие десны. Наличие аналогичных заболеваний в семье, внезапная смерть близких родственников.	1) аномальная структура коллагена III, вырабатываемого фибробластами 2) мутации гена COL3A1
Кифосколиотический тип AP OMIM 225400		

<p>1. Генерализованная гипермобильность суставов.</p> <p>2. Тяжелая мышечная гипотония с рождения</p> <p>3. Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение.</p> <p>4. Слабость склер и разрыв глазного яблока.</p>	<p>Ранимость кожи, атрофические рубцы.</p> <p>Склонность к гематомам</p> <p>Разрыв артерий.</p> <p>Марфаноидная внешность.</p> <p>Уменьшение размеров роговицы</p> <p>Радиологически значимое нарушение остеогенеза.</p> <p>Семейный анамнез, например, болезнь сибсов.</p>	<p>Этот тип обусловлен дефицитом коллаген-модифицирующего фермента лизил-гидроксилазы.</p>
---	---	--

Артрохалазия АД ОММ 130060

<p>1. Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами.</p> <p>2. Врожденное двустороннее смещение тазобедренного сустава.</p>	<p>Повышенная растяжимость кожи.</p> <p>Ранимость кожи, атрофические рубцы.</p> <p>Легко возникающие гематомы</p> <p>Мышечная гипотония.</p> <p>Кифосколиоз</p> <p>Легкий остеопороз (радиологическое исследование)</p>	<p>Выявление электрофорезом цепей pN $\alpha_1(I)$ или pN $\alpha_2(I)$, выделенных из коллагена кожи или из культуры фибробластов кожи</p> <p>Полный или частичный пропуск экзона 6 в сДНК коллагена COL1A1 или COL1A2</p>
--	---	---

Дерматоспараксис AP 305200

Недостаточная активность проколлаген-пептидазы

<p>1. Тяжелая форма слабости кожи.</p> <p>Провисающая, излишняя кожа.</p>	<p>Мягкая, рыхлая текстура кожи.</p> <p>Легко возникающие гематомы</p> <p>Преждевременный разрыв плодных оболочек</p> <p>Большие грыжи (пуповинные, паховые).</p>	<p>Результаты электрофореза цепочек pN$\alpha_1(I)$ и pN$\alpha_2(I)$ из коллагена типа I, выделенных из дермы в присутствии ингибиторов протеазы.</p>
---	---	--

Прочие формы АД 130080, 225310, 147900, 130070

Сокращения: АД- аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный типы наследования

Требования к диагностике синдрома Элерса — Данло

- Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. По-возможности диагноз должен быть подтверждён 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-ХВ (TNXB), ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена (PLOD1, ADAMTS2), определения уровня тенасцина-ХВ, лизил-4-гидроксилазы 1, проколагеновой N-протеиназы в сыворотке крови.

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

Помимо СЭД вышеперечисленные признаки ННСТ могут соответствовать еще целому ряду наследственных заболеваний.

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

3.5 НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Несовершенство́нный остеоге́нез (НО, osteogenesis imperfecta) — группа ННСТ, характеризующаяся повышенной ломкостью костей. В настоящее время выделяют 12 типов НО. НО I–V типов являются заболеваниями, наследуемыми АД, вызванными мутацией генов коллагена I типа (COL1A1, COL1A2). VI–XII типы НО наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обусловлены

мутациями генов FKBP10, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH2, SP7 и SERPINF1.

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

Основными клиническими проявлениями НО являются повышенная ломкость и деформация костей, слабость связочного аппарата суставов, низкий мышечный тонус, маленький рост и голубые склеры. Помимо ломкости костей и аномалий развития зубов для НО характерны голубые склеры, снижение слуха. Нередко НО сопровождается повышенной эластичностью кожи, гипермобильностью суставов и патологией клапанного аппарата сердца (ПМК, аортальная недостаточность, вторичная наследственная кардиомиопатия, клинически напоминающая дилатационную).

Диагноз НО основывается на данных семейного анамнеза, клинических данных, результатах рентгенологического обследования; возможно проведение гистоморфометрического исследования при биопсии подвздошной кости; структуры коллагена I типа, синтезируемого дермальными фибробластами *in vitro* (биопсия кожи), молекулярно-генетического анализа.

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 P. et al., 1999). Выраженность ГМС следует оценивать по девятибалльной шкале (табл. 5).

Девятибалльная шкала гипермобильности P.Beighton (1998)

Тест	Суставы	
	правый	левый
Способность		
1. пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°	1	1
2. пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
3. пассивно разогнуть локтевой сустав $\geq 10^\circ$	1	1
4. пассивно разогнуть коленный сустав $\geq 10^\circ$	1	1
5. интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей		
Итого	9	
Один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1–4, показатель гипермобильности составляет максимально 9 баллов.		

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. Балетным танцорам, 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 ГМС с клинической симптоматикой. Речь идет о частых вывихах и подвывихах суставов, артралгиях, вовлечении вегетативной нервной системы (вегетативная дисфункция). Таким образом, для понимания взаимоотношений между ГМС и СГМС уместно привести формулу Р. Грехама (Keer R., Grahame R., 2003).

**Гипермобильность суставов + симптоматика = синдром
гипермобильности суставов**

Клинические проявления СГМС частично совпадают с таковыми при других ННСТ. К ним, помимо ГМС, относятся повышенная растяжимость кожи, нарушение рубцевания и стрии, марфаноидная внешность, а также остеопения. R. Grahame (2000) полагает, что СГМС и гипермобильную форму ЭДС (ранее именовалась ЭДС, 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.

Ниже приведены критерии для распознавания СГМС** (Grahame R. et al., 2000) (табл. 6).

Таблица 6

Пересмотренные диагностические критерии синдрома гипермобильности суставов

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

* Сочетание **больших и малых критериев** под номером 1 и 2, соответственно, взаимоисключается.

** Критерии применимы для лиц от 16 до 85 лет

СГМС 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.

СГМС исключают при наличии синдромов Марфана или Элерса — Данло, иных типов, кроме гипермобильного типа ЭДС (ранее — EDS III), в соответствии с определениями, предусмотренными Гентскими (De Raere, 1996) и Вилльфраншскими (Beighton et al., 1998) критериями.

Таким образом, диагноз СГМС устанавливают при выявлении ГМС и суставных болей при условии исключения СМ, СЭД и ряда других близких им по клиническим проявлениям ННСТ. Диагноз СГМС у части пациентов сегодня может быть подтвержден лабораторными исследованиями уровня тенасцина-Х сыворотки крови и при анализе полиморфизма гена тенасцина-Х. В заключение подчеркнем, что в отличие от других, рассмотренных выше вариантов ННСТ, СГМС 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. ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ

Термин дисплазия соединительной ткани (ДСТ) в России стал синонимом ННСТ и даже получил еще более широкую трактовку, поскольку к «недифференцированным дисплазиям» (НДСТ) 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 было отмечено выше 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 полигенно-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 выше, 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 ГМС. Все фенотипы расположены в порядке убывания их клинической значимости.

1. MASS- подобный фенотип
2. Пограничный пролапс митрального клапана
3. Марфаноидная внешность
4. Элерсоподобный фенотип
5. Доброкачественная гипермобильность суставов (ДГМС)
6. Неклассифицируемый фенотип (НКФ)

В основу распознавания вышеназванных 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 СГМС, рекомендации АНА 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 сбора семейного анамнеза и данных лабораторного исследования метаболизма соединительной ткани.

В силу сказанного, в основу алгоритма диагностики вышеназванных фенотипов следует положить те же принципы оценки внешних признаков, как это сделано в согласованных экспертами рекомендациях по диагностике основных ННСТ (см. выше), с использованием того же набора признаков. Вместе с тем степень выраженности конкретных признаков, показателей и коэффициентов может быть меньшей.

Речь идет, как уже было отмечено, о более мягких требованиях к симптомам арахнодактилии (симптом большого пальца считается положительным, если он выступает за уровень ульнарной поверхности менее чем на дистальную фалангу, симптом запястья считается положительным при неполном перекрытии дистальных фаланг большого пальца и мизинца). Коэффициенты долихостеномелии и, прежде всего, РР:Р также может считаться выполненным при его значении 1,03, а не 1,05, как этого требуют ревизованные Гентские критерии. При этом СВСТ необходимо оценивать в баллах (см. табл.1), и рассматривать тот или иной признак во временном континууме.

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).

4.1 АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

4.1.1. MASS–подобный фенотип

MASS–подобный фенотип (синоним: марфаноподобный 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.

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 небо, повышенная мобильность суставов, неполные признаки арахнодактилии).

4.1.2 Пограничный пролапс створок митрального клапана

При пограничном значении степени пролабирования створок (2 мм), отсутствии признаков их миксоматозной дегенерации (доказан высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при толщине створок 5мм и более) необходима дифференциальная диагностика между первичным ПМК и ПМК как одной из малых аномалий или вариантом нормы. В тех случаях, когда речь идет о пограничном значении пролабирования створок, пограничном их

утолщении (4мм) и/или митральной регургитации 1 ст., но имеются признаки системного вовлечения соединительной ткани(до 4-5 баллов), следует ставить диагноз: ***Пограничный ПМК створок митрального клапана.*** Такие пациенты не нуждаются в ограничениях физической активности, однако им следует рекомендовать динамическое клиническое и ЭхоКГ наблюдение. При отсутствии жалоб и клинических проявлений такое наблюдение должно проводиться с частотой один раз в 3-5 лет. В том случае, когда пограничная степень пролабирования (менее 2х мм) не сопровождается признаками митральной регургитации и миксоматозной дегенерации (толщина створок 3 мм и менее) с высокой степенью вероятности можно говорить о том, что речь идет одной из МАС или о варианте нормы.

4.1.3 Марфаноидная внешность (МВ)

О марфаноидной внешности как фенотипе следует говорить при наличии признаков ***вовлечения*** костной системы (Гентские критерии,1996) и отсутствии клинически значимых признаков вовлечения зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Напомним, что костная система считается ***вовлеченной***, если выявляются 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, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, 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 СВСТ диагностики синдрома Марфана. Так например, используются пограничные значения коэффициентов долихостеномелии ($PP:P > 1,03$ и $B:H < 0,89$) 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 выявления *одного* из коэффициентов долихостеномелии и *одного* из признаков арахнодактилии. При этом допускаются неполные симптомы большого пальца и запястья, т.е. при определении симптома большого пальца «полный» симптом подразумевает выведение за ульнарный край ладони *целой фаланги* большого пальца, а «неполный» - менее фаланги. Полный «симптом запястья» характеризуется перекрестом большого пальца и мизинца на целую фалангу, а «неполный» - перекрестом меньшей выраженности (менее фаланги). Однако наличие хотя бы одного из коэффициентов долихостеномелии и арахнодактилии является обязательным условием постановки диагноза «марфаноидная внешность».

Как показали исследования последних лет, даже такие легкие признаки МВ имеют определенное клиническое и прогностическое значение и могут

рассматриваться как предикторы фибрилляции предсердий и склеро-дегенеративных поражений аорты у лиц старших возрастных групп (Земцовский Э.В. с соавт., 2009, 2010, 2011).

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

4.1.4 Элерсоподобный фенотип (ЭПФ)

Элерсоподобный фенотип (ЭПФ) включает в себя 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 ЭПФ — наличие *не менее 2х малых признаков вовлечения кожи* (см. Вильфраншские критерии, раздел 3.2). Важно понимать, что в ЭПФ при таком упрощенном алгоритме диагностики включаются как варианты близкие к норме, так и некоторые субклинические варианты уже известных шести подтипов, упомянутых в Вильфраншских критериях, а также множество еще не классифицированных вариантов СЭД.

4.1.5 Доброкачественная гипермобильность суставов

Как и все описанные выше диспластические фенотипы, высокая мобильность суставов, оцененная по Бейтону, еще не означает наличие 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 ГМС, такая способность может с возрастом стать клинически значимым синдромом. Диагностика СГМС была рассмотрены выше (см. раздел 3.4) и основана на Брайтонских критериях, ревизованных позднее R. Grahame (2000). Уместно отметить, что доброкачественная ГМС диагностируется лишь на основе признаков повышенной мобильности суставов и может включать в себя как случаи повышенной мобильности, достигнутой регулярными физическими тренировками, так и ГМС, в основе которой лежат мутации гена тенаскина-Х и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков внеклеточного матрикса.

4.1.6 Неклассифицируемый фенотип (НКФ)

К *неклассифицируемому фенотипу* следует относить пациентов с *«неспецифическими нарушениями соединительной ткани»*. Согласно пересмотренным Гентским критериям 2010, к этой категории относятся случаи выявления 5 и более баллов системного вовлечения соединительной ткани у лиц младше 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 СВСТ 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 НКФ 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 наличииотягощенного по ННСТ семейного анамнеза и лабораторных данных, подтверждающих нарушение метаболизма соединительной ткани.

4.1.7 **Повышенная диспластическая стигматизация(ПДС)**

- Наличие 3–5 малых внешних признаков дисплазии
- Различные сочетания малых костных, кожных и суставных признаков, наличие которых не позволяет классифицировать один из вышеперечисленных синдромов и фенотипов

Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация (ПДСв)

- Наличие единичных малых внешних фенов дисплазии
- Наличие 3 и более малых аномалии сердца, включая удлинение створок митрального клапана или легкий ПМК без признаков МР и миксоматоза и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов (дистопия почек, висцероптоз, рефлюксная болезнь, рецидивирующий пневмоторакс, трахеобронхомегалия, геморрагический синдром 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 ниже 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 МПФ и ЭПФ 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. Вероятность ЭПФ существенно повышается при наличии двух и более кожных признаков и отсутствии признаков долихостеномелии.
- диагнозы МПФ или ЭПФ исключают возможность **неклассифицируемого фенотипа**
- Заключение о НКФ возможно лишь при отсутствии критериев диагностики других вышеназванных синдромов и фенотипов.
- ПДС и ПДСв 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 тяжелей 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 СМ вызывает особые затруднения и возможен на основе клинических данных лишь в 56% случаев (Faivre L. et al. 2008). С другой стороны, диагностика СГМС 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 уменьшаются, что также требует целенаправленного сбора анамнеза для уточнения диагноза СГМС. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для клинической диагностики ННСТ обладают костные признаки.

4.4. Вегетативная дисфункция и нарушения ритма при ННСТ

Вегетативная дисфункция (ВД) 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 ВД следует рассматривать как малый диагностический критерий синдрома гипермобильности суставов (Rowe P.C. et al., 1999, Levy H. P., 2004).

Высокая частота ВД, при различных ННСТ, видимо, обусловлена наследуемыми особенностями лимбико-ретикулярного комплекса, включающего в себя гипоталамус, ствол и височные доли мозга. По данным литературы у большинства пациентов с ННСТ, предъявляющих жалобы на слабость, утомляемость и сердцебиения, 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 бета-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 ВД. 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), что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов. При выявлении признаков ВД показано проведение комплексной терапии включающей общие мероприятия (см. выше) и медикаментозную поддержку с использованием БАБ при выраженной гиперсимпатикотонии.

Наличие и выраженность ВД 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 аномалии 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 ВД 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 ДСТ:

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 диспластические синдромы и фенотипы, а диагноз НКФ использовать для случаев, когда классифицировать фенотип не представляется возможным. В любом случае при формулировке диагноза следует указывать имеющиеся у пациента признаки ДСТ, формируя, таким образом, «портрет» пациента, понятный врачу последующего контакта.

Ниже приведены примеры формулировки диагнозов у лиц с различными ННСТ.

А. Диагноз основной: Синдром Марфана. Аневризма восходящего отдела аорты. Протрузия митрального клапана. Протрузия септальной створки трикуспидального клапана.

Осложнения: Митральная регургитация II степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Желудочковая экстрасистолия по типу тригеминии.

В. Диагноз основной: Синдром Элерса-Данло. Классический тип. Вторичный пролапс митрального клапана. Аневризма межпредсердной перегородки.

Осложнения: Митральная регургитация I степени. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия.

С. Диагноз основной: MASS-фенотип. Пограничное расширение восходящего отдела аорты до 37 мм. Протрузия митрального клапана. Килевидная деформация грудной клетки. Продольное плоскостопие I ст. Висцероптоз.

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 I 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.

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 включать в себя 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 проводить курсовые приемы основных групп 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 микроэлементными добавками, содержащими ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} и др.;

2 Группа: корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов – хондроитинсульфан, ДОНА (глюкозаминосульфат), БАД, содержащие гликозаминогликаны - глюкозамин, румалон.

3 Группа: стабилизаторы минерального обмена – альфа-кальциферол (витамин D₂), кальций-D₃-никомед, Витрум кальций с витамином D, остеогенон, кальцимакс и др.

4 Группа: корректоры биоэнергетического состояния организма – 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

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 на аутокрови 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 основных наследуемых синдромов.

Вегетативная дисфункция(ВД) является одним из наиболее ярких клинических проявлений синдрома Марфана и ряда родственных ему фибриллинопатий. Речь идет о марфаноподобном фенотипе, синдроме ПМК с признаками системного вовлечения соединительной ткани, марфаноидной внешности (Гордон И.Б. и др.,1984, Gazit Y. et al.,2004, Земцовский Э.В.2010). Высокая частота ВД, видимо, обусловлена наследуемыми особенностями лимбико-ретикулярного комплекса, включающего в себя гипоталамус, ствол и височные доли мозга. По данным литературы у большинства пациентов с синдромом Марфана и родственными ему фибриллинопатиями выявляется повышенный симпатический тонус и/или повышенная симпатическая реактивность. При выявлении признаков ВД показано проведение комплексной терапии, включающей в себя общие мероприятия (см. выше) и

медикаментозную поддержку с использованием адrenoблокаторов при выраженной гиперсимпатикотонии.

Проведение специальных мероприятий, направленных на профилактику осложнений, необходимо при синдромах, сопровождающихся расширением аорты, развитием аортальной 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. Наиболее частой причиной развития аневризмы аорты является синдром Марфана. Кроме того ряд других заболеваний соединительной ткани может приводить к расширению и аневризме аорты. Известны мутации рецепторов *TGFβR1* или *TGFβR2*, которые могут приводить к развитию синдрома Луиса-Дитца. Сосудистый тип СЭД, обусловлен мутациями в гене *COL3A1*, кодирующем коллаген III типа, что создает предрасположенность к агрессивным и широко распространенным сосудистым заболеваниям. Развитие аневризмы брюшного отдела аорты связывают с высоким сывороточным уровнем тенаскина-Х 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 50 000 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 совершенствованию 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 соответствие с последними рекомендациями Американской Коллегии кардиологов (2010) всем пациентам с синдромом Марфана при отсутствии противопоказаний должны назначаться бета-адреноблокаторы (класс рекомендаций 1 уровень доказательности В). Лозартан также показан пациентам с синдромом Марфана для снижения скорости расширения аорты, в отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций 2а, уровень доказательности В). При дилатации аорты показан постоянный контроль за уровнем АД, прием бета-адреноблокаторов (БАБ) 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 учетом диаметра корня аорты. В рекомендациях АНА есть указание на исследования эффективности назначения бета-адреноблокаторов детям, которое обеспечивало снижение скорости расширения аорты на фоне приема БАБ на 0.2 мм/год.

В соответствие с Европейскими рекомендациями по ведению взрослых пациентов с врожденными заболеваниями сердца(2010) хирургическое лечение аневризмы аорты у пациентов с синдромом Марфана может быть рекомендовано при размере аорты более 50 мм (1С класс). При размерах аорты от 46 до 50 мм оперативное вмешательство рекомендуется в случае тяжелой аортальной или митральной недостаточности, прогрессии размеров аорты более 2 мм в год, планируемой беременности или данных семейного анамнеза о расслоении аорты. В соответствие с Рекомендациями (2010) вмешательства на аорте у пациентов с генетическими заболеваниями (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Луиса-Дитца а также при двустворчатом аортальном клапане)

должны планироваться при размерах аорты 40-50 мм (Класс рекомендаций 1С). 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 доказательств 2аС). 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 лиц с синдромом Марфана увеличивает риск расслоения аорты.

5.3 ПЕРВИЧНЫЙ ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК), благодаря своей распространенности, доступности для диагностики и клинической значимости занимает особое место среди ННСТ. Вопросы ведения пациентов с ПМК стали предметом рассмотрения Американской коллегии кардиологов и рабочей группы 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 МР 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 МР 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, имеющим 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 симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию бета-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 др., 1999, Lichodzewska B. et al., 1997, Пшепий А.Р., 2008). Через шесть месяцев регулярного приема препарата магнерот (по 1,0х3 раза в день) не только нормализовались ЧСС и уровень АД, снизилось число эпизодов нарушений ритма, но и достоверно 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. Приемом ацетилсалициловой кислоты можно ограничиться у пациентов с ПМК, перенесшим инсульт, но не имеющих признаков МР, 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 МР, 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 (КДР более 40 мм, ФВ по Симпсону менее 60%). В большинстве случаев при ПМК эффективна реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долгосрочным 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. Ведущими мероприятиями при лечении СГМС является кинезотерапия с индивидуализированным подбором упражнений, выполняемых в домашних условиях для укрепления мышечного корсета в целом, так и мышечного аппарата, окружающего проблемные суставы. С этой целью 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 НПВС.

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 материал, свидетельствует, что нарушения ритма и проводимости особенно характерны для синдрома Марфана и ряда родственных ему ННСТ. Речь идет о МПФ, первичном ПМК с признаками системного вовлечения соединительной ткани и марфаноидной внешности. В основе развития аритмий при этих состояниях лежат как аномалии 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 ВД и нарушения баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия).

Терапевтическая тактика в каждом конкретном случае определяется характером и выраженностью аритмии, наличием сопутствующей патологии и метаболических нарушений. 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 аорты, а также клинически значимых аритмий, связанных с наследственными каналопатиями.

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, которые следует называть дисплазиями соединительной ткани. На основе принципов, заложенных в основу диагностики различных моногенных форм ННСТ (большие и малые признаки 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

1. Акатова Е.А. Идиопатический пролапс митрального клапана – результаты 15-летнего наблюдения // автореферат дисс. ... доктора медицинских наук. М.: 2010. – 50 с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. -527с.
3. Белозеров Ю.М., Гнусаев С.Ф. Пролапс митрального клапана у детей .- М.: Мартис, 1995.- 120с.
4. 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. –С.21-24.
5. 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.-С.63-67.
6. 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).-С.123
7. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. Дисплазия соединит. ткани 2008. №1. С. 25-34.
8. Дайхин Е.И., Козлова Н.И., Сиванова Л.А. Некоторые актуальные проблемы биохимической диагностики патологии соединительной ткани // Педиатрия. - 1983. - №4. - С. 68-70.
9. 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;45(3):76-81.
10. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. — Донецк: ИД «Заславский», 2009. — 361 с.
11. Еремин М.Е., Евсевьева М.Е., Кошель В.И. // Хронический тонзиллит и дисплазия соединительной ткани.- Ставрополь ,2008,- 101с.
12. 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.- 50-55.
13. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце // СПб.- «Ольга».-2007.-80с.
14. Земцовский Э.В. // Недифференцированные дисплазии соединительной ткани «Карфаген должен быть разрушен»? // Кардиоваскулярная профилактика.-2008.-№ 6.-с- 73-76

15. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Парфенова Н.Н., и др. // Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? // Артериальная гипертензия. – 2008. – Том 14. - №1. – Приложение №2. – С. 18-23.
16. 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. – Том 14. - №2. – Приложение №2. – С. 63-68.
17. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть // Вестник аритмологии.-2010.-№.. с
18. Земцовский Э. В. «Пролапс митрального клапана». СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. 160 с.
19. Земцовский Э.В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана. Сибирский медицинский журнал, 2011, Том 26, № 3, Выпуск 2.- с.13-19
20. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. // Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы // СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2011.-160 с.
21. Кадурина Т.И. // Наследственные коллагенопатии // СПб. – «Невский диалект».-2000.- 271с.
22. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. // Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казанский медицинский журнал.-2007.-№5.- Приложение.-С.- 2-5.
23. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей.- «ЭЛБИ».- 2009.- 714с.
24. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология .-2000.-№9.-С.78-90
25. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана // Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2002.- 42С.
26. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани // М., 2005.- 136с.
27. Лобанов М.Ю., Давтян К.У., Земцовский Э.В. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС. // Тез VII Всероссийской конференции «Современные возможности холтеровского мониторинга» // «Вестник аритмологии».- Приложение.- СПб.- 2006.- С.79-80
28. 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. С. 35-41.

29. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Реева С.В. и др. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник СПбМАПО. 2011. №2. С.134-141.
30. Малев Э.Г., Земцовский Э.В. и др. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011. № 4. С. 25-30.
31. 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. С. 4-8.
32. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Мельник О.О. // Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Международный мед. журнал 1998. 1, С. 17-22.
33. 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.-т.67. №5.-С.20-23.
34. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. М.: 1987.- 288с.
35. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков.- СПб.: Издательский дом СПбМАПО,2005.-480с.
36. 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.-С.34-36
37. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В.// Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты// Пульмонология.-2004.-№2.-С.116-120.
38. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов.\\Омск, Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ»,2007.-188с.
39. Онищенко Е.Ф.\\Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике.-СПб.: ЭЛБИ-СПб.,2005.-192с.
40. Перетолчина Т.Ф., Иорданиди, С.А., Антюфьев В.П. Аритмогенное значение аномальных хорд сердца.//Доктор Лендинг.-1995.-№3.-С.23-25.
41. Прокоп Д., Кюваниеми Х., Тромп Дж. Наследственные болезни соединительной ткани. В кн.: Т. Р. Харрисон.\\ Внутренние болезни.- М. - Практика\\2002.- с. 2646-2660
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. – Том 14. - №2 . – Приложение №1. – С. 78.

43. Разумов В.В. О причинности некоторой отчужденности для клинической медицины представлений о стромально-паренхиматозных взаимодействиях (аналитический обзор). В кн.: актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани. Матер. 1 Всерос. Научно-практической конференции. Омск.2005.с.-9-15
44. Рудой А. С. «Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной области у лиц молодого возраста с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани» авт. канд. дис. СПб.- 2005.-24с
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. // Рос. мед. Вести\.- 1999.- 2.- с. 64-69
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.- Т.2, № 6.- С.287-290
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.-104с.
49. Фомина И.Г. Клинико-генетические аспекты синдрома преждевременного возбуждения желудочков: автореф.дис. доктора мед. Наук, М.- 1991.- 45с.
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.- С. 18-21
51. Шараев П.Н. Определение свободного и белковосвязанного гидроксипролина в моче//Лабораторное дело.- 1990.- № 12.- С.23-25.
52. Шараев П.Н., Сахабутдинова Е.П., Лекомцева О.И., Кошикова С.В. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови//Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - №1. - С. 7-9.
53. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца.- Ставрополь.- Изд-во СтГМА, 2005. -248с.
54. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Гасаненко Л.Н.. Пролапс митрального клапана (этиология, патогенез, клиника, лечение). Изд. Томского университета, Томск, 1985, 187 с.

55. Яковлев В.М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. - Омск, 1990.-с.3-5
56. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. 1994.- Изд. Омской государственной мед. академии.- 217с.
57. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск.- Изд-во «Агентство курьер», 2001.-160с.
58. 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.- С.3-10.
59. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Шевцова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во «Сибирский издательский дом», 2004.- 144с.
60. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани.- Ставрополь,2005.- 234с.
61. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2006; 48, 3:e1-148.
62. Ades L; CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. Heart Lung Circ. 2007;16:28-30.
63. 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.
64. Babuty D, Cosnay P, Breuillac JC, et al. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17:1090 –9.
65. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. N Engl J Med 1980;302:139–44.
66. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. American Journal of Medical Genetics 1998; 77(1):31-37.
67. 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.-581-594.
68. Bergman, I., Loxley, R. Lung tissue hydrolysates: Studies of the optimum conditions for the spectrophotometric determination of hydroxyproline//Analyst, 1969

Jul; 94(120): 575-584.

69. Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st. Century\\ Hellenic J.Cardiol\\2002.-43.-183-188p.
70. Boudoulas H., Wooley C.F. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state //Postgrad. Med.- 1988.- Vol.29 (Spec.)- P.152-162
71. Boudoulas H., Wooley C.F. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation// Futura Publishing Company NY.-2000.-753
72. Brawnwald E., Zipes D., Libby P. Herat Disease: a textbook of cardiovascular medicine // 6th ed //W.B. Saunders Company/-2002.- P.- 2297
73. Chandraratna PA, Nimalasuriya A, Kawanishi D, Duncan P, Rosin B, Rahimtoola SH. Identification of the increased frequency of cardiovascular abnormalities associated with mitral valve prolapse by two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1984;54:1283–5.
74. Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, Feinstein AR, Stanton BF. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1982;307:776–81.
75. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. American Journal of Medical Genetics 1996; 62:417-426.
76. 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.
77. Devereux RB, Frary CJ, Kramer-Fox R, Roberts RB, Ruchlin HS. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. Am J Cardiol 1994;74:1024–9.
78. 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.-1799-1809.
79. 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.
80. 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.
81. Fontana ME, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. Curr Probl Cardiol 1991;16:309 –75.

82. 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.
83. 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.
84. Gazit Y, Nahir M., Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am. J. Med.* 2003; 15:33 – 40.
85. 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):1777-1779.
86. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al., Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006 Apr 7;312(5770):117-21.
87. Jeffrey AJ., Spinale FG., M.D., Ikonomidis John S. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis//*J Vasc Res.* 2009;46(2): 119-137.
88. Keane M.G., Pyeritz R.E. Medical management of Marfan syndrome// *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P.2802-2813.
89. Keer R., Grahame R. Hypermobility syndrome//*Recognition and management for physiotherapists//Harley Street.-2003.-P.234*
90. Lebowitz MG, Distefano D, Prioleau PG, Uram M, Yannuzzi LA, Fleischmajer R. Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1982;307:228 –31.
91. 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.
92. Lichodziewska B. et al; Clinical Symptoms of Mitral Valve Prolapse are Related to Hypomagnesium and Attenuated by Magnesium Supplementation, *Am J Cardiol*, 79(6):768-72, 1997(March 15)
93. Lucas RV Jr., Edwards JE. The floppy mitral valve. *Curr Probl Cardiol* 1982;7:1– 48.
94. Malev E., Zemtsovsky E., Reeva S. et al. Cardiomyopathy in mitral valve prolapse. *Eur J Echocardiogr.*- 2011.- №12 (Suppl 2) : ii63
95. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes.- *Rheumatology* 2006; 45: 502-507
96. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031– 6.

97. 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 Jun 8;109(22):2807-16.
98. Mattioli A.V., Aquilina M., Oldani A. et al.// Atrial septal aneurism as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries// *European Heart Journal*.-2001.-22.-261-268.
99. 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
100. 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.
101. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE et al., Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003 Mar;33(3):407-11
102. 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.
103. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr., Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313: 1305–9.
104. Pearson, G.D. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders / G.D. Pearson, R. Devereux, B. Loeys, C. Maslen, D. Milewicz, R. Pyeritz, F. Ramirez, D. Rifkin, L. Sakai, L. Svensson et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 7. – P. 785 – 791.
105. 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.
106. 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.
107. Schaal SF. Ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Cardiovasc Clin* 1992;22:307–16.
108. Schwarz T, Gotsman MS. Mitral valve prolapse in osteogenesis imperfecta. *Isr J.Med Sci* 1981;17:1087– 8.

109. Silience D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity of osteogenesis imperfecta. *J.Med.Genet.*1979.-16,-101-116
110. 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.
111. Takamoto T, Nitta M, Tsujibayashi T, Taniguchi K, Marumo F. 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.
112. Vohra J, Sathe S, Warren R, Tatoulis J, Hunt D. Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:387–93.
113. Vahanian A. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease//*European Heart Journal* 2007; 28, 230–268
114. Wilson LA, Keeling PW, Malcolm AD, Russel RW, Webb-Peploe MM. Visual complications of mitral leaflet prolapse. *Br Med J* 1977;2:86–8.
115. 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.
116. 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.
117. Zweers M.C., Hakim A.J., Grahame R. et al. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects.- *Amer. College of Rheumatology* 2004.-v.- 50.- № 99 - 2742-2749