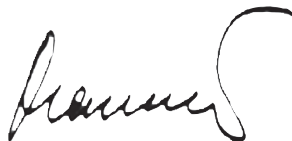

Глубокоуважаемые коллеги!

Проблема диагностики наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) является одной из самых сложных в медицинской науке в целом и в кардиологии в частности. В рекомендациях изложены известные подходы к диагностике основных моногенных ННСТ, алгоритмы распознавания которых сегодня уже согласованы экспертами. Авторы обобщили опыт диагностики и лечения наиболее распространенных синдромов и фенотипов. Вполне понятно, что в рамках предлагаемых рекомендаций не смогли найти место все аспекты этой сложной проблемы, носящей междисциплинарный характер. Очевидно, что в дальнейшем потребуются разработка рекомендаций для врачей различных медицинских специальностей, в которых будут отражены современные представления об особенностях диагностики и лечения диспластических синдромов и фенотипов в кардиологии, пульмонологии, гематологии, хирургии, ортопедии и других областях медицины. Сегодня представлен первый документ, приближающий к решению этой крайне важной для практического врача задачи. Позвольте выразить надежду, что разработанные рекомендации помогут практическому врачу разобраться в этой сложной проблеме.



**Президент ВНОК,
Академик РАМН Р.Г. Оганов**

© ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

При цитировании данного материала ссылка на публикацию в журнале обязательна.

Содержание

1. Введение	5
2. Определение понятий и причины наследственных нарушений соединительной ткани	5
3. Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани	6
3.1. Общие принципы диагностики	6
3.2. Внешние и висцеральные признаки ННСТ и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции органов и систем	7
3.2.1. Костные	7
3.2.2. Кожные	7
3.2.3. Мышечные	7
3.2.4. Суставные	7
3.2.5. Глазные	7
3.2.6. Сердечно-сосудистые	7
3.2.7. Бронхолегочная система	8
3.2.8. Органы брюшной полости, малого таза и почек	8
3.3. Малые аномалии развития	8
4. Наследственные нарушения соединительной ткани, по диагностике которых выработаны согласованные рекомендации	9
4.1. Синдром Марфана	9
4.2. Синдром Элерса-Данло	11
4.3. Несовершенный остеогенез	11
4.4. Синдром гипермобильности суставов	11
4.5. Алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани	13
5. Наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы	14
5.1. Алгоритмы диагностики диспластических синдромов и фенотипов	14
5.1.1. Пролапс митрального клапана	14
5.1.2. Марфаноидная внешность	15
5.1.3. Марфаноподобный фенотип	15
5.1.4. Элерсopodobный фенотип	15
5.1.5. Смешанный фенотип	15
5.1.6. Синдром гипермобильности суставов	15
5.1.7. Неклассифицируемый фенотип	16
5.1.8. Заключение о нарушениях соединительной ткани, не требующие вынесения в диагноз	16
5.2. Дифференциальная диагностика распространенных диспластических синдромов и фенотипов	16
5.3. Возрастные аспекты диагностики наследственных нарушений соединительной ткани	17
5.4. Наследственные нарушения соединительной ткани и международная классификация болезней (10 пересмотр)	17
6. Тактика ведения и лечение пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани	18
6.1. Общие подходы к лечению наследственных нарушений соединительной ткани	18
6.2. Сосудистый синдром. Расслоение и разрыв аорты	18
6.2.1. Тактика ведения, профилактика и лечение	18
6.3. Клапанный синдром. Пролапс митрального клапана	18
6.3.1. Принципы диагностики	
6.3.2. Особенности течения и стратификация риска при ПМК	19
6.3.3. Образ жизни	19
6.3.4. Особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана	19
6.3.5. Лечение	19
6.4. Синдром вегетативной дисфункции	20
6.5. Аритмический синдром и внезапная смерть	20
6.6. Варикозное расширение вен	20
7. Заключение	20
8. Литература	21
9. Приложения	22

Список сокращений и условных обозначений

АД – артериальное давление	НО – несовершенный остеогенез
АДт – аутосомно-доминантный тип	ООО – открытое овальное окно
АМПП – аневризма межпредсердной перегородки	ОП – оксипролин
АРт – аутосомно-рецессивный тип	ПДС – повышенная диспластическая стигматизация
АТАК – асимметрия трехстворчатого аортального клапана	ПДСв – повышенная диспластическая стигматизация, преимущественно висцеральная
АТЛЖ – аномальные трабекулы левого желудочка	ПМК – пролапс митрального клапана
БАД – биологически активные добавки	ПР – порок развития
ВД – вегетативная дисфункция	ПТК – пролапс трикуспидального клапана
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	РФ – Российская Федерация
ВНС – вегетативная нервная система	СВД – синдром вегетативной дисфункции
ВС – внезапная смерть	СГМС – синдром гипермобильности суставов
ВСС – внезапная сердечная смерть	СМ – синдром Марфана
ГАГ – гликозаминогликаны	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГМС – гипермобильность суставов	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ГОП – гидроксипролин	СТ – соединительная ткань
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	СФ – смешанный фенотип
ДСТ – дисплазия соединительной ткани	СЭД – синдром Элерса-Данло
ДЭхоКГ – доплерэхокардиография	УЗИ – ультразвуковое исследование
КТ – компьютерная томография	ФП – фибрилляция предсердий
ЛЖ – левый желудочек	ФР – фактор риска
ЛП – левое предсердие	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛХЛЖ – ложные хорды левого желудочка	ЦНС – центральная нервная система
МАР – малые аномалии развития	ЧСС – частота сердечных сокращений
МАС – малые аномалии сердца	ЭКГ – электрокардиограмма
МВ – марфаноидная внешность	ЭПФ – элерсоподобный фенотип
МД – миксоматозная дегенерация	ACC – American College of Cardiology
МКБ-10 – международная классификация болезней (10 пересмотр)	АНА – American Heart Association
ММП – матричная металлопротеиназа	MASS-фенотип – акроним: Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin
МПФ – марфаноподобный фенотип	MIM – Mendelian Inheritance in Man (менделирующие наследуемые состояния человека)
МР – митральная регургитация	OMIM – MIM online
МРТ – магнитно-резонансная томография	Rö – рентгенография
НДСТ – неклассифицируемые дисплазии соединительной ткани	TGF- β (transforming growth factor- β) – трансформирующий фактор роста- β
НКФ – неклассифицируемый фенотип	β -АБ – бета-адреноблокаторы
ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани	

Введение

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) широко распространены; знание основных принципов их диагностики и лечения необходимо врачам самых разных специальностей. Социальная значимость кардиологических аспектов этой проблемы особенно высока, что послужило основанием для инициативы секции Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) “Дисплазии соединительной ткани сердца” по подготовке национальных рекомендаций. Были созданы Комитет экспертов и Рабочая группа для подготовки проекта настоящих рекомендаций. Проект 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:

- Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани, 1988 [22].
- Международные рекомендации по диагностике синдрома Марфана – “Гентские критерии”, 1996 [27].

- Международные рекомендации по диагностике синдрома Элерса-Данло, “Вилльбраншские критерии”, 1998 [23].
- Международные рекомендации по диагностике синдрома гипермобильности суставов – “Брайтонские критерии”, 1998, с последующей их ревизией, 2000 [33].
- Руководство по лечению пациентов с клапанными болезнями сердца, 2006 [20].
- Аналитический обзор “Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце”, 2007 [1].

Настоящие рекомендации не ставят целью изложение всех аспектов сложной проблемы ННСТ. В них отсутствуют данные о десятках синдромов, которыми занимаются врачи самых разных специальностей – от ортопедов и хирургов до гематологов и стоматологов. Первые национальные рекомендации призваны помочь врачам различных специальностей в определении ННСТ, унифицировать подходы к диагностике наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов, сравнить полученные различными исследователями результаты. Естественно, что рекомендации будут совершенствоваться по мере накопления научных знаний и практического опыта.

2. Определение понятий и причины наследственных нарушений соединительной ткани

Важным условием для координированных исследований по проблеме ННСТ является согласование понятийного аппарата, используемого в процессе диагностики. Следует употреблять следующие термины и дефиниции.

Наследственные нарушения соединительной ткани – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани (СТ).

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – ННСТ мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением.

Малые аномалии развития (МАР) – врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. Часть МАР исчезает с возрастом, другая при определенных условиях способна стать причиной развития патологии.

Пороки развития (ПР) – грубое отклонение анатомического строения органа от нормального, как пра-

вило, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

В основе развития ННСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса СТ. Известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенасцин), генов рецепторных факторов, в частности TGF- β (transforming growth factor- β) и матричных металлопротеиназ (ММП).

Мутации этих генов приводят к развитию множества ННСТ, число которых сегодня > 250 [4]. Большинство из этих синдромов встречаются весьма редко. Речь идет о синдромах Марфана (СМ), Элерса-Данло (СЭД), несовершенном остеогенезе (НО) и многих др. В их основе лежат известные моногенные дефекты экстрацеллюлярного матрикса, наследуемые преимущественно по аутосомно-доминантному (АДт) или аутосомно-рецессивному (АРт) типам.

Повсеместное наличие СТ делает понятным разнообразие патологии, связанной с ее дефектами, и повышенный интерес к этой проблеме специалистов, работающих в самых разных областях медицины. Многие ННСТ зарегистрированы в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) Национального Центра США по вопросам биотехнологической информации

(web-страница: <http://www.nim.nih.gov/Omim/searchomim.html>).

Диагностика большинства диспластических синдромов и фенотипов сопряжена с трудностями, которые возникают из-за сходства их симптомов и клинических проявлений (overlap connective tissue disorder) [10,24]. К примеру, признаки гипермобильности суставов (ГМС) являются общими для таких различных классифицируемых наследственных заболеваний как СМ, СЭД и НО [16,38]. Проплапс митрального клапана (ПМК) можно встретить при всех перечисленных наследственных синдромах, но чаще он является самостоятельным наследственным заболеванием [40].

Напротив, чрезвычайно велико количество ННСТ, группируемых в сходные по внешним и/или висцеральным признакам синдромы и фенотипы, идентифицировать которые из-за трудностей выполнения молекулярно-генетических исследований, с одной стороны, и полигенно-мультифакториальной природы

этих состояний, с другой, часто не представляется возможным [2]. Такие ННСТ следует называть ДСТ.

Для диагностики наиболее изученных ННСТ используются согласованные критерии, ознакомить с которыми широкий круг медицинской общественности России— одна из задач настоящих рекомендаций. Другими задачами являются систематизация признаков (маркеров), лежащих в основе диагностики любых ННСТ, и представление принятых в Российской Федерации (РФ) алгоритмов диагностики отдельных синдромов и фенотипов в соответствии с признанными в мире.

Поскольку детальное изучение всех признаков ННСТ чрезвычайно трудоемко, а использование их полного списка невозможно для практического применения, приоритет отдан маркерам с наибольшей диагностической значимостью и используемым в опубликованных рекомендациях по диагностике наиболее изученных ННСТ.

3. Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

3.1. Общие принципы диагностики

Общие подходы к диагностике ННСТ должны быть основаны на комплексном анализе результатов клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований.

Клиническое обследование предусматривает уточнение жалоб пациента, сбор наследственного и семейного анамнезов, фенотипическое и физикальное исследования. Чрезвычайно важно обследовать семью пациента, что позволяет подтвердить наследственную природу обнаруженной патологии.

Лабораторные исследования содержат важную информацию для оценки метаболизма СТ. Наиболее доступна для практического применения биохимическая оценка уровня гидроксипролина (ГОП) в биологических жидкостях: кровь, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость и пр. Анализ на содержание в суточной моче оксипролина (ОП) или ГОП и гликозаминогликанов (ГАГ) предполагает соблюдение больным в течение 3 предшествующих суток диеты и исключение приема некоторых лекарств. Уровень свободного ГОП служит маркером процессов деструкции коллагена, а пептидосвязанный ГОП отражает как процессы распада, так и биосинтеза коллагена. Для анализа процессов биосинтеза коллагена используют коэффициент свободный/пептидосвязанный ГОП. ГАГ могут служить маркерами процессов распада протеогликанов. Важно подчеркнуть, что названные параметры не являются специфичными.

Особенностями минерального метаболизма при ННСТ костной ткани являются: увеличение уровня фосфора при нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. Дисфункция кальций-регулирующих гормонов (паратиреоидный и соматотропный)

выявлена преимущественно у женщин с ННСТ. Для ДСТ характерно слабо выраженное преобладание процессов резорбции над костеобразованием. Более значительные нарушения резорбции костной ткани, типичные для “остеопении и остеопороза”, обнаружены у пациентов с СМ [18].

Для диагностики отдельных наследственных синдромов необходимо использовать такие специальные методы исследований, как типирование коллагена методом непрямой иммунофлуоресценции, определение дефицита активности коллагенгидроксилазы и фибронектина при СЭД, оценка продукции коллагена культурой кожных фибробластов при НО, определение концентрации тенацина X в сыворотке крови при ГМС и ряд др. При подозрении на моногенные ННСТ следует направить пациента в специализированное учреждение для проведения молекулярно-генетических анализов. Необходимо констатировать, что большинство достоверных, биохимических и молекулярно-генетических исследований в настоящее время недоступно практическому врачу. Особую важность приобретает клинико-генеалогический метод обследования больного и членов его семьи, широкое использование инструментальных методов диагностики.

Из инструментальных методов исследования наиболее важна доплерэхокардиография (ДЭхоКГ), выполнение которой обязательно при подозрении на ННСТ, поскольку сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются основной причиной смерти пациентов. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек позволяет определить птоз внутренних органов, МАР желчного пузыря, селезенки и почек. Лучевые методы диагностики— рентгенография (Rö) тазобедренных суставов, компьютерная

томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника, должны входить в комплекс обязательного инструментального обследования пациентов с подозрением на СМ.

Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев мало доступны практическому врачу, поэтому знание клинических и фенотипических признаков ННСТ особенно важно.

Определенные сочетания внешних признаков позволяют с высокой вероятностью предположить тот или иной наследственный синдром или фенотип. Наименьшей диагностической специфичностью среди внешних признаков ННСТ обладают признаки ГМС; они часто присутствуют при самых различных диспластических синдромах и фенотипах.

Исходя из результатов фенотипического, клинического и семейного обследований, следует направлять пациента на консультацию к специалистам, выполнять инструментальные исследования, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое или иные специальные анализы, позволяющие уточнить диагноз.

3.2. Внешние и висцеральные признаки наследственных нарушений соединительной ткани и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции органов и систем

Все проявления ННСТ следует разделять на группы в зависимости от того, какие органы, системы и ткани вовлечены в диспластический процесс. Ниже приведен перечень основных внешних и висцеральных признаков ННСТ и ассоциированных с различными формами ННСТ изменений органов и систем.

3.2.1. Костные

- Килевидная деформация грудной клетки
- Воронкообразная деформация грудной клетки
- Долихостеномелия (диагностируется при измерении длины сегментов туловища):
 - Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему < 0,86
 - Размах рук/рост $\geq 1,05$
 - Длина стопы > 15% от роста
 - Длина кисти > 11% от роста
- Арахнодактилия*
 - Симптом запястья
 - Симптом большого пальца
- Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез
- Кифоз и кифосколиоз
- Прямая спина (отсутствие физиологического шейного лордоза и/или грудного кифоза и/или поясничного лордоза)
- Ограничение выпрямления локтевого сустава до $\leq 170^\circ$
- Дисплазия тазобедренных суставов
- Высокое арковидное небо
- Нарушение роста и скученность зубов
- Ломкость костей (> 2 переломов в анамнезе при

падении)

- Деформации черепа
- Долихоцефалия*
 - гипоплазия скуловых костей
 - ретрогнатия*

*Примечание: * Приложение 4.*

3.2.2. Кожные

- Повышенная (> 3 см) растяжимость кожи
- Тонкая, легко ранимая кожа
- Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос различной длины
- Множественные пигментные пятна (> 20)
- Атрофические юношеские стрии (не вызванные ожирением или беременностью)
- Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги
- Келоидные рубцы
- Моллюсковидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтевых и коленных суставов

3.2.3. Мышечные

- Мышечная гипотония и/или гипотрофия
- Абдоминальные грыжи и пролапсы внутренних органов

3.2.4. Суставные

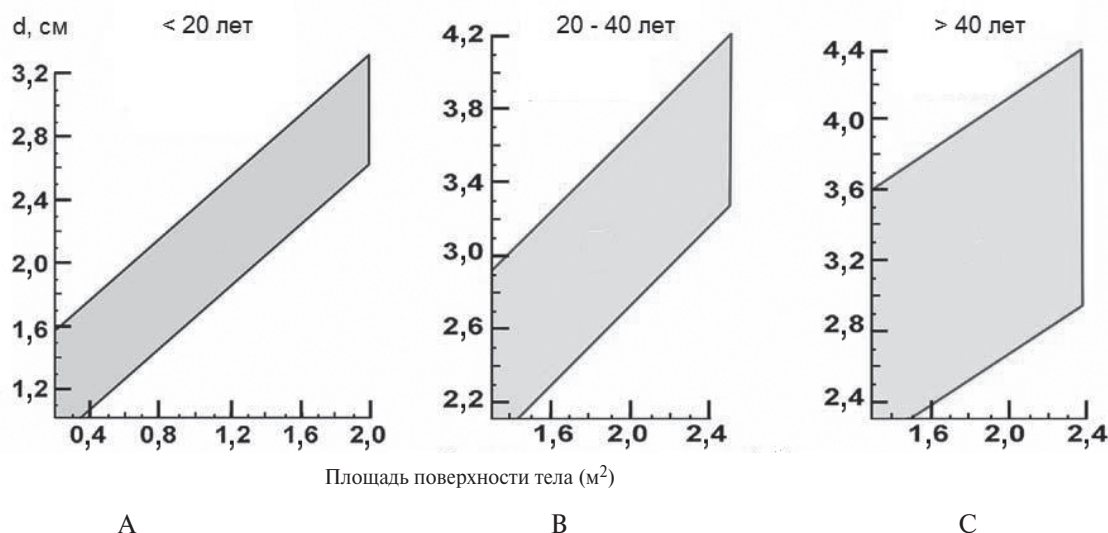
- ГМС по Beighton P (таблица 3)
- Спондилез
- Спондилолистез
- Вывихи, подвывихи более чем в одном суставе или в одном суставе, но повторяющиеся
- Медиальное смещение внутренней лодыжки
- Плоскостопие продольное и/или поперечное

3.2.5. Глазные

- Голубые склеры
- Подвывих хрусталика
- Аномально плоская роговица (по данным кератометрии)
- Увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ)
- Миопия
- Гипоплазия радужной оболочки и/или гипоплазия цилиарной мышцы, вызывающая миоз.
- Эпикантус
- Энофтальм
- Скошенные книзу глазные щели (антимонголоидный разрез глаз)

3.2.6. Сердечно-сосудистая система

- Расширение восходящего отдела аорты (рисунок 1)
- Двухстворчатый аортальный клапан или выраженная асимметрия трехстворчатого аортального клапана
- ПМК
- Другие малые аномалии сердца (МАС): пролапсы трикуспидального (ПТК) и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), диагональные, поперечные и мно-



Примечание: измерение диаметра проводят из поперечного ЭхоКГ-сечения в парастеральной позиции по длинной оси.

Рис. 1 Номограммы для оценки размеров корня аорты на уровне синусов Вальсальвы с учетом допустимых колебаний в зависимости от величины поверхности тела для: А— детей и подростков, В— взрослых < 40 лет, С— взрослых ≥ 40 лет.

жественные ложные хорды (ЛХЛЖ) и аномальные трабекулы левого желудочка (АТЛЖ), незаращение овального отверстия (ООО).

- Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте < 40 лет
- Обызвествление митрального кольца в возрасте < 40 лет
- Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте < 50 лет
- Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте
- Варикоцеле
- Образование гематом при незначительных травмах

3.2.7. Бронхолегочная система

- Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)
- Трахеобронхомалия и/или трахеобронхомегалия
- Поликистоз легких
- Апикальные буллы, подтвержденные Rø
- Спонтанный пневмоторакс

3.2.8. Органы брюшной полости, малого таза и почек

- Птозы органов брюшной полости и почек
- Диафрагмальная грыжа
- Несостоятельность кардии желудка
- Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника
- Аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря
- Долихосигма, мегаколон
- Недостаточность баугиниевой заслонки
- Пропалс гениталий у женщин

• Поликистоз почек

Важно отметить, что практически все перечисленные внешние и висцеральные признаки могут в одних случаях выступать как самостоятельные, изолированные дефекты СТ, а в других, как проявления системной наследственной патологии и плейотропного действия дефектных генов. Далеко не все маркеры, представленные в этом списке, включены в алгоритмы диагностики известных ННСТ, однако вероятность их выявления при уже известных наследственных заболеваниях намного выше, чем в популяции [31].

ННСТ часто сопровождаются нарушениями со стороны центральной (ЦНС) и вегетативной нервной системы (ВНС) [32], геморрагическими и тромботическими нарушениями в системе гемостаза, нарушениями системы иммунной защиты [17]. Есть данные о высокой частоте диагностики синдромов вторичного иммунодефицита— аутоиммунного и аллергического— при ДСТ [17].

3.3. Малые аномалии развития

МАР— изменения структуры различных органов и тканей, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. МАР 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, синдактилия, сандалиевидная щель и др. К висцеральным— изменения строения внутренних органов: удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек, добавочная доля селезенки и др., а также перечисленные выше МАС [3,7]. У большинства здоровых лиц удастся обнаружить до 3-4 МАР. Среднее коли-

чество МАР у лиц с ДСТ достоверно выше, чем в популяции, что, возможно, подтверждает их патогенетическую связь [3].

МАР обнаруживают при рождении или в раннем детском возрасте, часть из них поддается обратному развитию: ООО, увеличенный евстахиев клапан и пр. Другие сохраняются в течение жизни, однако с возрастом могут приобретать самостоятельное клиническое значение, способствуя развитию патологии или становясь фактором риска (ФР) кардиальной патологии, например, экс-

трасистолической аритмии при ЛХЛЖ [14,15], парадоксальной эмболии при ООО, стеноза аорты при АТАК [3], тромбоэмболических осложнений при АМПП.

На основе результатов фенотипического исследования, изучения семьи, анализа внешних и висцеральных признаков врач вправе заподозрить наличие ННСТ. Все это делает необходимым ознакомление широкого круга клиницистов с действующими рекомендациями по диагностике наиболее распространенных моногенных ННСТ.

4. Наследственные нарушения соединительной ткани, по диагностике которых выработаны согласованные рекомендации

4.1. Синдром Марфана

СМ – аутосомно-доминантное, мультисистемное ННСТ, характеризующееся высокой вариабельностью клинических проявлений. Его диагностика сегодня по-прежнему основана на Гентских критериях [27], пересматриваемых в настоящее время [21]. Необходимость такого пересмотра связана с успехами молекулярной генетики, позволившими изучить природу макромолекул фибриллина и выявить 3 его типа. Стало известно о возможности развития СМ и близких к нему синдромов из-за мутации в одном из двух генов – TGFBR1 и TGFBR2, кодирующих рецепторы TGF-β.

В основе алгоритма диагностики СМ лежит определение больших и малых критериев, характеризующих степень выраженности изменений СТ в различных органах и системах. Для оценки выраженности таких изменений введены два понятия, основанные на результатах анализа больших и малых критериев:

Патологически значимые изменения в системе соответствуют обнаружению больших критериев.

Вовлечение той или иной системы соответствует обнаружению малых критериев, а в некоторых случаях одного большого.

Перечень больших и малых критериев и алгоритмы оценки степени выраженности изменений представлены в таблице 1.

Требования к диагностике СМ зависят от данных наследственного анамнеза

Для обследуемого пациента:

– Если семейный или наследственный анамнез не отягощен, СМ диагностируют при наличии больших критериев, по меньшей мере, в двух различных системах и вовлеченности третьей системы органов.

– В случае установления мутации, которая известна как вызывающая СМ, достаточно одного большого критерия в одной системе и вовлеченности второй.

Для лиц, находящихся в родственных отношениях с пациентом, у которого диагностирован СМ, достаточно наличия одного большого критерия в семейном анамнезе, а также одного большого критерия в одной

системе органов и вовлеченности другой системы органов.

При наличии у пациента “Гентских критериев” СМ рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мутаций генов, кодирующих фибриллин.

С позиций формальной логики, при отсутствии у обследуемого 2 больших критериев в 2 системах и вовлечения третьей системы диагноз СМ поставить нельзя. Однако недавно выполненное международное обследование 1009 пациентов с генетически подтвержденной мутацией гена фибриллина показало, что опасность осложнений (расслоение аорты и необходимость оперативного вмешательства) у лиц с неполным набором “Гентских критериев” практически не отличается от таковой в группе лиц с полным набором критериев [30].

Следовательно, многие пациенты, не отвечающие “Гентским критериям”, требуют не меньшего внимания и медицинского наблюдения. Очевидно, их нельзя считать здоровыми, обнаруженные у них изменения структуры и функции СТ следует обозначать как марфаноподобный фенотип (МПФ). Помимо СМ, авторы “Гентских критериев” выделяют сходные по фенотипическим проявлениям ННСТ.

Наследственные расстройства с частично совпадающими фенотипами, родственные СМ

- Врожденная контрактурная арахнодактилия (OMIM 121050)
- Семейная аневризма грудной аорты (в прошлом – кистозный медионекроз Эрдхайма) (607086)
- Семейное расслоение стенки аорты (132900)
- Семейная эктопия хрусталика (129600)
- Синдром Loeys-Dietz, тип 2B; LDS2B (610380)
- MASS-синдром (604308)
- Синдром наследственного ПМК (157700)
- Синдром Stickler (наследственная артрофталмопатия) (108300)
- Синдром Shprintzen-Goldberg (182212)
- Гомоцистинурия (236200)
- СЭД (кифосколиотический тип, 225400; гипер-

Таблица 1

“Гентские критерии” диагностики синдрома Марфана [27]

Большие критерии	Малые критерии
Костные	
Наличие 4 критериев из 8 следующих:	• Умеренная воронкообразная деформация грудной клетки • ГМС • Арковидное небо со скученностью зубов • Деформации черепа: долихоцефалия, гипоплазия скуловых костей, экзофтальм, скошенные глазные щели, ретрогнатия
○ Килевидная деформация грудной клетки ○ Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического вмешательства ○ Отношение верхнего сегмента тела к нижнему $< 0,86$ или отношение между размахом рук и ростом $\geq 1,05$ ○ Положительный тест запястья и большого пальца (Штейнберг) ○ Сколиоз $> 20^\circ$ или спондилолистез ○ Контрактура локтевого сустава с ограничением выпрямления локтевого сустава $< 170^\circ$ ○ Медиальное смещение внутренней лодыжки, приводящее к плоскостопию. ○ Протрузия вертлужной впадины любой степени, подтвержденная Rø	
Изменения в костной системе соответствуют большому критерию, – патологически значимые изменения, если обнаружены не менее 4 из перечисленных 8 больших критериев	
Костная система вовлечена, если обнаружены не менее 2 больших критериев или 1 большой и 2 малых	
Глазные	
– Подвывих хрусталика	– Аномально плоская роговица (по результатам кератометрических измерений); – Удлинение переднезадней оси глазного яблока (по данным УЗИ) с миопией; – Гипоплазия радужной оболочки и/или цилиарной мышцы с затруднением миоза
Зрительная система вовлечена, если определены 2 малых критерия	
Сердечно-сосудистая система	
– Расширение восходящей аорты (рисунок 1) с аортальной регургитацией или без нее и вовлечением, как минимум, синусов Вальсальвы;	– ПМК
или	– Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины в возрасте < 40 лет;
– Расслоение восходящей аорты	– Обызвествление митрального кольца в возрасте < 40 лет;
	– Расширение/расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте < 50 лет
Сердечно-сосудистая система вовлечена, если выявлен 1 большой или 1 малый критерий	
Бронхолегочная система	
– Отсутствуют	– Спонтанный пневмоторакс – Апикальные буллы, подтвержденные Rø грудной клетки
Бронхолегочная система вовлечена, если выявлен 1 малый критерий	
Кожные	
– Отсутствуют	– Атрофические стрии, не связанные с выраженными изменениями массы тела, беременностью или частым локальным механическим воздействием – Рецидивирующие или послеоперационные грыжи
Кожа вовлечена, если выявлен 1 малый признак	
Твердая мозговая оболочка	
– Пояснично-крестцовая дуральная эктазия, выявленная при КТ или МРТ*	– Отсутствуют
Отягощенная наследственность	
– Наличие близких родственников со следующими диагностическими критериями:	– Отсутствуют
• мутация в FBN1, известная как причина возникновения СМ; - или • выявление ДНК-маркеров СМ	
Вовлечение при наличии 1 большого признака	
Примечание: * Пояснично-крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки (мешотчатое расширение истонченной твердой мозговой оболочки) по данным КТ или МРТ диагностируется путем измерения диаметра дурального мешка на уровне L ₁ – S ₁ .	

- мобильный тип, 130020)
— Синдром ГМС (СГМС) (147900).

Примечание: в скобках приведен номер синдрома по OMIM.

Предложенный перечень в настоящее время выглядит далеко не полным и его можно увеличить за счет наследственных синдромов, близких к СМ по внешним проявлениям (Приложение 1).

Часть перечисленных синдромов при отсутствии полного набора “Гентских критериев” СМ и при возможности молекулярно-генетического обследования неизбежно окажется включенной в МПФ. Принципы диагностики МПФ будут изложены далее.

4.2. Синдром Элерса-Данло

Диагностика СЭД в настоящее время основана на “Вильфраншских критериях” [23]. В них вместо ранее признанных 10 выделены 6 типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены по мере возможности результатами лабораторных исследований. В таблице 2 представлена классификация наиболее распространенных типов СЭД.

Требования к диагностике СЭД

Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы 1 большого критерия. По возможности диагноз должен быть подтвержден современными лабораторными методами исследования: гистохимический анализ коллагенов I, III, V типов; дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)-диагностика для определения мутаций в генах коллагенов— COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, тенасцина X, определение ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена — PLOD1, ADAMTS2; определение уровня тенасцина X, лизил-4-гидроксилазы 1, проколлагеновой N-протеиназы в сыворотке крови.

Малые критерии имеют более низкий уровень диагностической специфичности. Наличие ≥ 1 малых критериев вносит вклад в диагностику того или иного типа СЭД.

При отсутствии больших критериев малые недостаточны для диагностики. Наличие малых критериев дает основание подозревать состояние, подобное СЭД, характер которого будет ясен по мере того, как станет известной его молекулярная основа.

Помимо СЭД, перечисленные признаки ННСТ могут соответствовать еще целому ряду наследственных заболеваний:

- Семейная ГМС (Joint laxity, familial, 147900).
- Синдром вялой кожи (Cutis laxa, 219200).
- Синдром затылочного рога (Occipital Horn syndrome 304150).

Таким образом, наряду с наличием СЭД, полностью отвечающего “Вильфраншским критериям”, во многих случаях имеется их неполный набор. Такие случаи следует относить к элерсоподобному фенотипу

(ЭПФ), критерии диагностики которого будут изложены далее.

4.3. Несовершенный остеогенез

НО (osteogenesis imperfecta)— группа ННСТ, характеризующаяся повышенной ломкостью костей. Для его диагностики до настоящего времени используют маркеры [41]. НО относится к заболеваниям АДт наследования, однако возможны спонтанные мутации. Выделяют 8 типов НО, для которых характерны или недостаточное количество, или низкое качество коллагена. Основными клиническими признаками являются повышенные ломкость и деформация костей, слабость связочного аппарата суставов, низкий мышечный тонус, малый рост и голубые склеры.

4.4. Синдром гипермобильности суставов

Из всех ННСТ с согласованными критериями клинической диагностики, СГМС наиболее распространен в клинической практике. Гипермобильными следует считать суставы с избыточным объемом движений. Оценивая ГМС 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, у европейцев наименьшая [23]. Выраженность ГМС следует оценивать по девятибалльной шкале Beighton P (таблица 3).

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

ГМС может быть приобретенной, поскольку объем движений в суставах может быть увеличен до гипермобильного под воздействием тренировок. Артистам балета, не обладающим наследственной повышенной растяжимостью связок, приходится развивать гипермобильность определенных суставов, при этом изначально неизменные околосуставные ткани защищают их от травм [37].

СГМС следует называть сочетанием признаков ГМС с клинической симптоматикой. Речь идет о частых вывихах и подвывихах суставов, артралгиях, вовлечении ВНС (ВД — вегетативная дисфункция). Таким образом, для понимания взаимосвязей между ГМС и СГМС уместно привести формулу Grahame R [35]:

ГМС + симптоматика = СГМС.

Клинические признаки СГМС частично совпадают с таковыми при других ННСТ. К ним, помимо ГМС, относятся повышенная растяжимость кожи, нарушение рубцевания и стрии, марфаноидная внешность (МВ), а также остеопения. Существует мнение, что СГМС и гипермобильную форму ЭДС (ранее именовали ЭДС, тип III) следует считать однозначными [33]. СГМС, хотя и не уменьшает продолжительности жизни, существенно снижает ее качество, т. к. сопровождается возникновением суставных болей и нетрудоспособностью.

В таблице 4 приведены критерии СГМС.

Таблица 2

“Вилльфаншские критерии” диагностики синдрома Элерса-Данло [23]

Большие критерии	Малые критерии	Молекулярный дефект
Классический тип, АДт, OMIM 130000, 130010		
Повышенная растяжимость кожи. Широкие атрофические рубцы ГМС.	Гладкая, бархатистая кожа с повышенным ростом пушковых волос. Моллюсковидные псевдоопухоли. Подкожные сферические образования. Осложнения ГМС: растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие. Мышечная гипотония, задержка развития моторики. Легкое образование гематом при незначительных травмах. Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность). Послеоперационные грыжи. Наличие аналогичных заболеваний в семье.	Pro alpha 1(V) или Pro alpha 2(V) коллаген цепей типа V. Ненормальная структура волокон коллагена по типу “цветной капусты”.
Гипермобильный тип, АДт, OMIM 130020		
Кожные патологические проявления (гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа). Генерализованная ГМС.	Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов. Хронические боли в суставах/конечностях. Наличие аналогичных заболеваний в семье.	Мутации генов синтеза коллагена III α 1, теназина X
Сосудистый тип АДт, OMIM 130050		
Тонкая, просвечивающая кожа. Слабость или разрывы артерий, кишечника, матки. Обширные кровоподтеки и поверхностные травмы. Характерный вид лица.	Акрогерия. Гипермобильность малых суставов. Разрыв сухожилий и мышц. Эквиноварусная деформация стопы (косолапость). Варикозные вены в юношеском возрасте. Артериовенозные каротидно-кавернозные фистулы. Пневмоторакс/пневмогемоторакс. Рецессия десны. Наличие аналогичных заболеваний в семье. ВС близких родственников.	аномальная структура коллагена III, вырабатываемого фибробластами; мутации гена COL3A1
Кифосколиотический тип APт OMIM 225400		
Генерализованная ГМС. Тяжелая мышечная гипотония с рождения. Прогрессирующий сколиоз. Рецидивирующая самопроизвольная отслойка сетчатки, миопия, глаукома.	Легкая ранимость кожи, атрофические рубцы. Наклонность к гематомам Разрывы артерий. МВ. Уменьшение размеров роговицы R $\bar{O}$ значимое нарушение остеогенеза. Семейный анамнез, например, болезнь сибсов.	PLOD1, лизил-4-гидроксилаза 1
Артрохалазия АДт OMIM 130060		
Тяжелая генерализованная ГМС с повторными подвывихами. Врожденная дислокация тазобедренных и других крупных суставов.	Повышенная растяжимость кожи. Ранимость кожи, атрофические рубцы. Легко возникающие гематомы Мышечная гипотония Кифосколиоз Легкий остеопороз (радиологическое исследование)	COL1A1, COL1A2 коллаген I типа
Дерматоспараксис APт 305200 (X-сцепленное рецессивное заболевание) Недостаточная активность проколлаген-пептидазы		
Тяжелая форма слабости кожи. Провисающая, излишняя кожа.	Мягкая, рыхлая структура кожи. Легко возникающие гематомы. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Большие грыжи (пуповинные, паховые).	ADAMTS2 проколлагеновая N-протеиназа
Прочие формы АД 130080, 225310, 147900, 130070		

Таблица 3

Девятибалльная шкала ГМС [23]

Тест	Суставы	
Способность	правый	левый
пассивно разогнуть V палец в пястнофаланговом суставе > 90°	1	1
пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
пассивно разогнуть локтевой сустав ≥ 10°	1	1
пассивно разогнуть коленный сустав ≥ 10°	1	1
интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	1	
Итого	9	
Один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1—4, поэтому показатель ГМС максимально составляет 9 баллов.		

Пересмотренные диагностические критерии СГМС** [33]

Большие критерии	Малые критерии
- Показатель Beighton 4/9 или выше (как при обследовании, так и в прошлом)*. - Артралгия > 4 суставов в течение > 3 месяцев*.	- Показатель Beighton 1,2 или 3/9 (0, 1, 2 или 3, у пациента ≥ 50 лет)*. - Артралгия > 3 мес. в 1–3 суставах или боль в спине > 3 мес.), спондилез, спондилез/спондилолистез*. - Смещение/подвывих > 1 сустава или 1 сустава с неоднократным повторением. - Воспаление мягких околоуставных тканей. Повреждения ≥ 3: эпикондилит, тендосиновит, бурсит. - МВ. - Аномалии кожи: стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу папиросной бумаги. - Признаки, связанные с органами зрения: эпикантус или миопия, или антимонголоидный разрез глаз. - Варикозные вены, или грыжа, или выпадение матки/прямой кишки.

Примечание:* Сочетание больших и малых критериев под номером 1 и 2, соответственно, исключается. ** Критерии применимы для лиц в возрасте 16–85 лет.

СГМС диагностируют при наличии 2 больших критериев либо 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев. 2 малых критерия достаточны, если имеется близкий родственник, страдающий данным заболеванием. СГМС исключают при наличии СМ или СЭД, иных типов, кроме гипермобильного типа ЭДС (ранее— ЭДС III), в соответствии с определениями, предусмотренными “Гентскими” [27] и “Вильфраншскими критериями” [23].

Таким образом, диагноз СГМС устанавливают при наличии ГМС и суставных болей, предварительно исключив СМ и СЭД. Диагноз СГМС у части пациентов в настоящее время может быть подтвержден лабораторным анализом уровня тенасцина X сыворотки крови и при определении полиморфизма гена тенасцина X.

В заключение следует подчеркнуть, что в отличие от других, рассмотренных выше, вариантов ННСТ,

СГМС встречается достаточно часто, что требует обсуждения алгоритма его диагностики.

4.5. Алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

Алгоритм диагностики основных классифицируемых ННСТ у пациентов с признаками ГМС представлен на схеме [38] (рисунок 2).

Определенный набор внешних признаков позволяет с большой долей вероятности предположить наличие того или иного ННСТ. Наименьшей диагностической специфичностью обладают суставные признаки, а ГМС может присутствовать практически при всех диспластических синдромах и фенотипах. Сочетание костных и суставных маркеров дает основание для диагностического поиска СМ и родственных ему ННСТ. Выявление признаков изменения кожи в сочетании

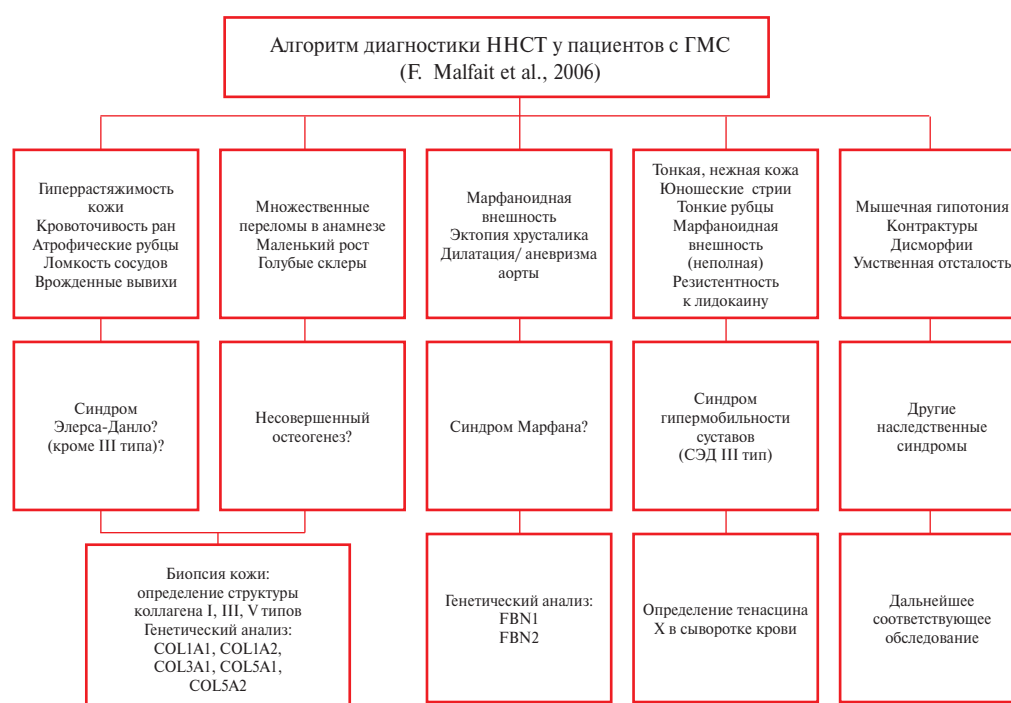


Рис. 2 Алгоритм диагностики классифицируемых ННСТ у пациентов с признаками ГМС [38].

с суставными и/или костными критериями указывает на высокую вероятность наличия СЭД. Повышенная ломкость костей, голубые склеры в сочетании с низкорослостью дают основание для диагностики НО. Наконец, наличие набора признаков ГМС при отсутствии признаков вовлечения костной системы и кожи может указывать на СГМС.

Опираясь на результаты фенотипического и клинического обследования, врач должен направить пациента на медико-генетическую консультацию для молекулярно-генетического, иммуногистохимического или

иных специальных исследований, позволяющих уточнить диагноз.

Однако, наряду с наследственными синдромами, диагностические критерии которых известны, широко распространены синдромы и фенотипы, обладающие общими чертами с вышеперечисленными ННСТ, но не полностью соответствующие согласованным критериям. Эти синдромы и фенотипы имеют сравнительно благоприятный прогноз, более распространены, им сопутствуют постоянные диагностические трудности.

5. Наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы

Число ННСТ, сгруппированных в сходные по внешним и висцеральным признакам синдромы и фенотипы, велико. Особенно часто в реальной врачебной практике сталкиваются с синдромами, близкими по своей клинической картине к СМ. Поскольку идентификация отдельных ННСТ из-за сложности организации молекулярно-генетических исследований крайне затруднена, следует использовать принципы определения синдромов и фенотипов на основе близости их фенотипических признаков. Основанием для такого определения служат алгоритмы, созданные с использованием общепринятых подходов с применением согласованных критериев. Отдавая дань отечественной традиции, такие синдромы и фенотипы следует отнести к ДСТ.

Ниже представлены наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы, которые часто имеют сходные внешние проявления.

Наиболее распространенные синдромы и фенотипы, включенные в понятие “дисплазия соединительной ткани”: ПМК, МВ, МПФ, ЭПФ, СГМС, синдромы со смешанным фенотипом (СФ), неклассифицируемый фенотип (НКФ).

В перечень включен СГМС, алгоритмы диагностики которого рассматривались ранее. Все синдромы и фенотипы расположены в порядке убывания их клинической значимости.

Первые три синдрома и фенотипа частично совпадают по клиническим проявлениям с СМ. Два следующих фенотипа и синдрома имеют много общих черт с классическим и гипермобильным типами СЭД.

Основой для диагностики таких синдромов и фенотипов должны стать результаты семейного, генеалогического и фенотипического обследования, данные ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости и почек. Из множества внешних признаков ННСТ приоритетны те, которые используются в международных рекомендациях в качестве больших и малых критериев ННСТ.

Для оценки вовлечения той или иной системы следует опираться на критерии, изложенные в рекомендациях: “Гентские критерии” диагностики СМ;

“Вильфраншские критерии” диагностики СЭД; “Брайтонские критерии” диагностики СГМС; рекомендации American Heart Association (АНА) по ведению больных с патологией клапанов сердца [20].

Важно подчеркнуть, что диагностика перечисленных синдромов и фенотипов требует не только знания основных признаков и алгоритмов ННСТ, но и результатов семейного, лабораторного обследований метаболизма СТ.

Основу алгоритма диагностики названных синдромов и фенотипов составляют те же принципы деления диагностических критериев на большие и малые, как это сделано в согласованных экспертами рекомендациях по диагностике основных ННСТ, используются тот же набор маркеров и те же подходы к оценке степени их выраженности. Согласно “Гентским критериям”, большие критерии свидетельствуют о наличии в соответствующей системе патологических изменений. Малые критерии, а в некоторых случаях один большой, свидетельствуют об участии системы в наследственной патологии СТ.

5.1. Алгоритмы диагностики диспластических синдромов и фенотипов

5.1.1. Проплапс митрального клапана

ПМК определяют сегодня по данным ЭхоКГ как выбухание одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия (ЛП) ≥ 2 мм над уровнем митрального кольца в парастернальной позиции по длинной оси с миксоматозной дегенерацией (МД) створок или без нее, с митральной регургитацией (МР) или без нее [20].

Такая формулировка допускает включение в понятие ПМК самых разных вариантов:

- безобидный ЭхоКГ-феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста, особенно у молодых женщин;
- МАС, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы;
- самостоятельный клинически и прогностически

значимый синдром: первичный семейный ПМК (Familial mitral valve prolapse;— MIM 157700), далее,— синдром ПМК и первичный миксоматозный ПМК (Muxomatous mitral valve prolapse— MIM 607829 или MIM 610840). Возможны несемейные формы синдрома ПМК в результате спонтанных мутаций генов.

- плейотропное проявление некоторых классифицируемых ННСТ: СМ, СЭД и др.

Прежде всего, необходимо исключить ПМК, связанный с одним из классифицируемых ННСТ. При выявлении семейного или миксоматозного ПМК соответствующий диагноз: “Синдром ПМК” или “Первичный миксоматозный ПМК” будут предпочтительны перед всеми другими диспластическими синдромами и фенотипами. При диагностике генетически детерминированного первичного ПМК нельзя ограничиться лишь формально выполненной ЭхоКГ в стандартных позициях, необходимо учитывать результаты обследования семьи, фенотипические данные и клиническую картину заболевания.

При отсутствии признаков МД створок и минимальной МР необходима дифференциальная диагностика между синдромом ПМК, ПМК как одной из МАС и вариантом нормы. Диагностика синдрома ПМК должна основываться на клинических и ЭхоКГ данных [1,20]. Синдром ПМК— это сочетание ЭхоКГ-признаков пролабирования створок/створки с клиническими данными: систолический клик и систолический шум, гипотензия и ортостатическая недостаточность, ВД, аритмический синдром и изменения на электрокардиограмме (ЭКГ). При исключении синдрома ПМК выбухание створок ≥ 2 мм над уровнем митрального кольца можно расценить как один из вариантов МАС, количество которых, как известно, тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков ННСТ [19]. Не следует забывать о возможности выбухания створок на 2 мм над уровнем митрального кольца без МР и МД как варианте нормы.

5.1.2. Марфаноидная внешность

Диагноз МВ следует устанавливать в соответствии с Гентскими критериями при наличии признаков вовлечения костной системы и отсутствии признаков вовлечения зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (Гентские критерии, раздел 3.1). Напомним, что костная система считается вовлеченной, если присутствуют 4 из 8 малых критериев, характеризующих долихостеномелию. Для оценки вовлечения костной системы следует использовать критерии, приведенные ниже [38].

Признаки МВ:

- Арахнодактилия (симптомы большого пальца + запястья).
- Сколиотическая деформация позвоночника.
- Воронкообразная деформация грудной клетки.
- Килевидная деформация грудной клетки.
- Отношение размаха рук к росту равен или более 1,03.

- Отношение верхнего (до лонного сращения) и нижнего сегментов тела менее 0,89.
- Длина кисти более 11% от роста.
- Длина стопы более 15% от роста.

МВ внешность может быть самостоятельным синдромом (синдром Loeys-Dietz тип 2В; LDS2В— 610380) или проявлением других ННСТ: СМ, первичный ПМК, MASS-синдром, врожденная контрактурная арахнодактилия и др.

5.1.3. Марфаноподобный фенотип

МПФ диагностируют при наличии признаков вовлечения костной системы в сочетании с патологическими изменениями одной из висцеральных систем или признаками вовлечения еще двух систем. В обязательный перечень исследований костной системы больных с подозрением на СМ согласно Гентским критериям включены: Rb исследование тазобедренных суставов и КТ или МРТ позвоночника.

В МПФ могут быть включены как случаи СМ с неполным соответствием “Гентским критериям”, так и целый ряд родственных с СМ ННСТ, которые перечислены в Приложении 1. Необходимо помнить, что отсутствие полного набора “Гентских критериев” СМ, не снижает опасности развития осложнений, связанных с расслоением и разрывом аорты, хотя такие осложнения появляются у больных с не полным набором критериев в более позднем возрасте [30].

5.1.4. Элерсоподобный фенотип

ЭПФ— это широкий диапазон состояний от “неполного” СЭД до весьма легких отклонений, диагностируемых при наличии малых признаков изменения кожи, мышц, суставов, а также сосудов. Главное условие диагностики ЭПФ— наличие не менее 2 малых критериев вовлечения кожи (“Вильфраншские критерии”, раздел 3.2). Необходимо иметь в виду, что при упрощенном алгоритме диагностики в ЭПФ могут быть включены как некоторые субклинические варианты уже известных шести подтипов, упомянутых в “Вильфраншских критериях”, так и множество еще не классифицированных вариантов СЭД.

5.1.5 Смешанный фенотип

СФ диагностируют при наличии маркеров вовлечения костной системы, кожи и ГМС. Вовлечение костной системы следует оценивать по “Гентским критериям” [27], используемым для диагностики МВ (4 из 8 критериев); кожи— при наличии не менее 2 кожных критериев; суставов— при наличии ГМС ≥ 4 баллов [23]. Такое одновременное присутствие признаков, указывающих на вовлечение костной системы, кожи и суставов (overlap syndrome), вполне допускает наличие клинически и гемодинамически незначимого ПМК (отсутствие признаков МД и выраженной МР). Возможность сочетания признаков ННСТ представлена на рисунке 3.

5.1.6. Синдром гипермобильности суставов

Диагностика СГМС была рассмотрена в разделе 4.4. Она основана на “Брайтонских критериях”, позднее ревидированных [33]. Как и все вышеперечисленные

синдромы и фенотипы, СГМС диагностируют лишь на основе общности клинических признаков; он генетически неоднороден. СГМС может включать случаи мутации не только гена тенасцина-Х, но и других генов, ответственных за формирование структуры и функции белков внеклеточного матрикса.

5.1.7. Неклассифицируемый фенотип

Отечественные исследования ННСТ основаны на количественном или балльном подходах к диагностике ННСТ. Они позволили продемонстрировать вклад ННСТ в формирование особенностей клинической картины многих заболеваний внутренних органов, развившихся на фоне признаков ДСТ. Особо следует остановиться на НКФ. Диагностика НКФ, в отличие от других основана на количественном принципе. Заключение о НКФ следует делать при выявлении не менее 6 малых внешних и/или висцеральных критериев ДСТ, после исключения всех вышеперечисленных синдромов, наличии отягощенного по ННСТ семейного анамнеза и результатов лабораторных анализов, подтверждающих нарушение метаболизма СТ.

5.1.8. Заключение о нарушениях соединительной ткани, не требующие вынесения в диагноз (недиагностические)

Исходя из данных литературы о возможности использования количественного и/или балльного подхода для распознавания ДСТ [8,9], следует продолжить исследования клинической значимости отдельных признаков ННСТ и возможности применения принципа определения порога стигматизации для распознавания ДСТ. Речь идет о случаях выявления большого числа внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, а также о доброкачественной ГМС.

Повышенная диспластическая стигматизация (ПДС):

- Наличие 3-5 малых внешних критериев дисплазии.
- Различные сочетания малых костных, кожных и суставных критериев, которые не позволяют классифицировать один из вышеперечисленных синдромов и фенотипов.

Преимущественно висцеральная ПДС (ПДСв):

- Наличие единичных малых внешних критериев ДСТ.
- Наличие ≥ 3 МАС, включая удлинение створок митрального клапана или легкий ПМК без признаков МР и МД и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов: дистопия

почек, висцероптоз, рефлюксная болезнь, рецидивирующий пневмоторакс, трахеобронхомегалия, геморрагический синдром и др.

Доброкачественная ГМС:

- Наличие признаков ГМС, определенных по шкале Бейтона на ≥ 4 баллов без артралгии.

Три вышеприведенных заключения не следует выносить в диагноз, однако дальнейшее накопление научных данных и клинических наблюдений может уточнить их клиническую значимость и определить возможности практического использования.

5.2. Дифференциальная диагностика распространенных диспластических синдромов и фенотипов

Учитывая сходство симптоматики и возможность наличия похожих внешних признаков при разных диспластических синдромах, вопросы дифференциальной диагностики требуют уточнения:

- присутствие критериев, позволяющих поставить диагноз “синдром ПМК или первичный миксоматозный ПМК” исключает возможность любого из перечисленных ниже синдромов и фенотипов.
- диагноз МВ ставят при наличии критериев вовлечения костной системы и при отсутствии признаков участия других органов и систем, характерных для СМ.
- наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике МПФ и ЭПФ, поскольку при первом могут присутствовать признаки изменения кожи, точно так же, как при ЭПФ – изменения костной системы. В подобных случаях при дифференциальной диагностике следует учитывать степень выраженности и количество признаков изменений со стороны скелета и кожи. Вероятность ЭПФ существенно повышается при наличии ≥ 2 кожных критериев и отсутствии критериев долихостеномелии.
- Синдромы со СФ следует диагностировать при наличии маркеров вовлечения костной системы, кожи и суставов. Наличие СФ не исключает МАР, в т.ч. МАС.
- Диагнозы МПФ или ЭПФ исключают возможность НКФ.
- Заключение о НКФ возможно лишь при отсутствии критериев диагностики других вышеперечисленных синдромов и фенотипов.
- ПДС и ПДСв занимают последние места в иерархии заключений, а оценка их клинической значимости требует специальных исследований.

Диагностический алгоритм распознавания диспластических синдромов и фенотипов представлен на рисунке 4.

Диагностика синдромов и фенотипов требует не только знания внешних признаков, но и обследования других органов и систем, прежде всего, сердечно-сосудистой. Особое место в диагностике вовлечения

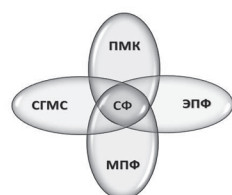


Рис. 3 Возможность частичного совпадения признаков ННСТ при некоторых наследственных нарушениях структуры и функции СТ.

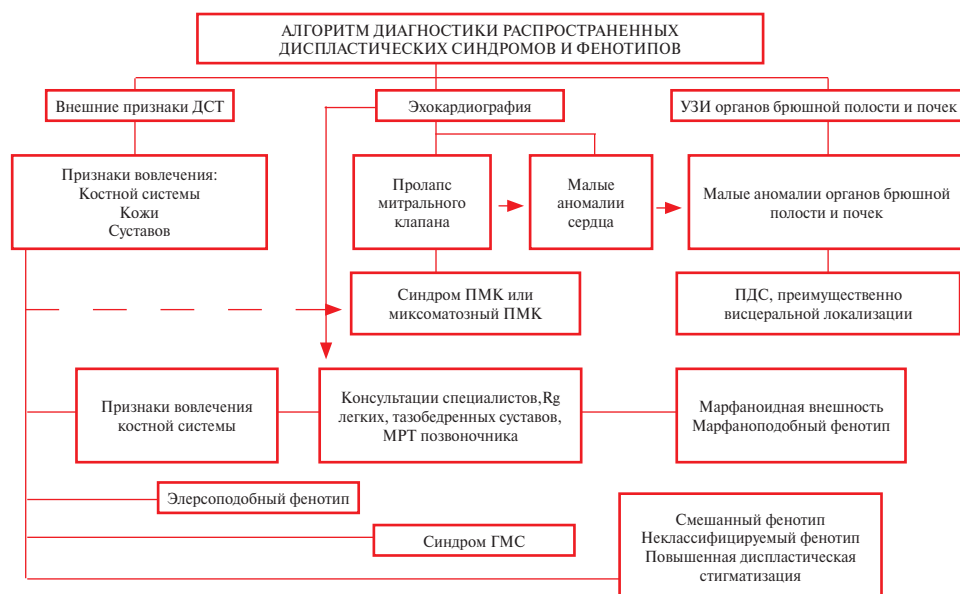


Рис. 4 Алгоритм диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов.

сердца и сосудов в диспластический процесс занимает ЭхоКГ, без которой сегодня невозможно исключить наследственную патологию аорты и митрального клапана. На результатах ЭхоКГ основана диагностика MASS-фенотипа и ПМК.

5.3. Возрастные аспекты диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

Генетические дефекты могут проявиться в любом возрасте, и чем раньше они появляются, тем более выражена клиническая картина заболевания и тяжелее прогноз. В процессе роста и развития организма накапливаются дефекты в системе СТ: белках внеклеточного матрикса, ферментах, клетках. Возраст появления клинических признаков различных ННСТ зависит от временных закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и факторов внешней среды.

Известно, что в раннем детском возрасте диагностика СМ вызывает особые затруднения, и на основе клинических данных возможна лишь в 56% случаев [30]. С другой стороны, диагностика СГМС по клинической картине ГМС просто невозможна у детей и подростков < 16 лет.

Касаясь возрастных аспектов диагностики, следует подчеркнуть, что многие признаки, обычно ассоциирующиеся с ННСТ, могут быть связаны с процессами старения: сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, варикозная болезнь и др., что, естественно, затрудняет выявление многих синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп [8]. Другие, например, мобильность суставов, с возрастом уменьшаются, что также требует тщательного и целенаправленного сбора анамнеза для уточнения диагноза СГМС. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для клинической диагностики ННСТ обладают костные признаки [1].

5.4. Наследственные нарушения соединительной ткани и международная классификация болезней (10 пересмотр)

В МКБ-10 отражены основные моногенные ННСТ и несколько наследственных синдромов, отнесенных к группе ДСТ: Q 78.0 Несовершенный остеогенез. Врожденная ломкость костей; Q 79.6 СЭД; Q 87.4 СМ; I 34.1 ПМК; M 35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности. Семейная слабость связок.

При кодировании диагноза у пациентов с синдромами и фенотипами, не классифицированными в МКБ-10, например МВ, МПФ и др., следует использовать ведущие клинические критерии, рубрифицированные в МКБ. Для описания полиорганных поражений зачастую недостаточно одного шифра, только совокупность кодов МКБ позволяет отразить уникальный набор признаков ННСТ у конкретного пациента.

При формулировке диагноза у пациента с признаками ННСТ необходимо стремиться на основании результатов обследования диагностировать диспластические синдромы и фенотипы. В случаях, когда клинические критерии позволяют поставить соответствующий диагноз, нет необходимости предварять его термином ДСТ, точно также как не следует указывать перед диагнозом СМ – “моногенное ННСТ”. Диагноз НКФ можно использовать для тех случаев, когда классифицировать диспластический синдром или фенотип не представляется возможным. При этом в любом случае при формулировке диагноза следует указывать имеющиеся у пациента признаки ДСТ, формируя, таким образом, портрет пациента, понятный врачу при последующем контакте.

В Приложении 2 приведены примеры формулирования диагнозов у лиц с различными диспластическими синдромами и фенотипами.

6. Тактика ведения и лечение пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани

Сегодня усилия исследователей направлены на поиск методов генной инженерии для коррекции генетических дефектов. Вместе с тем, реальная помощь пациентам находится в сфере практической медицины и заключается в разработке общих мероприятий по диагностике и лечению ННСТ в целом и методов профилактики и терапии отдельных форм.

6.1. Общие подходы к лечению наследственных нарушений соединительной ткани

Общие подходы к терапии ННСТ и, прежде всего ДСТ, должны содержать рекомендации по психологической поддержке, режиму дня и двигательной активности, диетотерапии, физическим методам лечения, медикаментозной метаболической терапии.

Несмотря на низкий уровень доказательности (С или D), всем пациентам с признаками ННСТ рекомендуется курсовой прием основных 4 групп препаратов, прямо и опосредованно воздействующих на метаболизм СТ.

— I группа — стимуляторы коллагенообразования: витамин С (аскорбиновая кислота), кроме случаев кальциурии и оксалатно-кальциевой кристаллурии, кальцитрин, стекловидное тело, карнитин, солкосерил в сочетании с витаминами группы В (B_1 , B_2 , фолиевая кислота, B_6) и микроэлементами Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} и др. Среди препаратов I группы заслуживает специального упоминания магниевая соль оротовой кислоты, которая с успехом использовалась для лечения различных проявлений ДСТ [6,13].

— II группа — корректоры нарушения синтеза и катаболизма ГАГ: хондропротекторы из класса хондроитинсульфатов и ГАГ — глюкозаминосульфат, БАДы, содержащие ГАГ.

— III группа — стабилизаторы минерального обмена: α -кальциферол (витамин D_2), кальций- D_3 .

— IV группа — корректоры биоэнергетического состояния организма: препараты, содержащие фосфорные соединения, и БАДы с комплексами эссенциальных аминокислот.

Примерная схема курсовой метаболической терапии пациентов с признаками ННСТ представлена в Приложении 3.

Кроме общих мер по улучшению метаболизма СТ, следует проводить лечебные и профилактические мероприятия, в зависимости от особенностей течения и характера осложнений отдельных форм ННСТ, а также основных сердечно-сосудистых синдромов, сопровождающих ННСТ.

6.2. Сосудистый синдром. Расслоение и разрыв аорты

Сосудистые поражения весьма часто сопутствуют различным формам ННСТ. Речь идет о расширении

аорты и легочной артерии, формировании сосудистых аневризм. Известны мутации генов рецепторов TGF β R1 или TGF β R2, которые могут приводить не только к развитию синдрома Loeys-Dietz, но и к фенотипически близкому сосудистому типу СЭД, которые создают предрасположенность к агрессивным и широко распространенным сосудистым заболеваниям.

Образование аневризмы восходящей аорты сопровождается развитием таких осложнений как ее расслоение и разрыв — типичных для СМ и родственных ему синдромов (сосудистый тип СЭД и синдром Loeys-Dietz) [29]. Развитие аневризмы брюшного отдела аорты связывают с высоким содержанием тенасцина X в сыворотке крови и уменьшением его содержания в аневризматической ткани [42].

Разрывы и расслоение аневризмы аорты ежегодно служат причиной 1 — 2% всех случаев смерти в промышленно развитых странах и 50 тыс. смертей в США. За последние 40 лет средняя продолжительность жизни больных с СМ увеличилась на одну треть [34], что стало возможным благодаря совершенствованию диагностики и успехам кардиохирургии. Основным направлением в лечении СМ служит профилактика этих осложнений.

6.2.1. Тактика ведения, профилактика и лечение

При дилатации аорты показан постоянный контроль за уровнем артериального давления (АД), прием β -адреноблокаторов (β -АБ) независимо от возраста. Профилактический эффект β -АБ наиболее выражен при диаметре аорты > 4 см. ФР расслоения аорты следует считать: увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы > 5 см; быстрый темп нарастания расширения аорты ($> 5\%$ или 2 мм/год у взрослых); указания на расслоение аорты у близких родственников. Детям с СМ рекомендуют динамическое ЭхоКГ-наблюдение с интервалом в 6 — 12 мес. с определением диаметра корня аорты, профилактический прием β -АБ и лозартана [34]. Хирургическое вмешательство для профилактики расслоения и разрыва аорты показано при ее расширении на уровне синусов Вальсальвы до 5,0 см [34]. Больным с СМ и дилатацией корня аорты > 5 см показано кардиохирургическое лечение даже при бессимптомной гемодинамически незначимой аортальной недостаточности. Беременность у женщин с СМ увеличивает риск расслоения аорты.

6.3. Клапанный синдром. Проплапс митрального клапана

При ННСТ весьма распространено пролабирование различных клапанов сердца, среди которых ПМК, благодаря своей частоте распространения, доступности для диагностики и клинической значимости, занимает особое место [31]. Изучению клинической значимости ПМК посвящена литература, касающаяся проблемы ННСТ [14,19,25,26]. Вместе с тем, синдром

ПМК не является МАС, и большое число МАС целесообразно рассматривать как проявление соединительнотканной дисплазии сердца [1]. Вопросы ведения пациентов с ПМК стали предметом рассмотрения American College of Cardiology (ACC) и Рабочей группы АНА [20]. На вопросах диагностики и тактики ведения пациентов с ПМК следует остановиться подробнее.

В настоящих рекомендациях речь идет лишь о синдроме ПМК и наследственном миксоматозном ПМК, поскольку весьма распространенные случаи “мягкого” ПМК, диагностируемого при ЭхоКГ, не сопровождаются аускультативными признаками, и клинического значения не имеют. В подобных случаях диагноз ПМК выставлять не следует [20].

6.3.1. Принципы диагностики

Основным методом диагностики ПМК является двухмерная ЭхоКГ. ПМК диагностируют при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию митрального кольца в парастеральной позиции по длинной оси сердца на ≥ 2 мм [20,26], в особенности при смещении зоны кооптации створок за линию кольца. Наличия изолированного смещения передней створки клапана за линию митрального кольца в четырехкамерной вершечной позиции недостаточно для диагностики ПМК. Этот признак служит основной причиной гипердиагностики ПМК. При обнаружении провисания створок клапана в полость ЛП, но при отсутствии их утолщения, удлинения, изменений хорд и фиброзного кольца, митральной недостаточности, диагноз ПМК ставят только в том случае, если у пациента имеется характерная аускультативная картина [5].

6.3.2. Особенности течения и стратификация риска при ПМК

Вопросам стратификации риска развития осложнений и внезапной сердечной смерти (ВСС) при ПМК посвящено много литературных источников у нас в стране [5,12] и за рубежом [20]. В соответствии с общепризнанными методами стратификации риска при ПМК должна быть основана, прежде всего, на оценке степени выраженности МР и определении толщины створки (створок) митрального клапана. Последняя характеризует наличие и степень выраженности МД клапана. Необходимость определения толщины створок столь очевидна, что в англоязычной литературе широко используется понятие “классический ПМК”, под которым понимают ПМК с толщиной створок митрального клапана ≥ 5 мм. При такой толщине створки достоверно повышается суммарная вероятность ВСС, эндокардита и церебральных эмболий ($p < 0,02$), развития митральной недостаточности — 26% vs 3,1% ($p < 0,001$), разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма ($p < 0,001$). Таких пациентов следует отнести к группе высокого риска. Специалистам по ЭхоКГ следует в заключение по результатам обследования вносить данные о толщине створок, определяемой в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об ее утолщении.

Большинство пациентов с ПМК без признаков МД створок и с МР $< II$ степени могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом [20,28]. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции [20].

Неблагоприятное течение ПМК характеризуется нарастанием МР, приводящей к дилатации ЛЖ и ЛП, фибрилляции предсердий, систолической дисфункции ЛЖ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возникновение и быстрое прогрессирование МР может быть связано с разрывом миксоматозно измененных хорд.

Наличие измененных створок при ПМК повышает риск возникновения инфекционного эндокардита, хотя в целом вероятность его развития в популяции пациентов с ПМК достаточно низка [28]. Мозговая эмболия служит основной причиной неврологической симптоматики (транзиторные ишемические атаки и инсульты) у пациентов с ПМК; риск эмболии у них выше, чем в общей популяции [20]. ВС — редкое осложнение ПМК ($< 2\%$ случаев при длительном наблюдении с ежегодной смертностью $< 1\%$). Основная причина ВС при ПМК — желудочковые тахикардии [17]. Наибольшая их частота наблюдается при семейных формах ПМК.

6.3.3. Образ жизни

Большинству пациентов с ПМК показан обычный образ жизни с регулярными физическими тренировками. В особенности это касается пациентов, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой [39]. Ограничение больших физических нагрузок или занятий соревновательным спортом рекомендовано при наличии умеренной дилатации ЛЖ, его дисфункции, неконтролируемой тахикардии, удлинении интервала QT, синкопальных состояниях, расширении корня аорты. При наличии изолированного ПМК беременность не противопоказана.

6.3.4. Особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана

Пациентам с бессимптомным ПМК, в т.ч. без МР, необходимо клиническое обследование каждые 3 — 5 лет. Повторная ЭхоКГ не показана, ее выполняют только при наличии признаков высокого риска, обнаруженных при первичной ЭхоКГ, а также при подозрении на наличие значимой МР или сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Пациентов высокого риска и с умеренно выраженной или тяжелой митральной недостаточностью обследуют не реже одного раза в год. Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, имеющим клиническую симптоматику или нарушение систолической функции ЛЖ показано кардиохирургическое лечение [20].

6.3.5. Лечение

Пациенты с ПМК и жалобами, связанными с повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на лечение β -АБ. 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, а в тяжелых случаях — приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут потребовать дополнительного лечения [20].

Профилактику инфекционного эндокардита и инсульта у пациентов с ПМК следует проводить в соответствии с рекомендациями АСС/АНА по ведению пациентов с клапанными пороками сердца [20] (Приложение 5).

Результаты некоторых исследований предполагают возможный дефицит магния как причину ПМК у ряда пациентов. Эффективность препаратов магния при первичном ПМК отражена в работах отечественных и зарубежных авторов [11,36]. Через 6 мес. регулярного приема препарата магнерот (по 1,0 х 3 раза в сут.) не только нормализовались частота сердечных сокращений (ЧСС) и уровень АД, снизилось количество эпизодов нарушений ритма, и достоверно уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана. Отмечены значительное уменьшение степени выраженности изменений кожи, деструкции и дезорганизации коллагеновых и эластических волокон. Полученные данные дают основание для назначения пациентам с ПМК курсов метаболической терапии, включающих оротат магния (Приложение 3).

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, особенно связанной с разрывом хорд, что приводит к формированию молотящей створки митрального клапана. При ПМК эффективна реконструктивная операция, в особенности при поражении задней створки, с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана [20].

6.4. Синдром вегетативной дисфункции

Синдром ВД (СВД) — один из наиболее распространенных синдромов, сопровождающих различные ННСТ [26,32]. Большая частота СВД, видимо, связана с наследуемыми особенностями лимбико-ретикулярного комплекса, включающего гипоталамус, ствол и височные доли мозга. По литературным данным

у большинства пациентов с ННСТ имеет место гиперсимпатикотония и/или повышенная симпатическая реактивность. При наличии признаков СВД показана комплексная терапия, включая общие мероприятия и медикаментозную поддержку с использованием β-АБ при выраженной гиперсимпатикотонии.

6.5. Аритмический синдром и внезапная смерть

Нарушения сердечного ритма и проводимости — частые спутники 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 гемодинамические нарушения, возникающие при регургитации крови из-за пролапса клапанов. Определенную роль в развитии нарушений ритма и проводимости при ННСТ могут играть СВД, нарушение баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия). Терапевтическая тактика в каждом конкретном случае определяется характером и выраженностью аритмии, наличием сопутствующей патологии и метаболических нарушений.

6.6. Варикозное расширение вен

В основе чрезвычайно распространенной варикозной болезни лежат наследственная слабость венозной стенки, нарушение структуры и функции венозных клапанов. Эти расстройства часто связаны с различными формами ННСТ. О взаимосвязи варикозной болезни с ННСТ можно судить достаточно уверенно при положительном семейном анамнезе и в случае появления расширения вен нижних конечностей или геморроя у лиц молодого возраста. Поскольку у лиц старших возрастных групп появление варикозной болезни нижних конечностей может быть связано с беременностями и родами, а также с профессией, необходимо уточнять наличие этих факторов при сборе анамнеза.

Варикозная болезнь требует выполнения рекомендаций по образу жизни и двигательной активности, терапии венотониками, консультации сосудистого хирурга для определения показаний к хирургическому лечению.

7. Заключение

Диагностика и лечение ННСТ относятся к самым сложным разделам клинической медицины. ННСТ включают не только редко встречающиеся моногенные формы, но и ряд генетически неоднородных, но близких по фенотипическим и клиническим проявлениям состояний, которые следует называть ДСТ. На основе принципов, заложенных в диагностику различных моногенных форм ННСТ: большие и малые критерии диагностики, понятия о вовлеченности и патологическом изменении органа и/или системы, следует выделять классифицируемые ДСТ: ПМК, МВ, МПФ, ЭПФ, СФ, СГМС. В тех случаях, когда ДСТ

не удается классифицировать, целесообразно отнести их к НКФ.

На основе предлагаемого подхода врач должен 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 диагностированных нарушений, улучшение качества жизни, профилактику осложнений.

Дальнейшее накопление знаний в области диагностики различных видов ННСТ, многоцентровые,

рандомизированные исследования по поиску эффективных методов лечения и профилактики станут основанием для получения знаний в этой области медицины и совершенствования рекомендаций

по диагностике и лечению ННСТ. Очевидно также, что для работы над рекомендациями по ведению больных с различными ННСТ необходимы усилия врачей самых разных специальностей.

8. Литература

1. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб “Ольга” 2007; 80 с.
2. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани “Карфаген должен быть разрушен”? Кардиоваскул тер профил 2008; 6: 73-6.
3. Земцовский Э.В. Малев Э.Г., Парфенова Н.Н. и др. Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? Артериальная гипертензия 2008; 14(1): Приложение 2: 18-23.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. “ЭЛБИ” 2009; 714 с.
5. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии 2002; 42 с.
6. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Мельник О.О. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Междунар мед ж 1998; 1: 17-22.
7. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. Москва 1987; 288 с.
8. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, Изд-во ООО “Типография БЛАНКОМ” 2007; 188 с.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология 2004; 2: 116-20.
10. Прокоп Д., Кованими Х., Тромп Дж. Наследственные болезни соединительной ткани. В кн.: Т.Р. Харрисон. Внутренние болезни. Москва “Практика” 2002; 2646-60.
11. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевои соли оротовой кислоты “Магнерот” при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Росс мед вести 1999; 2: 64-9.
12. Сторожаков Г.И., Верецагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Серд недостат 2001; 2(6): 287-90.
13. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. Кардиология 2008; 10: 14-21.
14. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Предпосылки и причинные факторы развития пролапса митрального клапана. Клин мед 2003; 3: 4-8.
15. Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Анатомия малых аномалий сердца. Минск ООО “Белпринт” 2006; 104 с.
16. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г. Наследственные болезни соединительной ткани. Педиатрия: национальное руководство. Москва ГЭОТАР-Медиа 2009; 1: 298-320.
17. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск, Изд-во “Агентство курьер” 2001; 160 с.
18. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Шевцова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во “Сибирский издательский дом” 2004; 144 с.
19. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: Изд-во СтГМА 2005; 248 с.
20. 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. JACC 2006; 48(3): e1-148.
21. Ades L; CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. Heart Lung Circ 2007; 16: 28-30.
22. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, berlin, 1986. Am J Med Gen 1988; 29: 581-94.
23. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Gen 1998; 77(1): 31-7.
24. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. W.B. Saunders Company 2008; 2297.
25. Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st Century. Hellenic J Cardiol 2002; 43: 183-8.
26. Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation. Futura Publishing Company NY 2000; 753.
27. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Gen 1996; 62: 417-26.
28. Devereux RB, Fray CJ, Kramer-Fox R, et al. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. Am J Cardiol 1994; 74: 1024-9.
29. Dietz HC, Pyeritz R.E. Mutations in the Human gene for fibrillin-1(FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Molec Genet 1995; 4: 1799-809.
30. 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: 384-90.
31. 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. JACC 2002; 40: 1298-304.
32. Gazit Y, Nahir M, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. Am J Med 2003; 15: 33-40.
33. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumat 2000; 27(7): 1777-9.
34. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. Circulation 2008; 117: 2802-13.
35. Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome//Recognition and management for physiotherapists. Harley Street 2003; 234.
36. Lichodzievska B, Klos J, Rezler J, et al. Clinical Symptoms of Mitral Valve Prolapse are Related to Hypomagnesium and Attenuated by Magnesium Supplementation. Am J Cardiol 1997; 79 (6): 768-72.
37. 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: 173-8.
38. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. Rheumatology 2006; 45: 502-7.
39. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. Circulation 2004; 109 (22): 2807-16.
40. 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.
41. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity of osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979; 16: 101-16.
42. Zweers MC, Hakim AJ, Grahame R, et al. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects. Am Coll Rheumat 2004; 50(99): 2742-9.

9. Приложения

Приложение 1. Дополнения к перечню ННСТ с частично совпадающими фенотипами, родственными СМ

1. MARFANOID HABITUS WITH MICROCEPHALY AND GLOMERULONEPHRITIS 248760
2. MARFANOID HABITUS WITH SITUS INVERSUS 609008
3. MARFANOID HYPERMOBILITY SYNDROME 154750
4. MARFANOID MENTAL RETARDATION SYNDROME, AUTOSOMAL 248770
5. MARFAN SYNDROME, SUBDIAGNOSTIC VARIANT 134797.0032
6. MARFANOID SKELETAL SYNDROME 134797.0023
7. LOEYS-DIETZ SYNDROME, TYPE 2B 610380
8. MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE IIB 162300
9. LUJAN-FRYNS SYNDROME 309520
10. MENTAL RETARDATION, X-LINKED 300646.0002..0003..0004
11. MITRAL VALVE PROLAPSE, FAMILIAL 157700
12. LOEYS-DIETZ SYNDROME, TYPE 1A (FURLONG SYNDROME) 60919213. WEILL-MARCHESANI SYNDROME, AUTOSOMAL DOMINANT 608328
14. ACHARD SYNDROME 100700
15. STICKLER SYNDROME, TYPE I, NONSYNDROMIC OCULAR 609508
16. STICKLER SYNDROME, TYPE II 604841
17. STICKLER SYNDROME, TYPE III 184840

Приложение 2. Примеры диагнозов

А. Диагноз основной:

Синдром Марфана. Аневризма восходящего отдела аорты. Проплапс передней створки митрального клапана. Проплапс септальной створки трикуспидального клапана.

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

В. Диагноз основной:

Синдром Элерса-Данлю. Классический тип.

Проплапс передней створки митрального клапана. Небольшая аневризма межпредсердной перегородки. R-тип.

Осложнения: Митральная регургитация I ст. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия.

С. Диагноз основной:

Синдром пролапса митрального клапана. Проплапс задней створки митрального клапана. Признаки выраженного вовлечения костной и суставной систем, а также внутренних органов.

Марфаноидная внешность

Воронкообразная деформация грудной клетки

II ст.

Асимметричный трехстворчатый аортальный клапан

Множественные хорды левого желудочка

Соматоформная вегетативная дисфункция.

Осложнения: Митральная регургитация II ст. Предсердная экстрасистолия.

Д. Диагноз основной:

Первичный миксоматозный пролапс митрального клапана. Миксоматозная дегенерация створок МК.

Признаки выраженного вовлечения скелетной, кожной и суставной систем.

Килевидная деформация грудной клетки I ст.

Грыжа белой линии

Гипермобильность суставов (4/9 по Бейтону)

Осложнения: Митральная регургитация II ст.

Е. Диагноз основной:

Синдром гипермобильности суставов.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Соматоформная вегетативная дисфункция.

Осложнения: Привычный вывих правого локтевого сустава. Гастроэзофагеальный рефлюкс II ст. Хронический эзофагит.

Приложение 3. Примерная схема курсовой метаболической терапии пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани

1-й курс:

- магнерот по 2 таблетки 3 раза в сут. в течение 1 нед., далее – 2–3 таблетки в сут. до 4 мес.;
- глутаминовая кислота 1,0 г 2 раза в сут. в течение 2 мес.;
- аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г/сут. – 4 нед.;

- милдронат 5 мл раствора в/в № 10, далее – по 250 мг 2 раза в сут. 12 дней;
- актовегин по 5–10 мл в/в струйно № 10, затем по 200 мг 3 раза в сут. внутрь перед едой 4 нед.

2-й курс:

- сульфат меди 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в сут., 4 нед.;

- структум 500 мг 2 раза в сут. во время еды 4 мес.;
- кальций-форте 500 мг/сут 1–2 мес.;
- мексидол 2–4 мл в/в струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида № 10, затем 0,25–0,50 г в сут. в 2–3 приема до 2–6 нед.

3-й курс:

- цинкит по 1 таблетке 2 раза в сут. 2–4 мес.;
- метионин 1,0 г 3 раза в сут., три курса по 10 дней с 10-дневными перерывами;
- триметазидин 0,02 в таблетках, по 1 таблетке 3 раза в сут. 2 мес.

Приложение 4. Глоссарий

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

– **Апикальные буллы**— располагающийся субплеврально в верхних долях легких эмфизематозный участок, превышающий в диаметре 1 см.

– **Арахнодактилия**— (arachnodactylia; арахно- + греч. daktylos палец; паучья кисть).

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

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

– **Долихостеномелия** (dolichostenomelia; долихо— длинный + греч. Stenos— узкий + melos часть тела, конечность)— непропорционально длинные конечности. Диагностируется при измерении длины сегментов туловища.

– **Долихоцефалия** (dolichosephalia; долихо- + греч. kephale голова; син.: длинноголовость, долихокефалия).

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

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

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

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

– **Стрии атрофические**— растяжки на коже, возникшие в результате истончения и утраты эластичности ее внутренних слоев и разрушения пучков коллагеновых волокон.

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

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

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

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

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

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

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

– **Эпикантус**— поперечная кожная складка около внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя.

– **Энофтальм**— (от греч. en— в, внутри и ophthalmos — глаз), глубокое положение глазного яблока в глазнице.

Приложение 5. Рекомендации по профилактике инфекционного эндокардита и острого нарушения мозгового кровообращения при пролапсе митрального клапана

Больные с МР и/или утолщенными створками митрального клапана, с увеличением размеров и объемов ЛП и/или ЛЖ нуждаются в профилактике инфекционного эндокардита, если им назначают медицинские процедуры, так или иначе связанные с бактериемией (Класс I, уровень доказательности C).

Профилактику ишемических мозговых атак и нарушений мозгового кровообращения у больных с ПМК следует проводить:

Класс I

- Симптомным пациентам с ПМК — с предшествующими транзиторными ишемическими атаками — показан прием Аспирина (75–325 мг/сут.) (Уровень доказательности C).
- Пациентам >65 лет с ПМК и ФП и/или с АГ, шумом МР или анамнезом СН показан прием варфарина (Уровень доказательности C).
- При ФП у пациентов < 65 лет при отсутствии АГ,

МР или СН — Аспирин (75-325 мг/сут.) (Уровень доказательности С).

- Варфарин также рекомендуют всем пациентам с ПМК при остром нарушении мозгового кровообращения в анамнезе, у которых присутствует МР, ФП или тромб в ЛП (Уровень доказательности С).

Класс II а

- Варфарин можно назначать пациентам с ПМК при нарушении мозгового кровообращения в анамнезе в отсутствие МР, ФП и тромбоза ЛП, у которых утолщены створки митрального клапана ≥ 5 мм и/или они удлинены (Уровень доказательности С).
- Пациентам с ПМК при нарушении мозгового кровообращения в анамнезе без МР, ФП и тромбоза ЛП и без ЭхоКГ признаков утолщения створок

митрального клапана ≥ 5 мм и их удлинения рекомендуется прием Аспирина (Уровень доказательности С).

- Варфарин может быть показан пациентам с ПМК, у которых, несмотря на прием Аспирина, возникают транзиторные ишемические атаки (Уровень доказательности С).
- Аспирин (75-325 мг/сут.) следует назначать пациентам с ПМК при нарушении мозгового кровообращения в анамнезе при наличии показаний к антикоагулянтам (Уровень доказательности В).

Класс II в

- Аспирин в дозе 75-325 мг/сут. может быть назначен больным на фоне синусового ритма при наличии у них ЭхоКГ признаков высокого риска осложнений ПМК (Уровень доказательности С).

Список членов комитета экспертов и рабочей группы по разработке рекомендаций “Наследственные нарушения соединительной ткани”

Председатель комитета экспертов — профессор Э.В. Земцовский (председатель секции дисплазий соединительной ткани сердца ВНОК, зав. лабораторией соединительнотканых дисплазий Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Санкт-Петербург).

Заместители председателя комитета экспертов: академик РАМН Мартынов А.И. (Москва), член-корр. РАМН, засл. деят. науки РФ Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), академик РАМН Сторожаков Г.И. (Москва).

Члены комитета:

д.м.н. Анастасьева В.Г. (Новосибирск), д.м.н., проф. Белан Ю.Б. (Омск), д.м.н., проф. Бржеский В.В., (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. Викторова И.А. (Омск), д.м.н., проф. Верещагина Г.Н. (Новосибирск), д.м.н. Высокогорский В.Е. (Омск), д.м.н., проф. Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф. Горбунова В.Н. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. Глотов А.В. (Омск), д.м.н., проф. Гнусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф. Громова О.А. (Иваново), д.м.н., проф. Евсеева М.Е. (Ставрополь), д.м.н., проф. Кадурина Т.И. (Санкт-Петербург), академик РАМН Карпов Р.С. (Томск), д.м.н., проф. Клеменов А.В. (Н.-Новгород), д.м.н., проф. Конев В.П. (Омск), академик РАМН Коненков В.И. (Новосибирск), д.м.н., проф. Маколкин В.И. (Москва), д.м.н., проф. Медведев В.П. (Санкт-Петербург), д.м.н. Михайловский М.В. (Новосибирск), д.м.н., проф. Нестеренко З.В. (Украина, Луганск), д.м.н., проф. Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф. Николаев К.Ю. (Новосибирск), д.м.н., проф. Перекальская М.А. (Новосибирск), д.м.н., проф. Перетолчина Т.Ф. (Екатеринбург), д.м.н., проф. Суворова А.В. (Барнаул), д.м.н., проф. Трисветова Е.Л. (Беларусь, Минск), д.м.н., проф. Ульрих Э.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. Цеханович В.Н. (Омск), д.м.н., проф. Цуканов Ю.Т. (Омск), д.м.н., проф. Чернышова Т.Е. (Ижевск), д.м.н., проф. Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф. Яковлев В.М. (Ставрополь).

Рабочая группа по формированию рекомендаций:

к.м.н., доц. Аббакумова Л.Н. (Санкт-Петербург), к.м.н. Арсентьев В.Г. (Санкт-Петербург), к.м.н., доц. Беляева Е.Л. (Санкт-Петербург), к.м.н. Вершинина М.В. (Омск), к.м.н. Гладких Н.Н. (Ставрополь), к.м.н. Друк И.В. (Омск), к.м.н., доц. Красавина Д.А. (Санкт-Петербург), к.м.н., доц. Лобанов М.Ю. (Санкт-Петербург), к.м.н. Лялюкова Е.А. (Омск), Мазурова Л.Э. (Омск), к.м.н. Малев Э.Г. (Санкт-Петербург), к.м.н., доц. Никулина Г.П. (Ставрополь), к.м.н., доц. Парфенова Н.Н. (Санкт-Петербург), к.м.н. Потапов В.В. (Омск), к.м.н., доц. Реева С.В. (Санкт-Петербург), к.м.н. Рождественский А.С. (Омск), к.м.н. Рудой А.С. (Минск), к.м.н. Смольнова Т.Ю. (Москва), к.м.н. Смяловский В.Э. (Омск), к.м.н. Статовская Е.Е. (Санкт-Петербург), д.м.н. Стуров В.Г. (Новосибирск), д.м.н. Сулимов А.Ф. (Омск), к.м.н. Швецова Е.В. (Омск).