Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Белорусское научное общество кардиологов

Белорусский государственный медицинский университет

**Диагностика и лечение**

**наследственных и многофакторных**

**нарушений соединительной ткани**

Национальные клинические рекомендации

**Минск 2014 г.**

**Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций:**

Председатель: Трисветова Е.Л. д.м.н. профессор

Члены рабочей группы: Тябут Т.Д., д,м.н. профессор; Нехайчик Т.А., к.м.н.; Севрук Т.В.; Пименова Т.Н.; Юдина О.А., к.м.н.; Шишко В.И., к.м.н., доцент; Шкет А.П., к.м.н.

**Состав комитета экспертов по разработке Рекомендаций:**

Мрочек А.Г., д.м.н., профессор, академик НАН Б; Булгак А. Г., д.м.н. профессор; Сорока Н.Ф. д.м.н., профессор; Снежицкий В.А. д.м.н. профессор, член-корреспондент НАН Б; Пырочкин В.М.. д.м.н.. профессор; Козловский В.И., д.м.н., профессор; Лазюк Г.И.– д.м.н. профессор, член-корреспондент НАН Б; Манак Н.А., д.м.н.. профессор, член-корреспондент НАН Б; Суджаева С.Г., д.м.н., профессор; Янушко В.А., д.м.н., профессор; Пацеев А.В., к.м.н.; Гончарик Д.Б., к.м.н.; Наумчик И.В. к.м.н.; Мороз-Водолажская Н.Н., к.м.н.

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| Содержание | 3 |
| Список используемых сокращений | 4 |
| Введение | 5 |
| Классы рекомендаций и уровни доказательств | 7 |
| Определение понятий, причины развития наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани | 8 |
| Принципы диагностики наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани | 12 |
| - Общие принципы диагностики | 12 |
| - Оценка фенотипа | 15 |
| - Малые аномалии развития | 18 |
| - Схема диагностического поиска | 18 |
| Моногенные наследственные синдромы или синдромы с cогласованными диагностическими критериями | 19 |
| - Синдром Марфана | 19 |
| - Синдром Элерса-Данло | 25 |
| - Несовершенный остеогенез | 28 |
| - Синдром гипермобильности суставов | 30 |
| - MASS - синдром | 33 |
| - Семейный синдром марфаноидной внешности – синдром Loeys-Dietz | 34 |
| - Синдром пролапса митрального клапана ― первичный пролапс митрального клапана | 35 |
| Многофакторные нарушения соединительной ткани | 41 |
| - Марфаноподобный фенотип | 42 |
| - Элерсоподобный фенотип | 42 |
| - Неклассифицируемый фенотип | 42 |
| Формулировка диагноза при наследственных и многофакторных НСТ | 43 |
| Аневризма/диссекция торакальной аорты при наследственных НСТ | 44 |
| Малые аномалии сердца | 47 |
| Аритмии сердца и внезапная сердечная смерть | 48 |
| Тактика ведения пациентов и лечения при наследственных и многофакторных НСТ | 49 |
| Заключение | 56 |
| Литература | 58 |
| Приложения | 64 |
| Глоссарий | 70 |

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АД | - Артериальное давление |
| АТАК | - Асимметричный трикуспидальный аортальный клапан |
| ГАГ | - Гликозаминогликаны |
| КТ | - Компьютерная томография |
| МАР | - Малые аномалии развития |
| МАС | - Малые аномалии сердца |
| МРТ | - Магнитно-резонансная томография |
| НСТ | - Нарушения соединительной ткани |
| НО | - Несовершенный остеогенез |
| СМ | - Синдром Марфана |
| СЭД | - Синдром Элерса-Данло |
| ПМК | - Пролапс митрального клапана |
| СВСТ | - Системное вовлечение соединительной ткани |
| УЗИ | - Ультразвуковое исследование |
| ЭКГ | - Электрокардиография |
| ЭхоКГ | - Эхокардиография |
| MASS-фенотип | - Мitral valve, Мyopia, Аorta, Skeleton, Skin |
| TGFβR | - Рецепторы трансформирующего фактора роста β |
| TGF-β | - Трансформирующий фактор роста β |

**Введение**

К значимым медико-социальным проблемам относятся наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани (НСТ), рост которых отмечают у населения всех стран мира. Это обусловлено широкой распространенностью факторов риска развития НСТ, накоплением в популяции и семьях разнообразных мутаций многочисленных белков соединительной ткани, совершенствованием диагностики, включающей молекулярно-генетические методы. Наследственные и многофакторные НСТ характеризуются появлением в молодом возрасте серьезных осложнений, ограничивающих трудовую деятельность, снижающих качество жизни и влияющих на прогноз жизни. Для многих заболеваний наследственные и многофакторные НСТ являются фоновым состоянием, модифицирующим течение и снижающих эффективность стандартного лечения.

Трудности распознавания наследственных и многофакторных НСТ вызваны полиморфной клинической симптоматикой, подобной известным болезням, низкой информированностью врачей о критериях диагностики или отсутствием самих диагностических критериев вследствие разобщенности мнений исследователей по трактовке признаков. Исследователи отмечают сходство внешних проявлений при многих наследственных и многофакторных НСТ, сложность отграничения моногенных и полигенных многофакторных синдромов, возрастное эволюционирование признаков, требующее длительного клинического наблюдения и мониторирования состояния органов и систем организма.

Отсутствие единого мнения по терминологии, классификационным диагностическим критериям при моногенных и многофакторных НСТ, обусловили необходимость систематизации накопленных знаний. За прошедшие годы накоплен практический и теоретический опыт по наследственным НСТ в странах мира. Создан каталог генов человека и генных болезней OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), доступный для врачей. В России, результаты исследований обобщены и представлены в рекомендациях Российского кардиологического общества, изданных в 2009 г. и пересмотренных в 2012 г, подготовлен проект рекомендаций педиатрической группы Российского общества терапевтов, проект рекомендаций ассоциации врачей общей практики России.

Знания о принципах диагностики и лечения наследственных и многофакторных НСТ необходимы врачам всех специальностей. В настоящих рекомендациях практические врачи найдут общие методические подходы к распознаванию наследственных и многофакторных НСТ, диагностические критерии редких синдромов и алгоритмы выявления часто встречающихся многофакторных НСТ. Вследствие отсутствия рандомизированных многоцентровых исследований и доказательной базы по предпочтительному выбору лекарственных средств для лечения, при разработке рекомендаций использовали опыт исследователей, посвятивших изучению проблемы не одно десятилетие.

Авторы осознают сложность поставленных задач по разработке настоящих рекомендаций и не претендуют на полноту представления всех проявлений многообразных соединительнотканных нарушений, вместе с тем первые шаги в разработке единого подхода к диагностике наследственных и многофакторных НСТ необходимы для изучения распространенности, клинических проявлений, сопоставления результатов исследования, и дальнейшего развития понимания патогенеза заболеваний, формирования доказательной базы по принципам оптимального симптоматического лечения.

Для создания Рекомендаций использованы следующие основные публикации:

1. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010;47:476-485.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.:ЭЛБИ-СПб,2009;704.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) Российский кардиологический журнал 2013,1(99), приложение 1.
4. Проект Российских рекомендаций «Наследственные и мультифакториальные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Ч 1. Разработан комитетом экспертов педиатрической секции «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов, 2014 г.
5. Земцовский Э.В. и соавт. Цикл работ по наследственным нарушениям соединительной ткани.
6. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. и соавт. Цикл работ по дисплазии соединительной ткани.
7. Guy T.S., Hill A.C. Mitral valve prolapse. Ann Rev Med 2012;63:277-292.
8. Grahame R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000;27:1777–1779
9. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio – Thoracic Surgery (EACTS). E[uropean Heart Journal](http://eurheartj.oxfordjournals.org/) 2012;19(33):2451-2496.
10. Hiratzka L., Bakris G.L., Beckman J.А. et al. 2010 ACCF / AHA / AATS / ACR / ASA / SCA / SCAI / SIR / STS / SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. J Am Coll Cardiol 2010; 55(14):1509-1544.

**КЛАССЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ И УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

Приведенные в тексте классы рекомендаций и уровни доказательств (табл.1, табл.2) по ведению пациентов соответствуют Рекомендациям по диагностике и лечению наследственных НСТ Российского кардиологического общества (2012 г.), Европейского общества кардиологов (2012 г.), Американского общества кардиологов (2010 г.).

Таблица 1- Классы ррекомендаций

|  |  |
| --- | --- |
| Класс I | Польза и эффективность диагностического или лечебного воздействия доказаны и/или общеприняты |
| Класс II | Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения |
| Класс IIa | Имеющиеся данные свидетельствуют преимущественно о пользе/эффективности лечебного воздействия |
| Класс IIb | Польза/эффективность менее убедительны |
| Класс III | Имеющиеся данные или общее мнение экспертов свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным |

**Таблица 2 – Уровни доказательств**

|  |  |
| --- | --- |
| A | Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализ |
| B | Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований |
| C | Общее мнение экспертов и/или Результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров |

**Определение понятий, причины развития**

**наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани**

Для унификации терминологии, используемой при изучении наследственных и многофакторных НСТ, применяют следующие определения основных понятий.

**Наследственные нарушения соединительной ткани –** гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и / или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушениями морфогенеза соединительной ткани.

В каталоге генов и генных болезней V.A. McKusick наследственные НСТ (Heritable connective tissue disorders) представлены в виде фенотипического континуума, который начинается с моногенных синдромов, синдромов с частично совпадающими признаками и продолжается многофакторными не синдромными «изолированными» формами. К моногенным относятся синдромы с разработанными и согласованными диагностическими критериями - синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и др.

**Многофакторные нарушения соединительной ткани** - гетерогенная группа заболеваний, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, полигенной многофакторной природы, объединенная в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. К причинам развития многофакторных НСТ относят генетическую предрасположенность (генетический фон и гены предрасположения), средовые (семейные и популяционные) и стохастические факторы.

Клинические признаки многофакторных НСТ подобны таковым при наследственных НСТ с согласованными критериями, но количественно и/или качественно менее выражены.

Для описания наследственных НСТ широкое распространение в русскоязычной литературе с 90-х годов прошлого столетия получил термин **«дисплазия соединительной ткани» (ДСТ),** предложенный Р. Beighton. Термин «ДСТ» в публикациях используют как синоним наследственных или многофакторных НСТ.

Большинство моногенных наследственных НСТ - редкие заболевания, частота их менее 1 на 2000 населения, частота многофакторных НСТ гораздо выше, однако до настоящего времени не существует точных сведений о распространенности в популяции.

**Малые аномалии развития** (МАР) – наследуемые или врожденные отклонения от нормального анатомического строения органов, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, при определенных условиях приводящие к нарушению функции. МАР определяют при внешнем осмотре и при исследовании внутренних органов. К внешним МАР относят аномалии развития костно-скелетные, мышечные, эктодермальные. К висцеральным МАР - изменения строения органа зрения, сердечно-сосудистой и респираторной системы, органов брюшной полости, моче-выделительной и репродуктивной системы.

Малые аномалии развития достоверно часто по сравнению со здоровыми людьми определяют при наследственных и многофакторных НСТ, при хромосомных болезнях, вместе с тем, они могут иметь самостоятельное значение, обусловливая развитие патологических синдромов и заболеваний (тромбоэмболический синдром, инфекционный эндокардит при функционирующем овальном окне - ФОО, аневризме межпредсердной перегородки – МПП и др.).

**Порок развития** – отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям функции. Пороки развития наблюдают как самостоятельные нозологические формы и в сочетании с другими признаками СВСТ при моногенных наследственных синдромах (дефект МПП при синдроме Марфана и др.)

В настоящее время описано более 250 наследственных синдромов НСТ (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009 г.). К причинам развития наследственных НСТ относят мутации генов, ответственных за синтез и/или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Мутации могут затрагивать структурные, транспортные и эмбриональные белки, ферменты. При многих моногенных НСТ определяют мутацию генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенасцин и др), генов рецепторов ростовых факторов - TGF-β (transforming growth factor-β) и матричных металлопротеиназ (ММП). Мутации в одном и том же гене могут привести к заболеваниям с разной клинической симптоматикой вследствие многофункциональности соответствующего белка. Это объясняется большим разнообразием мутаций, взаимодействием продуктов разных генов, формирующих сложные белковые комплексы, или участием в единой метаболической цепи (Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., 2014 г.).

Моногенные наследственные синдромы НСТ наследуются часто по аутосомно-доминантному (АД), редко по аутосомно-рецессивному (АР) типу. На проявление эффекта мутантного гена могут влиять другие гены, одни из которых способствуют более раннему его проявлению, а другие препятствуют. Это определяет варьирование сроков начала болезней, то есть клиническую манифестацию проявлений наследственно обусловленной патологии человека в разные возрастные периоды жизни.

Полигенные НСТ с предполагаемой многофакторной природой появляются под влиянием совокупности генетических мутаций и генетической предрасположенности, на фоне которых уменьшается устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов. Патогенез болезней с наследственным предрасположением, несмотря на их распространенность, изучен недостаточно. По мнению Кадуриной Т.И., генетическая предрасположенность у лиц с многофакторными НСТ обусловлена действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, вероятно, нескольких сотен генов-кандидатов. Полиорганность и полисистемность при многофакторных нарушениях вызвана тем, что одни и те же гены могут быть ассоциированы с разными заболеваниями.

Тяжесть течения наследственных и многофакторных НСТ и характер осложнений могут быть обусловлены влиянием различных воздействий внешней среды, состоянием порога индивидуальной чувствительности к действию факторов внешней среды, изменяющих фенотип или экспрессию генов без нарушения последовательности нуклеотидов в ДНК.

Таким образом, нарушения соединительной ткани встречаются в виде наследственных моногенных синдромов с известными согласованными диагностическими критериями и многофакторных нарушений соединительной ткани – фенотипов: марфаноподобного, элерсоподобного, неклассифицируемого, не имеющих на сегодняшний день точного молекулярно-генетического подтверждения. Не исключено, что в группу многофакторных фенотипов попадают не диагностированные моногенные синдромы. В клинической диагностике наследственных и многофакторных НСТ важным является выявление фенотипических маркеров и признаков системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) и МАР. Поскольку соединительная ткань есть во всех органах и тканях, многообразие клинической симптоматики при наследственных и многофакторных НСТ является следствием изменения структуры, метаболизма и, следовательно, функции соединительной ткани.

Известно, что иммуногистохимические, молекулярно-генетические и молекулярно-цитогенетические методы малодоступны в диагностике наследственных и многофакторных НСТ, поэтому используют качественную и количественную оценку признаков дисморфогенеза (фенов), встречающихся при исследовании органов и систем организма человека. Перечень признаков СВСТ в патологический процесс обширен, включает около двухсот внешних и висцеральных проявлений не равнозначных по частоте встречаемости и диагностической значимости, в связи с этим, прежде необходимо исследовать системные признаки, характерные для синдромов с согласованными критериями (например, симптомы, приведенные в пересмотренных Гентских критериях синдрома Марфана – классического примера заболеваний соединительной ткани), затем прочие.

**Принципы диагностики наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани**

**Общие принципы диагностики**

Общие подходы к диагностике включают комплексный анализ результатов клинических, генеалогических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических исследований. Исследования проводят для выявления признаков нарушений соединительной ткани, определения конкретного моногенного синдрома по диагностическим критериям или многофакторного нарушения – фенотипа, с признаками не полностью совпадающими с синдромом с согласованными критериями. Диагностика ассоциированных с наследственными и многофакторными НСТ заболеваний проводится по стандартному протоколу.

*Клиническое исследование* состоит из сбора жалоб пациента, наследственного и семейного анамнеза, оценки фенотипа, антропометрического и физикального исследования. Необходимо выявить накопление признаков соединительнотканных нарушений в семье, поэтому важным является расспрос о состоянии здоровья кровных родственников и генеалогическое исследование членов семьи, позволяющее подтвердить наследственный характер выявленной патологии.

Жалобы пациентов с наследственными и многофакторными НСТ часто обусловлены ассоциированными заболеваниями, и могут отражать изменения любой системы или любого органа. Например, избыточную подвижность суставов нередко сопровождают артралгии, по поводу которых пациент обращается к врачу. Определив признаки наследственного НСТ – синдрома гипермобильности суставов, пациента обследуют для исключения других моногенных синдромов и заболеваний, в случае их отсутствия диагноз формулируют как «синдром гипермобильности суставов».

*Лабораторная диагностика* проводится для характеристики состояния отдельных видов соединительной ткани (собственно соединительной, хрящевой, костной, крови, лимфы). В диагностике наследственных и многофакторных НСТ важную роль играют биохимические методы исследования. Наиболее информативными являются определения уровня оксипролина и гликозоаминогликанов в суточной моче, а также лизина, пролина, оксипролина в сыворотке крови. Для диагностики изменений соотношения коллагенов разных типов и нарушений структуры коллагенового волокна проводят типирование коллагена методом непрямой иммунофлюоресценции по Sternberg L.A. при помощи поликлональных антител к фибронектину и коллагену. При выявлении синдрома Элерса-Данло или несовершенного остеогенеза выполняют биопсию кожи с последующим биохимическим анализом коллагена типов I, III и V. В зависимости от клинической и биохимической оценки дальнейший молекулярный анализ проводится на ДНК, извлеченной из культивируемых фибробластов.

При наследственных и многофакторных НСТ исследуют следующие показатели обмена соединительной ткани:

-основного вещества соединительной ткани (гликозаминогликаны, фибронектин, фибриллин);

-состояния коллагена (гидроксипролин, маркеры биосинтеза коллагена типа I, аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I, маркеры деградации коллагена типа I, галактозилоксилизин, поперечные соединения коллагенов типа I, II, III и IX- пиридинолин, дезоксипиридинолин);

-регуляторы обмена коллагена (матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, трансформирующий фактор роста β – TGF- β, тенасцин Х, аскорбиновая кислота);

-макро- и микроэлементы – кальций, фосфор, магний, железо, медь, сера, кобальт, селен, цинк, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор;

-маркеры формирования костной ткани и скорости ее ремоделирования (остеокальцин, костная щелочная фосфатаза, кальций—регулирующие гормоны – паратгормон, соматотропный гормон, пролактин и витамин D3, пентосидин, гомоцистеин в крови и моче).

*Инструментальные методы исследования* направлены на диагностику аномалий развития и функционального состояния органов и систем. Высокая частота сердечно-сосудистых изменений обусловливает обязательное включение в перечень инструментальных исследований, помимо ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ (СХМ), ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Аномалиям развития крупных сосудов - восходящей аорты, легочного ствола могут сопутствовать аномалии других отделов аорты либо других сосудистых регионов, которые исследуют методом компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, моче-выделительной системы, репродуктивной системы направлено на выявление птоза, висцеральных аномалий развития. Рентгенологические методы (исследование органов грудной клетки, тазобедренных суставов, компьютерная томография или МРТ позвоночника) входят в перечень обязательных методов исследования при моногенных синдромах (синдром Марфана и др.) и по показаниям их выполняют при многофакторных НСТ.

В случае предположения по результатам выполненных исследований наследственного моногенного синдрома НСТ, необходимо направить пациента на генетическое консультирование для проведения дальнейшего обследования.

**Оценка фенотипа**

Поскольку все органы или системы в большей или меньшей степени оказываются вовлеченными в патологический процесс, физикально пациента исследуют «с головы до пяток». Оценку фенотипа проводят выявляя внешние и висцеральные признаки НСТ (Приложение 1). Приводим перечень основных признаков дисморфогенеза, свидетельствующих о СВСТ.

*Костные*

1.Килевидная деформация грудной клетки;

2. Воронкообразная деформация грудной клетки;

3.Долихостеномелия;

4. Арахнодактилия;

5. Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез;

6. Кифоз и кифосколиоз;

7.Ограничение разгибания в локтевом суставе ≤ 170°;

8.Протрузия вертлужнной впадины (по результатам рентгенологического исследования);

9. Высокое арковидное небо;

10.Лицевые дизморфии:

- долихоцефалия,

- энофтальм,

- скошенные вниз глазные щели,

- гипоплазия скуловых костей,

- ретрогнатия;

11. Нарушение роста и скученность зубов;

12. Прямая спина;

13. Ломкость костей.

*Кожные*

1. Повышенная (≥3,0 см) растяжимость кожи;
2. Атрофические стрии (не связанные с беременностью или приемом глюкокортикостероидов);
3. Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос разной длины;
4. Тонкая легко ранимая кожа;
5. Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги;
6. Келлоидные рубцы;
7. Моллюсковидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтевых и коленных суставов.

*Мышечные*

1.Мышечная гипотония и/или гипотрофия;

2.Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи.

*Суставные*

1. Гипермобильность суставов (по P.Beighton);
2. Медиальное смещение медиальной лодыжки;
3. Плоскостопие продольное и/или поперечное;
4. Спондилез;
5. Спондилолистез;
6. Вывихи, подвывихи более, чем в одном суставе, или повторяющиеся в одном суставе.

*Глазные*

1. Подвывих хрусталика;
2. Миопия (≥3 диоптрий);
3. Голубые склеры;
4. Аномально плоская роговица (по результатам кератометрии);
5. Увеличение длинной оси глазного яблока (по результатам УЗИ;
6. Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз;
7. Эпикантус.

*Сердечно-сосудистая система*

1. Расширение восходящей аорты;
2. Пролапс митрального клапана;
3. Малые аномалии сердца: пролапсы клапанов трикуспидального, аортального, легочной артерии; аневризма межпредсердной перегородки (МПП); функционирующее овальное окно (ФОО); асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК); множественные аномально расположенные хорды;
4. Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза либо другой причины, в возрасте до 40 лет;
5. Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет;
6. Расширение или расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет;
7. Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте;
8. Варикоцеле;
9. Легкое образование гематом при незначительных ударах.

*Респираторная система*

1.Трахеобронхиальная дискинезия;

2.Трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия;

3.Апикальные буллы легких (по результатам рентгенологического исследования);

4.Спонтанный пневмоторакс.

*Органы брюшной полости, малого таза, мочевыделительная система*

1.Птоз органов брюшной полости, почек;

2. Диафрагмальная грыжа;

3. Недостаточность кардии желудка;

4. Дивертикулы пищевода, кишечника;

5. Аномалии формы и топографии желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря;

6. Долихосигма;

7. Недостаточность баугиниевой заслонки;

8. Пролапс гениталий у женщин;

9.Удвоение чашечно-лоханочной системы.

*Система кроветворения*:

1. Повышенная кровоточивость;
2. Гемоглобинопатии;
3. Тромбоцитопатии.

Определенная совокупность внешних и висцеральных аномалий относится к диагностическим признакам разных синдромов наследственных и многофакторных НСТ, вместе с тем многие из признаков могут иметь самостоятельное значение как изолированный дефект соединительной ткани.

Помимо анатомических изменений внешних и висцеральных у большинства пациентов с наследственными и многофакторными НСТ определяют признаки соматоформной вегетативной дисфункции, нарушения иммунного статуса.

**Малые аномалии развития**

Малые аномалии развития (МАР) определяют при внешнем осмотре и при исследовании внутренних органов. К внешним МАР относят аномалии развития кожи, костей черепа, кисти и стопы (гиперпигментация и депигментация кожи, оттопыренные уши, отсутствие мочки уха, долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия, синдактилия, сандалевидная щель и др.). К висцеральным МАР - изменения строения внутренних органов (удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек, добавочная долька селезенки и МАС).

Диагностику наследственных и многофакторных НСТ проводят в несколько этапов, последовательно выявляя признаки наследственного системного поражения соединительной ткани (внешние и висцеральные) и функционального нарушения систем организма. Получив результаты исследования соответствующие синдрому с согласованными критериями, пациента направляют на консультацию к генетику. В случае не соответствия критериев ни одному из известных синдромов, диагностируют один из многофакторных НСТ – фенотипов, и продолжают наблюдение за пациентом.

**Схема диагностического поиска**

*Начальный этап:*

* Оценка фенотипа;
* Наследственный анамнез;
* Физикальное исследование;
* ЭКГ;
* ЭхоКГ;  
  Рентгенография органов грудной клетки;
* УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы;
* Функция внешнего дыхания;
* Анализ крови общий и биохимический, с выявлением маркеров нарушения метаболизма соединительной ткани; анализ мочи.

В дальнейшем проводят исследование систем и органов, в зависимости от

результатов инструментальных и лабораторных методов, полученных на начальном этапе.

**моногеные наследственные синдромы или синдромы с согласованными диагностическими критериями**

Согласно каталогу генных болезней V.A. McKusick международные диагностические критерии согласованы для 7 нозологических форм:

1.Синдром Марфана - Гентские критерии Loeys A. et al., 2010;

2.Синдром Элерса-Данло–Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998;

3.Синдром гипермобильности суставов- Brighton-Grahamе criteria, 2000;

4.Несовершенный остеогенез;

5.Пролапс митрального клапана;

6.Семейный синдром марфаноидной внешности - (синоним Loeys-Dietz syndrome, type 2B) – критерии Loeys B.L., 2005;

7.MASS-синдром.

**Синдром Марфана**

Классическим примером наследственного моногенного НСТ служит синдром Марфана (СМ) с аутосомно-доминантным типом наследования высокой пенетрантностью и различной степенью экспрессивности. В 70 - 85 % случаях заболевание является наследственным, в остальных – развивается вследствие спонтанных мутаций, часто в виде миссенс. Известно, что патогенез синдрома связан с мутациями в нескольких генах (95% случаев): гене фибриллина 1 (известно около 1000 мутаций) на хромосоме 15q21.1, гене *TGFβR1* или *TGFβR2* на 9-й и 3p24.2-P25 хромосоме, что обусловливает клиническую вариабельность заболевания. В 5% случаев при СМ описывают мутации в α2-цепи коллагена типа I. Синдром Марфана встречается в 1-3 случаях на 5000 человек, без расовой и половой детерминированности.

К особенностям клинической картины при СМ относятся многообразие проявлений, варьирующий возраст больных при появлении первых симптомов болезни, хроническое прогредиентное течение, сокращенная продолжительность жизни, обусловленная изменением органов.

Клиническая диагностика СМ основывается на выявлении следующих признаков:

* основных клинических признаков (расширение аорты и эктопия хрусталика),
* системного вовлечения соединительной ткани с балльной оценкой,
* наличию/отсутствию семейного анамнеза,
* результатах молекулярно-генетического исследования.

Оценку размеров аорты (Ао) следует проводить при трансторакальной ЭхоКГ в продольной парастернальной позиции на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела Ао (необходимо для дифференциального диагноза) при измерении параллельно плоскости аортального клапана и перпендикулярно потоку крови. Достоверным при измерении диаметра аорты считают результат, превышающий нормальное значение, по крайней мере, в одном из трех трансторакальных изображений с коррекцией на возраст, площадь поверхности тела, с интерпретацией в баллах по предложенной шкале. На практике измерения корня аорты могут проводиться в систолу или диастолу. Используемый метод должен соответствовать тому, который применялся обыкновенно специалистом для получения метрических характеристик сердца.

Далее рассчитывают z-критерий, представляющий разность между истинным и должным диаметрами корня Ао с поправкой на возраст. Должный диаметр корня аорты (ДДКа) определяют по номограмме или формуле Roman M.J. с соавт. (Roman M.J., 1989). Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывают по формуле или определяют по номограмме Дюбуа (Du Bois and Du Bois, 1916) (табл. 3).

Таблица 3 - Последовательность расчета z-критерия

|  |  |
| --- | --- |
| 1. 1.Расчет площади поверхности тела (ППТ) человека по формуле Дюбуа | |
| ППТ = 0,007184 · (H · 0,725) · (M ·0,425) | ППТ – площадь поверхности тела, м2; H – рост человека, см; М – масса тела, кг |
| 1. 2.Расчет должного диаметра аорты для данного возраста | |
| ДДКа (см) = 1,92 + 0,74 · ППТ | ДДКа - должный диаметр корня аорты |
| 1. 3.Расчет z-критерия: | |
| Z = (ДКа – ДДКа) / k | k: для возраста <20 лет- 0,18, 20 - 39 лет- 0,24 > 40лет - 0,37  (ДКа – диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы |

Установлено, что z-критерий в норме у пациентов молодого возраста с низкой массой тела может иметь более высокие значения, у пациентов старших возрастных групп с высокой массой тела - искусственно заниженное значение. Увеличением размера аорты считают значение z-критерия ≥2 для пациентов в возрасте старше 20 лет и z≥3 для пациентов моложе 20 лет.

В случае невозможности оценки результата при выполнении трансторакального эхокардиографического исследования используют чреспищеводную ЭхоКГ, КТ или МРТ.

Системное вовлечение соединительной ткани наряду с основными клиническими признаками имеет большое значение. Оценка системных изменений, характерных для СМ, проводится в баллах (таблица 4).

Таблица 4 - Системные изменения при СМ и их балльная оценка

|  |  |
| --- | --- |
| Признаки | Баллы |
| Положительный тест запястья и тест большого пальца | 3 балла |
| Положительный тест запястья или тест большого пальца | 1 балл |
| Килевидная грудная клетка | 2 балла |
| Воронкообразная или асимметричная грудная клетка | 1 балл |
| Вальгусная деформация стопы (медиальная ротация лодыжки) | 2 балла |
| Плоскостопие | 1 балл |
| Спонтанный пневмоторакс | 2 балла |
| Дуральная эктазия | 2 балла |
| Протрузия тазобедренного сустава | 2 балла |
| Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему< 0,86 и размах рук/рост ≥ 1,05 без выраженного сколиоза | 1 балл |
| Сколиоз или тораколюмбальный кифоз | 1 балл |
| Ограничение разгибания локтевого сустава (<180°) | 1 балл |
| 3 из 5 лицевых признака (долихоцефалия, антимонголоидный разрез глаз, энофтальм, ретрогнатия, гипоплазия скуловых костей) | 1 балл |
| Кожные стрии | 1 балл |
| Миопия ≥ 3 диоптрий | 1 балл |
| Пролапс митрального клапана | 1 балл |

Наиболее значимые диагностические признаки (арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки, вальгусная деформация стопы, спонтанный пневмоторакс, эктазия твердой мозговой оболочки, протрузия тазобедренного сустава) получили более высокий балл по сравнению с другими частыми в популяции и менее специфичными для СМ признаками. Количество баллов ≥7 из 20 возможных свидетельствует о системном вовлечении соединительной ткани.

Выявление системных изменений должно проводиться корректно с учетом рекомендованных методик (приложение 1, 2).

Диагностические критерии СМ изменяются в зависимости от семейной отягощенности.

*В отсутствии семейного анамнеза* для диагноза СМ достаточными являются следующие признаки:

- Расширение аорты -Ао (z≥ 2) и эктопия хрусталика;

- Расширение аорты - Ао (z≥ 2) и мутации гена *FBN1*;

- Расширение аорты - Ао (z≥ 2) и системные изменения (≥ 7 баллов) +

генетическое тестирование (*TGFβR1/2*, биохимия коллагена, *COL3A1*);1

- Эктопия хрусталика и мутации гена *FBN1,* связанные с аневризмой

аорты.

*При семейном анамнезе* СМ диагностируют при выявлении следующих

признаков:

- Эктопия хрусталика;

- Системные изменения (≥ 7 баллов) + генетическое тестирование

(*TGFβR1/2*, биохимия коллагена, *COL3A1*);1

- Расширение аорты - Ао (z≥ 2 у лиц ≥ 20 ≤ 40 лет; z ≥ 3 у лиц < 20 лет)

+ Генетическое тестирование (*TGFβR1/2*, биохимия коллагена, *COL3A1*)1..

Примечание: Ао – ширина аорты на уровне синусов Вальсальвы;

1. Исключить сосудистый тип синдрома Элерса-Данло, синдромы Loeys-Dietz,

Sprintzen-Goldberg.

В случае оценки системных изменений < 7 баллов и/или пограничного значения расширения корня аорты z< 3 в отсутствии мутации гена *FBN1* диагноз синдрома Марфана не правомочен, необходимо наблюдение за шириной корня аорты.

В тех случаях, когда установлена спорадическая или семейная мутация *FBN1*, однако, z -критерий не достигает величины 3,0 следует пользоваться термином «вероятный синдром Марфана». У лиц в возрасте >20 лет возможно выявление трех основных альтернативных диагнозов: синдром эктопии хрусталика (СЭХ), MASS - фенотип (миопия, пролапс митрального клапана, пограничное -z<2 увеличение корня аорты, кожные и костные проявления), и синдром пролапса митрального клапана (ПМК).

Дифференциальный диагноз СМ проводят, основываясь на клинических и молекулярно-генетических признаках (табл.5).

Таблица 5 - Основные наследственные НСТ с марфаноидным фенотипом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Синдромы** | **Ген** | **Клинические симптомы** |
| Синдром Луиса-Дитца | *TGFβR2* | Скелетные проявления СМ, косолапость, извитость артерий, аневризмы / диссекции аорты и других артерий в молодом возрасте, гипертелоризм, расщепление язычка/неба, кранисиностоз |
| Семейный синдром аневризмы грудной аорты | *TGFBR1/2,*  *ACTA 2* | Костные признаки марфаноидной внешности отсутствуют, флоккулы радужки, ретикулярное ливедо |
| Семейный синдром аневризмы грудной аорты с открытым артериальным протоком | *MYH11* | Расслаивающая аневризма грудной аорты в сочетании с открытым артериальным протоком |
| Семейный синдром аневризмы грудной аорты с бикуспидальным аортальным клапаном |  | Расслаивающая аневризма грудной аорты в сочетании с бикуспидальным аортальным клапаном |
| Синдром извитости артерий | *SLC2A10* | Генерализированная извитость, удлинение, стенозы артерий, лицевые дизморфии |
| Синдром Элерса — Данло (сосудистый, артрохалазийный, кифосколиотический типы) | *COL3A1, COL1A2, PLOD1* | Аневризма артерий среднего калибра, тяжелая степень клапанной недостаточности, просвечивающая кожа, истонченные рубцы, характерные черты лица |
| Синдром эктопии хрусталика | *FBN1,LTBP2,ADAMTSL4* | Признаки аневризмы корня аорты отсутствуют |
| Гомоцистинурия | *CBS* | Тромбозы, задержка умственного развития |
| Врожденная контрактурная арахнодактилия | *FBN2* | Контрактуры, деформированные (“мятые”) ушные раковины |

Генетические исследования при синдроме Марфана проводят, ориентируясь на критерии, доказывающие причинную роль обнаруженной мутации в гене *FBN1:*

1.Мутация, которая раньше выявлялась в семье с СМ.

2.Впервые установленная (De novo), с подтвержденным отцовством и отсутствием заболевания у родителей, мутация (одна из пяти приведенных ниже категорий):

— нонсенс-мутация;

— делеция/инсерция со сдвигом рамки считывания и без такового;

— сплайсинговая мутация, оказывающая воздействие на четко установленную последовательность сплайсинга или демонстрирующая изменение сплайсинга на уровне mРНК /c ДНК;

— миссенс-мутация, затрагивающая цистеиновые остатки;

— миссенс-мутация, затрагивающая сохранившиеся остатки консенсусной последовательности эпидермального фактора роста ((D/N)X(D/N)(E/Q)Xm(D/N)Xn(Y/F), где m и n обозначают варьирующееся количество остатков; D — аспарагиновая кислота, N — аспарагин, E — глутаминовая кислота, Q — глутамин, Y — тирозин, F — фенилаланин).

3.Другие миссенс-мутации: сегрегация в семье, если это возможно + отсутствие в 400 этнически схожих контрольных хромосомах, если нет семейного анамнеза в 400 этнически соответствующих контрольных хромосомах.

4. Сцепление гаплотипа для n≥6 мейозов с локусом FBN1.

**Синдром Элерса-Данло**

Синдром Элерса-Данло – это гетерогенная группа системных наследственных заболеваний, обусловленная мутациями в генах коллагена. Классификация синдрома Элерса-Данло (Вильфраншские критерии, Beighton et al., 1998 г.) включает 6 типов синдрома: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис, общими признаками которых являются гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи и хрупкость тканей. В таблице 6 приведены основные критерии (большие и малые) и гены 6 типов синдрома Элерса-Данло.

Таблица 6 – Классификационные признаки, характер наследования и молекулярные дефекты 6 типов синдрома Элерса-Данло

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Большие критерии** | **Малые критерии** | **Ген** |
| **Классический тип (99% всех случаев), аутосомно-доминантное наследование,**  **распространенность 2-5 на 100 000 населения** | | |
| Повышенная растяжимость кожи  Широкие атрофические рубцы  Гипермобильность суставов | Гладкая бархатистая кожа  Моллюсковидные псевдоопухоли  Подкожные сфероиды  Осложнения гипермобильности суставов (растяжение, вывихи, подвывихи, плоскостопие)  Мышечная гипотония, задержка моторного развития  Легкое возникновение экхимозов  Проявления повышенной растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность)  Хирургические осложнения (послеоперационные грыжи)  Положительная семейная история | *COL5A1,*  *COL5A2,* [*COL1A1*](http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?match=COL1A1) |
| **Гипермобильный тип, аутосомно-доминатное наследование,**  **распространенность 1 на 5000-10 000-15 000 населения** | | |
| Гиперрастяжимость и/или гладкая бархатистая кожа  Генерализованная гипермобильность суставов | Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов  Хронические боли в суставах/конечностях  Положительная семейная история | *COL3A1,*  *тенасцин Х*, точно неизвестно |
| **Сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование,**  **распространенность 1-9 на 100 000 населения** | | |
| Тонкая просвечивающая кожа  Артериальная / интестинальная / маточная слабость или разрывы  Обширные кровоподтеки и повышенная ранимость  Характерное лицо | Акрогерия  Гипермобильность мелких суставов  Разрыв сухожилий и мышц  Эквиноварусная деформация стопы (косолапость)  Варикозные вены в юношеском возрасте  Артериовенозные, каротидно-кавернозные фистулы  Пневмоторакс / пневмогемоторакс  Атрофия десневого края  Положительная семейная история, внезапная смерть близких родственников | *COL3A1* |
| **Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование,**  **очень редкий, описано 60 случаев** | | |
| Генерализованная гипермобильность суставов  Врожденная мышечная гипотония  Врожденный прогрессирующий сколиоз, кифоз  Слабость склер и разрыв глазного яблока | Ранимость и гиперрастяжимость кожи, атрофические рубцы  Склонность к кровоизлияниям  Разрывы артерий  Марфаноидная внешность  Уменьшение размеров роговицы (микрокорнеа)  Остеопения/остеопороз  Положительная семейная история | *PLOD1*  Лизилгидроксилаза 1 |
| **Артрохалазия, аутосомно-доминантное наследование, редкий, описано ≈30 случаев** | | |
| Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами  Врожденный двусторонний вывих бедра | Повышенная растяжимость кожи  Ранимость кожи, атрофические рубцы  Легко возникающие гематомы  Мышечная гипотония  Кифосколиоз  Остеопения/остеопороз | *COLIA1,*  *COL1A2* |
| **Дерматоспараксис, аутосомно-рецессивное наследование, редкий, описано**  **≈30 случаев** | | |
| Тяжелая форма хрупкости кожи  Провисающая избыточная кожа | Мягкая рыхлая текстура кожи  Легко возникающие кровоизлияния  Преждевременный разрыв плодных оболочек  Большие грыжи (пупочные, паховые) | *ADAMTS2,*  Проколлагеновая  N-протеиназа |
| **Редкие типы** | | |
| Дефицит тенасцина Х, аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный? | | *TNXB* |
| Классический с разрывами сосудов, аутосомно-доминантный | | *COL1A1* |
| Сердечно-клапанный, аутосомно-рецессивный | | *COL1A2* |
| Синдром Элерса-Данло/несовершенный остеогенез (overlap), аутосомно-доминантный | | *COL1A1,*  *COL1A2* |
| С перивентрикулярной гетеротопией, X-связанный доминантный | | *FMNA* |
| Мышечно - контрактурный, аутосомно-рецессивный | | *CHST14* |
| Спондилодиспластичный, аутосомно-рецессивный | | *SLC39A13* |
| Прогероидный, аутосомно-рецессивный | | *B4GALT7* |
| Кифосколиотический с глухотой, аутосомно-рецессивный | | *FKBP14* |
| С парадонтозом, аутосомно-доминантный | | Неизвестно |
| С дефицитом фибронектина, аутосомно-рецессивный | | Неизвестно |

В случае диагностики синдрома Элерса — Данло (P.Beighton et al., 1998) учитывают следующие условия:

- наличие 1 большого и 1 малого признака достаточно для предположения о типе синдрома Элерса-Данло, требующего молекулярного подтверждения;

- наличие 2 больших признаков достаточно для определенного диагноза типа синдрома Элерса-Данло

- выявление малых критериев позволяет предполагать наличие состояния, подобного синдрому Элерса-Данло, характер которого будет выясняться по мере того, как станет известной его молекулярная основа.

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом вялой кожи (Cutis

Laxa), гипотонией, синдромом Loeys-Dietz, синдромом Williams.

**Несовершенный остеогенез**

Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfect, болезнь Лобштейна - Вролика) – гетерогенная группа ННСТ, характеризующаяся повышенной ломкостью длинных трубчатых костей, мышечной гипотонией, голубыми склерами. Заболевание встречается с частотой 7,2:10000 в общей популяции, и чаще у пациентов с ортопедической патологией (1:1000). По классификации несовершенного остеогенеза, разработанной Ramachandran M., 2008, выделяют 4 типа заболевания (табл. 7), вместе с тем в настоящее время известно 15 типов несовершенного остеогенеза.

Таблица 7 - Классификация несовершенного остеогенеза (Ramachandran M., 2008)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тип** | **Генетический вариант** | **Клинические признаки** | **Прогноз** |
| IA | Аутосомно-доминантный | Дентиногенез нормальный, костные изменения умеренные, у 20% кифоз или кифосколиоз, наличие вставочных костей | Благоприят-ный |
| IB | Аутосомно-доминантный | Несовершенный дентиногенез, костные изменения не изучены | Не известен |
| II | Аутосомно-доминантный, спонтанные мутации, семейный мозаицизм | Тяжелые костные изменения, множественные переломы, вставочные кости с отсутствием оссификации | Перинаталь-ная смерть |
| III | Аутосомно-доминантный, редкоаутосомно-рецессивный, семейный мозаицизм | Несовершенный дентиногенез, прогрессирующая деформация длинных костей, позвоночника, кифосколиоз, гипопластичные вставочные кости | Инвалидность |
| IVA | Аутосомно-доминантный | Нормальный дентиногенез, умеренные костные изменения, кифосколиоз, гипопластичные вставочные кости | Благоприят-ный |
| IVB | Аутосомно-доминантный, семейный мозаицизм | Несовершенный дентиногенез, костные изменения не изучены | Не известен |

В основе несовершенного остеогенеза лежат мутации в одном из генов, кодирующих синтез коллагена 1 типа (COL1A1 и COL1A2). Гены расположены на 7-й (7q 22.1) и 17-й хромосомах (17q 21.3-22). Наследование при часто аутосомно-доминантное, больные наследуют мутантный ген от родителей, но приблизительно в 60% случаев возникают спонтанные мутации.

Клинические проявления при несовершенном остеогенезе вариативны: от минимальных признаков до внутриутробной гибели плода. К основным клиническим проявлениям несовершенного остеогенеза относят переломы (часто поперечные, а не косые) трубчатых костей, укорочение и искривление конечностей, слабость связочного аппарата суставов, низкий мышечный тонус, малый рост и голубые склеры. При некоторых типах несовершенного остеогенеза наблюдают аномалии развития зубов (прозрачные или коричневого цвета, склонность к выпадению); тонкие голубые склеры, склонные к перфорации; деформации позвоночника, грудной клетки; отосклероз; гиперрастяжимость кожи; патологию сердца (ПМК, аортальная недостаточность, вторичная кардиомиопатия, напоминающая дилатационную); гиперкальциемию.

Рентгенологическая картина свидетельствует о диффузном остеопорозе, резком истончении кортикального слоя, уменьшении поперечника диафизов, расширении метафизов, сетчатом рисунке губчатого вещества, множественных костных мозолях и деформации скелета, наличие вормиевых (вставочных) костях по ходу швов и в родничках.

В диагностике несовершенного остеогенеза учитывают следующие данные:

- семейный анамнез;

- клинические признаки;

- результаты рентгенологического исследования;

- результаты иммунно-гистоморфометрического исследования;

- данные исследования коллагена типа I в биоптате подвздошной кости или кожи;

- результаты молекулярно – генетического анализа.

Дифференциальный диагноз несовершенного остеогенеза проводят с синдромами множественных врожденных пороков с переломами костей (гипофосфатазия, ахондрогенез, синдром остеопороз-псевдоглиома, ювенильный идиопатический остеопороз и др.)

**Синдром гипермобильности суставов**

Гипермобильный синдром - это увеличение подвижности малых и крупных суставов относительно стандартной подвижности для любого возраста, пола и расы, после исключения системных заболеваний, прежде всего ревматических. У здоровых людей подвижность суставов снижается с возрастом; у женщин степень подвижности выше, чем у мужчин; у выходцев из Азии подвижность суставов наибольшая, у европейцев наименьшая. Гипермобильность суставов встречается приобретенная под влиянием тренировок (артисты балета, гимнасты) и наследственная. Наиболее часто гипермобильность суставов определяют у женщин 16-30 лет и у мужчин 16-20 лет, снижение степени ее выраженности наблюдается у мужчин к 20-30, а у женщин - к 30-40 годам. В возрасте до 3–х лет у каждого второго ребенка определяют гипермобильность суставов.

Различают локализованную, с вовлечением одного или нескольких суставов, и генерализованную гипермобильность, с вовлечением многих суставов. Термин «синдром гипермобильности суставов» (G.N.Kirk, B.M. Ansell, E.G. Bywaters, 1967 г.) предложен для определения состояния генерализованной гипермобильности суставов, сопровождающегося у пациентов субъективными болезненными ощущениями начально неизмененных околосуставных тканей. Распространенность синдрома гипермобильности суставов в популяции 7-65%. Гипермобильность суставов может быть одним из проявлений наследственных моногенных синдромов и многофакторных НСТ.

К причинам развития гипермобильности суставов относят мутации генов, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенасцин Х. Повышенная растяжимость эластических структур внеклеточного матрикса соединительной ткани, мышечная гипотония приводят к снижению прочности околосуставных тканей: связок, сухожилий, их синовиальных влагалищ, бурс, фасций. Развивается избыточная растяжимость околосуставных тканей и повышенная подвижность суставов, способствующие вывихам подвывихам, вследствие которых происходит травматизация суставных поверхностей.

Подвижность суставов оценивают по модифицированному Beighton P.H. методу, предложенному в 1964 г. Carter и Wilkinson. Проводится исследование симметричных суставов, подвижность оценивается по 9 балльной шкале. Баллы суммируют, в случае превышения общим показателем 4, диагностируют гипермобильность суставов. Проводят последовательно пять тестов:

1. Пассивное сгибание на 90º метакарпального сустава V пальца обеих кистей – по одному баллу за каждый сустав.

2. Пассивное сгибание I пальца к предплечью при сгибании лучезапястного сустава – по одному баллу за каждый сустав.

3. Переразгибание в обоих локтевых суставах более 10º – по одному баллу за каждый сустав.

4. Переразгибание в обоих коленных суставах более 10º – по одному баллу за каждый сустав.

5. При наклоне туловища вперед касание ладонями пола при фиксированных коленных суставах – 1 балл.

В случае гипермобильности суставов с клинической симптоматикой и системными изменениями синдром относят к наследственным НСТ. Наследственный синдром гипермобильности суставов обусловлен мутациями примерно в 30 различных генах, и, как правило, носит семейный характер.

Британским ревматологическим обществом (P.Beighton et al., 1998) были разработаны Вильфраншские диагностические критерии (Брайтоновские), получившие признание специалистов многих европейских стран. Согласно Брайтоновским критериям синдром гипермобильности диагностируют по большим и малыми признакам у лиц 16-85 лет (Brighton, 1998):

*Большие признаки:*

1.Показатель Beighton ≥4/9 (в настоящее время либо в прошлом)\*,

2.Артралгия длительностью >3 месяцев с вовлечением >4 суставов\*.

*Малые признаки:*

1. Показатель Beighton 1-3/9 (0-3 у пациентов >50 лет)\*;

2.Артралгия >3 месяцев в 1-3 суставах или боль в спине (>3 месяцев ) либо спондилез/спондилолистез\*;

3. Дислокация ≥2 суставов либо одного сустава >1 раза;

4.Воспаление ≥3 околосуставных образований (эпикондилит, тендосиновит, бурсит и т.д.);

5.Марфаноидная внешность;

6. Стрии, гиперрастяжимость кожи, истонченная кожа либо патологическое образование рубцов по типу «папиросной бумаги»;

7. Нависшие веки - эпикант, миопия, антимонголоидный разрез глаз;

8.Варикозные вены, грыжа, пролапс матки/прямой кишки.

Примечание: \* - сочетание больших и малых признаков 1 и 2, соответственно, взаимно исключается.

Синдром гипермобильности диагностируют (R.Grahame, 2000 г.) при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев, либо четырех малых критериев. Ориентироваться на два малых критерия можно в том случае, если у пациента имеется родственник первого порядка с синдромом гипермобильности суставов. Малые критерии синдрома гипермобильности суставов дополнены и другими признаками: пролапс митрального клапана, полая стопа, брахидактилия, деформация грудной клетки, сандалевидная щель стопы, сколиоз, Hallux valgus (Беленький А.Г.).

Наблюдают и другие внесуставные изменения, ассоциированные с генерализованным синдромом гипермобильности суставов: беспокойство, карпальный туннельный синдром, мальформация Chiari тип I, хронический запор, синдром хронической усталости, хронический региональный болевой синдром, нарушения координации, недержание мочи и фекалий, фибромиалгия, дистония, функциональные заболевания желудка и кишечника, диафрагмальная грыжа, пролапс митрального клапана, персистирующая головная боль, пролабирование тазовых органов, постуральная тахикардия, ректальная дисфункция, соматосенсорные расстройства, дистресс.

Диагноз синдрома гипермобильности суставов (клинический и молекулярный) вероятен при исключении других наследственных НСТ (синдром Марфана, типы синдрома Элерса-Данло и др.), сопровождающихся избыточной подвижностью сутсавов.

**MASS - синдром**

MASS-синдром (MASS-фенотип) - акроним, обозначающий латинскую транскрипцию клинических проявлений синдрома: миопия (Myopia), пролапс митрального клапана (Mitral valve prolapse), расширение аорты (Aotic dilatation), изменения кожи (Skin) и скелета (Skeleton). Заболевание характеризуется клиническим полиморфизмом и фенотипически подобен СМ с неполным набором клинических проявлений. Согласно Гентским критериям диагноз «MASS – синдрома» правомочен у лиц ≥ 20 лет с признаками миопии и/или ПМК в сочетании с пограничным расширением корня аорты (z ≤ 2), наличием минимум одного скелетного признака и признаков СВСТ (≥5). MASS-фенотип может включать случаи синдрома Марфана с неполным набором признаков, включенных в упомянутые критерии. При отсутствии полного набора критериев, необходимых для диагностики синдрома Марфана, как показали исследования (Faivre L. et al., 2008), признаки расширения аорты появляются в более позднем возрасте, что обусловливает развитие осложнений. Пациенты с MASS-фенотипом нуждаются в динамическом наблюдении для своевременного выявления аневризмы аорты.

**Семейный синдром марфаноидной внешности – синдром** Loeys-Dietz

Семейный синдром марфаноидной внешности (синоним Loeys-Dietz syndrome, type 2B, ранее синдром Марфана тип 2B) напоминает по многим признакам СМ, обусловлен гетерозиготной мутацией в генах *TGFβR2* локус3p22 и *TGFβR1–*локус 9q22, *SMAD3, TGFβ2*, вызывающих нарушения эластогенеза и катаболизма коллагена. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Диагностируют синдром Loeys-Dietz по следующим внешним и висцеральным клиническим признакам:

Основные:

* гипертелоризм;
* волчья пасть или раздвоенный небный язычок;
* аортальные и артериальные (часто сосуды шеи) аневризмы, извитость и диссекции артерий;

Другие признаки:

* вовлечение костной системы: арахнодактилия, сколиоз, воронкообразная/килевидная деформация грудной клетки и долихостеномелия, реже встречаются контрактуры пальцев кистей и стоп (камптодактилия), косолапость, краниостеноз, гипоплазия скул, антимонголоидный разрез глаз, микрогнатия и/или ретрогнатия;
* гипермобильность суставов;
* врожденные (дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, бикуспидальный аортальный клапан и др.) и приобретенные пороки сердца;
* тонкая просвечивающая или бархатистой текстуры кожа, грыжи, голубые склеры;
* аномальное соединение спинного и головного мозга (мальформация Киари);
* пищевые или экзоаллергии;
* воспалительные заболевания желудка и/или кишечника;
* склонность к разрыву селезенки, полых органов (кишечник, матка).

Для синдрома Loeys-Dietz не характерна эктопия хрусталика. Разрыв/диссекция аорты возникает спонтанно при ширине аорты 4,0 см. В диагностике синдрома значительную роль играет семейный анамнеза, при котором выявляют изменения костной и/или сердечно-сосудистой системы у родственников пробанда. Генетическое исследование при синдроме Loeys-Dietz является обязательным.

Дифференциальный диагноз синдрома Loeys-Dietz проводят с другими наследственными моногенными НСТ: синдром Марфана, Элерса-Данло, Shprintzen-Goldberg, синдром артериальной извитости и др.

**Синдром пролапса митрального клапана ― первичный пролапс митрального клапана**

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК) - это синдром. проявлением которого является смещение митральной створки (-ок) более чем на 2 мм выше уровня фиброзного кольца митрального клапана в левое предсердие во время систолы (по результатам эхокардиографического исследования) в сочетании с клиническими признаками системного вовлечения соединительной ткани. Согласно пересмотренным в 2010 г. Гентским критериям синдром ПМК диагностируют в случае отсутствия эктопии хрусталика и расширения аорты (z<2), при наличии системного вовлечения соединительной ткани <5 баллов (табл. 4).

Первичное пролабирование створок митрального клапана относится к генетическим синдромам, встречается как спорадический или семейный тип с аутосомно-доминантным типом наследования и вариабельностью пенетрантности 30-50%, а также Х-сцепленное. Известны три локуса на хромосомах 16p11-P12, 11p15.4 и 13q31-32, сцепленных с ПМК, но специфический ген не описан. По меньшей мере, 16 генов известны в регионе, который может быть ответственен за клапанное ремоделирование. Локус на Х хромосоме ко-сегрегирует с редкой формой ПМК - X-связанной миксоматозной клапанной дистрофией, при которой известны три мутации филамина А p.Gly288Arg, p.Val711Asp и 1944-ВР (Kyndt F. et al., 2007; Lardeux A. et al., 2011).

В популяции по результатам ЭхоКГ исследования ПМК встречается с частотой 1-2,5%, по результатам Framingham исследования – 2,4%, при аутопсии – 8% (Трисветова Е.Л. Юдина О.А., 2006 г.).

Причины развития первичного ПМК достаточно разнообразны: нарушения кардиогенеза с изменениями внутрисердечной архитектоники и неполным функциональным соответствием отдельных компонентов клапанного митрального комплекса друг другу; нарушения экстрацеллюлярного матрикса с изменением механических свойств соединительной ткани; миксоматозное перерождение тканей сердца; нарушения вегетативной иннервации сердца; внутритканевой дефицит магния и т.д.

Морфологической основой первичного ПМК часто является миксоматозное перерождение тканей сердца (фиброэластический дефицит) - генетически обусловленное разрушение нормальной архитектоники фибриллярных, коллагеновых и эластических структур соединительной ткани. В измененных створках определяется избыточный коллаген III типа, снижение уровня молекулярной организации коллагеновых волокон. В патогенезе семейного ПМК отмечают нарушения соотношения и структуры не только *COL3A1,* но и *COL1A1, COL1A2, COL5A2*, возможно, участие TGF-β (рис. 1).

Миксоматоз протекает с одновременным поражением многих соединительнотканных структур сердца: створок, пристеночного эндокарда. Поражение затрагивает в основном фиброзный слой, играющий роль «соединительнотканного скелета» митральной створки. фиброзного кольца, створочных и аномально расположенных хорд. Выраженность миксоматоза при ПМК может варьировать в очень широких пределах — от минимальных субклинических до тяжелых распространенных форм.

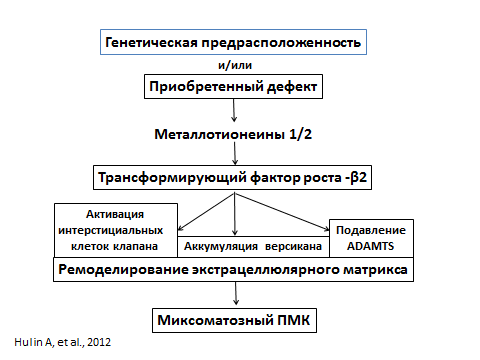
****

Рисунок 1 - Схема механизмов формирования миксоматозного ПМК с участием металлотионеинов – низкомолекулярных белков, регулирующих поступление в клетку цинка и меди, и TGF-β2, активирующего интерстициальные клетки, аккумулирующего протеогликан версикан и подавляющего активность ADAMTS

*Клинические признаки*

Несмотря на то, что в некоторых случаях (20-60 %) ПМК не проявляется аускультативными патологическими симптомами, он представляет собой клинико-анатомический синдром со значительным полиморфизмом признаков. Основными клиническими признаками ПМК являются вегетативная дисфункция, ортостатическая недостаточность, артериальная гипотензия, аритмии сердца, нарушения реполяризации желудочков на ЭКГ.

Нарушения сердечного ритма при ПМК возникают у 79 % больных, а если при этом еще имеет место синдром преждевременного возбуждения желудочков, — то у 92,3 %. Среди них, в первую очередь, следует назвать желудочковую и предсердную экстрасистолию, желудочковую и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий (постоянная и пароксизмальная формы), внутрипредсердные, атриовентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла.

При выявление признаков дисморфогенеза проводят балльную оценку для уточнения системности вовлечения соединительной ткани. Количественная (балльная) оценка проводится согласно рекомендациям пересмотренных Гентских критериев синдрома Марфана.

*Аускультация сердца*

## Характерную аускультативную картину создают интермиттирующий систолический щелчок, средне- и/или позднесистолический шум в точке проекции митрального клапана, нестабильность звучания шума.

Местом наилучшего выслушивания систолических щелчков и шумов при ПМК является верхушка сердца, а также прекардиальная область между верхушечным толчком и левым краем грудины в 3—4-м межреберье, значительно реже — внутри от левого края грудины или середины грудины на уровне прикрепления 3-4-го ребер слева.

*Эхокардиографическая диагностика ПМК*

ЭхоКГ относится к самым информативным неинвазивным методам диагностики ПМК. Его чувствительность и специфичность составляют соответственно 87-96% и 87-100%.ПМК диагностируют при максимальном систолическом смещении створки за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более 2 мм при смещении зоны коаптации створок за линию кольца. Глубину прогибания измеряют от фиброзного кольца митрального клапана (от точки крепления передней створки) до точки крепления задней створки митрального клапана, т.е. до места наибольшего прогибания створки или ее сегментов. В случае необходимости проводится сегментарная диагностика с определением положения и состояния трех сегментов каждой створки митрального клапана.

Пролабирование одной или обеих створок митрального клапана или их сегментов в систолу в полость левого предсердия считается истинным только в том случае, если оно регистрируется не менее чем в двух эхокардиографических позициях: апикальной четырехкамерной или двухкамерной и парастернальной по длинной оси левого желудочка и подтверждается при исследовании в разных режимах работы (М -, В – режиме, допплерографии).

По мнению T.Takamoto et al. (1991), чувствительность ультразвукового метода исследования в выявлении миксоматоза составляет 78%, специфичность 80%. Измерение толщины створок выполняют в фазу диастолы в средней трети створки, вне зоны отхождения створочных хорд, нормальная толщина створки составляет 1 мм. Ультразвуковые признаки утолщения порции или всей створки коррелируют с морфологическими признаками степени выраженности миксоматоза.

Согласно современным представлениям, наиболее значимым является утолщение створки ≥5мм. При толщине створки менее 5 мм в диастолу ПМК считают неклассическим, увеличение толщины створки более 5 мм - классический ПМК, при котором существует высокий риск развития серьезных осложнений.

Определение степени митральной регургитации проводят согласно рекомендациям АНА/АСС (Bonow R.O. et al., 2006). Измеряя диаметр перешейка vena contracta и радиус проксимальной части регургитирующей струи (PISA), рассчитывают объем регургитации и площадь отверстия регургитации. Измерение vena contracta проводят в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на увеличенном изображении. При ПМК характерной является высокоскоростная и эксцентричная митральная регургитация, возникающая в конце систолы. Количественную оценку размеров камер сердца, массы и функции желудочков проводят согласно рекомендациям (Lang R.M. et al., 2006).

Оценка диастолической и систолической функции левого желудочка при ПМК является важной составляющей ЭхоКГ-исследования. Изменения внеклеточного матрикса миокарда приводят к нарушению диастолической функции, при тяжелой степени митральной недостаточности (иногда и не тяжелой) – к систолической дисфункции левого желудочка.

Потенциальные серьезные осложнения при ПМК включают следующие состояния:

* внезапную сердечную смерть,
* сердечную недостаточность,
* митральную недостаточность,
* инфекционный эндокардит,
* тромбоэмболию мозговых сосудов,
* фибрилляцию предсердий.

Стратификацию риска при синдроме ПМК (Сторожаков Г.И., 2001 г.) проводят, учитывая наличие следующих факторов:

* аускультативные данные,
* глубину пролабирования створки (Мухарлямов Н.М., 1981 г.),
* выраженность миксоматоза створок,
* степень митральной регургитации,
* наличие/отсутствие фибрилляции предсердий,
* сохранение/снижение сократительной функции миокарда и др.

У большинства пациентов с ПМК прогноз благоприятный, ожидаемая продолжительность жизни не отличается от популяционной.

В случае нарастания степени митральной недостаточности, приводящей к дилатации левого предсердия и левого желудочка, развитии фибрилляции предсердий, дисфункции (систолической) левого желудочка и сердечной недостаточности прогноз неблагоприятный. Выраженный миксоматоз створок митрального клапана, осложняется разрывом створочных хорд, нарушениями ритма и проводимости сердца, инфекционным эндокардитом, прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Пролапс митрального клапана встречается как плейотропное проявление многих наследственных НСТ, в случае выявления синдрома с согласованными критериями речь не идет о первичном синдроме ПМК, пролабирование створки (-ок) расценивают как малую аномалию сердца. Редко описывают ПМК как изолированную аномалию, не сопровождающуюся системными изменениями соединительной ткани.

**Многофакторные Нарушения соединительной ткани**

К формам, подобным наследственным моногенным синдромам, относятся проявления НСТ полигенной многофакторной природы, не полностью соответствующие диагностическим критериям определенных синдромов. В русскоязычной литературе многофакторные НСТ или не синдромные формы называли недифференцированной дисплазией соединительной ткани (Яковлев В.М., Нечаева Г.И., 2009). По мнению Земцовского Э.В. (2012 г.), термин «дисплазия соединительной ткани» в равной степени относится к синдромным (дифференцированным) и не синдромным (недифференцированным) формам наследственных НСТ. Многофакторные НСТ диагностируют в случае исключения наследственных НСТ, выявления ≥6 признаков дисморфогенеза (внешних и/или висцеральных), включающих изменения ≥3 различных органов из разных систем организма. К многофакторным НСТ относятся марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип.

**Марфаноподобный фенотип**

Марфаноподобный фенотипдиагностируют после исключения моногенных НСТ с марфаноидным фенотипом при выявлении пограничного расширения корня аорты (z ≤2 ), миопии ≤ 3,0 диоптрий и костных признаков СВСТ (≤6 баллов).

**Элерсоподобный фенотип**

Элерсоподобный фенотип диагностируют после исключения синдрома Элерса-Данло и моногенных ННСТ с элерсоподобным фенотипом. Элерсоподобный фенотип включает состояния от «неполного» синдрома Элерса – Данло до весьма легких и клинически менее значимых состояний в случае выявления ≥2 малых признаков вовлечения кожи в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов (Вильфраншские критерии, Beighton et al., 1998 г.). Несомненно субклинические проявления шести подтипов синдрома Элерса-Данло, а также другие неклассифицированные варианты ННСТ могут быть отнесены к элерсоподобному фенотипу, вследствие упрощенности предложенных диагностических критериев.

Следующие признаки относят к диагностически значимым «малым»:

- гладкая, бархатистая кожа

- тенденция к растяжимости кожи (2,5-3,0 см)

- келоидные рубчики, атрофические стрии

- экхимозы/петехии/носовые кровотечения

- мышечная гипотония/грыжи/птозы органов

- гипермобильность, вывихи, подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава

- варикозные расширения вен в подростковом возрасте

- отягощенный семейный анамнез

**Неклассифицируемый фенотип**

Неклассифицируемый фенотипдиагностируют после исключения моногенных ННСТ, марфаноподобного и элерсоподобного фенотипов мультифакториальных не синдромных форм, при выявлении ≤6 признаков СВСТ, наследственной отягощенности по соединительнотканной патологии, лабораторных маркеров нарушения метаболизма соединительной ткани.

Поскольку пересмотр Гентских критериев не дает ответа на вопрос о тактике ведения и лечении пациентов старше 20 лет с числом баллов СВСТ 5 и более, дальнейшее накопление знаний о клинической значимости такого вовлечения с клинической точки зрения представляется особенно важным.

**ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ПРИ наследственных и многофакторных НСТ**

В МКБ-Х отражены основные моногенные ННСТ и несколько наследственных синдромов:

Q 78.0 Несовершенный остеогенез. Врожденная ломкость костей.

Q 79.6 Синдром Элерса – Данло

Q 87.4 Синдром Марфана

I 34.1 Пролапс митрального клапана

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

У пациентов с многофакторными НСТ (марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип) кодируют основные клинические проявления, рубрифицированные в МКБ. Полиорганные поражения кодируют несколькими шифрами, подчеркивая системность поражения при наследственных НСТ. Формулируя диагноз, перечисляют ведущие, значимые признаки, характеризующие синдром или фенотип, с тем, чтобы он был понятен при последующем контакте с врачом.

Примеры формулировки диагноза приведены ниже:

1.Синдром Марфана: аневризма восходящей аорты, пролапс митрального капана (передняя створка 5,0 мм), митральная регургитация 2 ст., аортальная регургитация 3 ст., персистирующая фибрилляция предсердий тахисистолическая; ХСН ФК II (НК II А); сколиоз грудного отдела позвоночника, комбинированное плоскостопие, миопия.

2.Первичный миксоматозный пролапс митрального клапана (А2-5 мм, Р1-4 мм), митральная регургитация II ст., сино-атриальная блокада, частая наджелудочковая экстрасистолия, аномально расположенные хорды левого желудочка множественные, ХСН ФК I (НК I); сколиоз грудного отдела позвоночника, плоскостопие, асимметрия грудной клетки, миопия, гипермобильность суставов 5/9 по Бейтону); поперечное плоскостопие; варикозная болезнь вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность I; соматоформная вегетативная дисфункция.

В диагноз не выносится формулировка “наследственные нарушения соединительной ткани”, дисплазия соединительной ткани”, или “синдром дисплазии соединительной ткани”, названия не синдромных фенотипов, поскольку они не предполагают конкретной патологии с известной этиологией и патогенезом и отсутствуют в МКБ-10.

**Аневризма/диссекция торакальной аорты при ННСТ**

Понятие «аневризма» аорты включает локализованное или диффузное расширение артерии более чем на 50% от нормального диаметра сосуда. Аневризмы/диссекции аорты встречаются у 1-2% населения, расширение любой части грудной аорты (восходящей, дуги, нисходящей) сопряжено с высокой смертностью, заболеваемостью и хирургическими процедурами. При разрыве торакальной аорты отмечают 94 -100% смертность.

При СМ нарушены эластические свойства аорты, обычно на всем протяжении, что в свою очередь приводит к прогрессированию снижения жесткости стенок и расширению аорты, наиболее часто в грудном отделе аорты. Признаки дегенерации медии (потеря гладкомышечных клеток, фрагментация или потеря эластичных волокон, увеличение протеогликанов) выявляют более, чем на 50% площади стенки аорты. Расширение аорты происходит постепенно медленно (0,1 см в год) либо более быстрыми темпами (0,2-0,3 см в год), часто на уровне синусов Вальсальвы, в отличие от синдрома Loeys-Dietz, при котором разрыв торакальной аорты манифестирует без предварительного изменения ширины сосуда.

В случае бикуспидального аортального клапана, встречающегося у 1-2% населения значительная часть пациентов (50%) подвержена риску развития аневризмы восходящей аорты с предрасположенностью к диссекции или разрыву с максимальным расширением над сино-тубулярным соединением и восходящей аорты.

При сосудистом типе синдрома Элерса-Данло разрывы аорты или любой артерии мышечного типа среднего или большого калибра происходят без предварительного расширения.

Развитие аневризмы брюшного отдела аорты связывают с высоким сывороточным уровнем тенасцина-X и уменьшением его содержания в аневризматической ткани (Zweers M. C. et al., 2004).

Клинические проявления расширения или аневризмы аорты отсутствуют или весьма скудные (дисфагия, осиплость голоса, боль в грудной клетке и/или спине, признаки аортальной недостаточности), в связи с этим основное значение отводят инструментальным методам исследования. Визуализация торакальной аорты (ЭхоКГ, КТ, МРТ) относится к основным методам выявления расширения или аневризмы аорты. Поскольку встречается расширение не только торакальной аорты, но и других отделов, при наследственных и многофакторных НСТ рекомендуют визуализацию аорты на всем протяжении.

**Инструментальное исследование**

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению больных с заболеваниями грудной аорты (Hiratzka L.F., et al. 2010 г.) визуализация торакальной аорты с помощью КТ или МРТ, в некоторых случаях ЭхоКГ, считается единственным эффективным подходом к выявлению аневризмы аорты и оценке риска развития осложнений.

Выполнение ЭхоКГ при СМ рекомендуется в момент установления диагноза для оценки диаметра корня аорты и восходящей аорты. Через 6 мес рекомендуется повторное обследование для оценки скорости увеличения аорты (Класс I, уровень доказательности С). При подтвержденной стабильности диаметра аорты у больных с СМ рекомендуется ежегодная визуализация. Если максимальный размер аорты достигает 4,5 см или более или отмечается его существенное увеличение по сравнению с исходным, следует учитывать обоснованность более частого применения методов визуализации (Класс I, уровень доказательности С).

У больных с синдромом Луис—Дитца или подтвержденными генетическими мутациями, которые предрасполагают к развитию расширения и аневризмы аорты, полная визуализация аорты должна выполняться в момент установления диагноза, а также спустя 6 мес для оценки возможного расширения аорты (Класс I, уровень доказательности С). Ежегодно выполняют МРТ с оценкой кровообращения, начиная с сосудов головного мозга и до сосудов таза (Класс I, уровень доказательности В).

При стандартном обследовании любого пациента, обращающегося с жалобами, которые могут указывать на острое расслоение грудной аорты, следует выполнять оценку предварительного риска развития заболевания, результаты которой могут быть использованы для определения тактики диагностических вмешательств.

Высокий риск развития диссекции аорты выявляют в случае (Класс I, уровень доказательности В):

* синдрома Марфана, синдрома Луис—Дитца, сосудистого синдрома Элерса—Данло, синдрома Тернера или других диффузных заболеваний соединительной ткани;
* мутации генов, при которых имеется предрасположенность к развитию аневризмы/диссекции (*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ACTA2* и *MYH1)1*;
* семейного анамнез аневризмы/диссекции грудной аорты;
* указаний на порок аортального клапана;
* недавно выполненных вмешательствах на аорте (хирургические или чрескожные катетерные);
* указаний на аневризму грудной аорты.

О высокой вероятности диссекции аорты свидетельствует характер боли в грудной клетке, спине или животе (Класс I, уровень доказательности В):

* внезапно или мгновенно развившаяся боль;
* высокая интенсивность боли;
* разрывающий, мучительный или острый характер боли.

К результатам исследования, указывающим на высокую вероятность диссекции аорты, относятся: дефицит пульса, разница в систолическом АД более 20 мм на обеих руках, очаговые неврологические симптомы, впервые появивишийся шум аортальной недостаточности (Класс I, уровень доказательности В).

**Малые аномалии сердца**

Малые аномалии сердца (МАС) рассматривают как наследуемые или врожденные структурные отклонения от нормального анатомического строения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, органов, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, при определенных условиях приводящие к нарушению функции.

К МАС относят пролапсы клапанов - трикуспидального, аортального, легочной артерии; аневризму МПП; ФОО; АТАК; множественные АРХ. МАС встречаются при многих наследственных синдромах и фенотипах, в ряде случаев они имеют самостоятельное клиническое значение (ФОО, аневризма МПП, АРХ).

ФОО по результатам аутопсии встречается в 20% случаев. Клинические проявления часто отсутствуют, вместе с тем, осложнения в виде парадоксальной эмболии (прохождение эмбола любого генеза из венозной системы в артериальную) связывают именно с ФОО.

Аневризма МПП встречается в 1% случаев при скрининговых ультразвуковых исследованиях. При значительных размерах аневризмы возможно формирование тромба и развитие тромбоэмболических осложнений.

АРХ представляют собой линейные внутрисердечные образования, не связанные со створками атриовентрикулярных клапанов, прикрепляющиеся к свободным стенкам желудочков или между папиллярными мышцами. По отношению расположения точек крепления АРХ к продольной оси ЛЖ их принято делить на поперечные, диагональные, продольные. Являясь частью фиброзного скелета сердца, АРХ способны приводить к изменению геометрии и деформации полости левого желудочка. Клиническое значение АРХ сердца во многом зависит от их положения в камере и количества (одиночные, множественные). С АРХ связывают нарушения диастолической функции, синдром ранней реполяризации желудочков и аритмии сердца. Поскольку исследователи не однозначно оценивают влияние АРХ на гемодинамику и электрическую стабильность миокарда, изучение клинических проявлений продолжается.

**Аритмии сердца и внезапная сердечная смерть**

Нарушения сердечного ритма и проводимости нередко встречаются при синдромах и фенотипах наследственных и многофакторных НСТ. Изменения внеклеточного матрикса, вызывающие механическую и электрическую диссоциацию миокарда, прогрессирующее расширение камер сердца при клапанной регургитации и дилатации полостей относятся к известным причинам аритмий сердца, влекущим внезапную сердечную смерть.

Наряду со структурной патологией, важную роль в формировании аритмического синдрома играет дисфункция вегетативной нервной системы, которая носит многоуровневый характер, включая измененный вегетативный тонус, а также реактивность и вегетативное обеспечение симпатического и парасимпатического отделов.

Применение холтеровского мониторирования ЭКГ и АД, чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭС), анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР), регистрации поздних потенциалов желудочков (ППЖ), дисперсии QT, проведение батареи кардиоваскулярных тестов (по D. Ewing) позволит выявить характер вегетативной дисфункции и факторы риска развития внезапной сердечной смерти.

**Тактика ведения пациентов и лечения при наследственных и многофакторных НСТ**

Подходы к лечению зависят от диагностированного моногенного синдрома или многофакторного фенотипа, в целом, отличаются многогранностью.

**Общие подходы** к лечению наследственных и многофакторных НСТ предусматривают комплекс мероприятий, включающий определенный образ жизни, психологическую поддержку, дозированные физические нагрузки, немедикаментозные, медикаментозные и хирургические методы (Кадурина Т.И., Аббакумова Н.П, 2010). Своевременная диагностика, реализация комплексного подхода к лечению пациентов с раннего возраста являются залогом успешной профилактики осложнений и предотвращения появления и прогрессирования осложнений заболевания.

*Образ жизни* при наследственных и многофакторных НСТ включает правильное чередование физических и эмоциональных нагрузок с активным отдыхом, полноценным сном.

*Физическая активность* рекомендуется в виде аэробных нагрузок, вид и продолжительность которых зависят от степени подготовленности пациента и функциональных нарушений, обусловленных изменениями, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. Предпочтение в выборе спорта следует отдавать низко- и средне динамическим видам: бильярд, боулинг, гольф, настольный теннис; высоко-динамическим: бадминтон, спортивная ходьба. Предварительный скрининг для допуска занятиями профессиональным спортом должен включать семейный анамнез (преждевременная смерть до 50 лет вследствие сердечно-сосудистого заболевания у близкого родственника; заболевания сердца у близких родственников молодого возраста – до 50 лет; наличие у близких родственников сердечно-сосудистых заболеваний, включающих кардиомиопатию правого желудочка, синдром Марфана, синдром удлиненного или короткого интервала QT, синдром Бругада, жизнеугрожающие аритмии сердца, катехоламинергическую желудочковую тахикардию, болезнь Лева-Ленегра); жалобы и анамнез, указывающие на патологию сердечно-сосудистой системы; данные физикального осмотра, выявляющие шум в области сердца, признаки синдрома Марфана или коарктации аорты (Pelliccia A., Fagard R. et al., 2005).

Положительное влияние на состояние здоровья при наследственных и многофакторных НСТ отмечают следующие не профессиональные спортивные занятия: езда на велосипеде, лыжах, игра в теннис, бадминтон, регби, плавание. При наследственных НСТ не рекомендуют занятия тяжелой атлетикой, борьбой, прыжки с парашютом, дайвинг, горные лыжи, футбол, хоккей, баскетбол (Рос. рек. ННСТ в кардиологии. Диагностика и лечение, 2012)

*Лечебная физкультура* показана в случае снижения физической работоспособности в виде комбинации форм и средств для достижения основной цели – укрепление и/или восстановление физического здоровья, повышение тренированности и трудоспособности человека (Чернышева Т.Е. и соавт., 2012). К рекомендованным формам лечебной физкультуры относят плавание, ходьбу, гимнастику, массаж.

*Диетотерапию н*азначают с достаточным содержанием белка, углеводов, жиров, витаминов, макро- и микроэлементов, вместе с тем конкретные рекомендации зависят от степени вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта и ассоциированных с наследствеными и многофакторными НСТ заболеваний, т.е. от клинических проявлений и результатов инструментальных исследований органов пищеварения. Кадурина Т.И. и соавт. отметили у большинства детей с ННСТ снижение уровня макро- и микроэлементов (кремния, селена, калия, меди, кальция, марганца, железа, магния), принимающих участие в синтезе и созревании коллагена, минерализации костной ткани.

В лечении ННСТ широко используют многие *физиотерапевтические методы* лечения, оказывающие непосредственное влияние на метаболизм соединительной ткани: магнито-, лазеротерапию, ионофорез с лекарственными препаратами, бальнеологические и др. (Чернышева Т.Е. и соавт., 2012).

*Психотерапевтические методы* лечения занимают значительное место в комплексном подходе к лечению пациентов с ННСТ в связи с выявлением у большинства пациентов дисфункции вегетативной нервной системы. Важным этапом достижения эффективности в лечении является понимание самого пациента сущности возникающих симптомов, желание сотрудничать с врачом и готовность к выполнению всех врачебных рекомендаций. Оказание психологической поддержки и помощи близких людей, родственников способствует достижению эффекта в лечении (Неудахин Е.В. и соавт., 2000).

**Медикаментозная терапия**ННСТнаправлена на стимуляцию коллагенообразования, коррекцию нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизацию минерального обмена, улучшение биоэнергетического состояния организма, купирование патологических симптомов, лечение ассоциированных заболеваний и осложнений (Кадурина Т.И., и соавт., 2009; Рос. рек. ННСТ в кардиологии. Диагностика и лечение, 2012).

Нарушения развития соединительной ткани вследствие генетически измененного фибриллогенеза обусловливают применение средств, участвующих в образовании фибрилл коллагена.

В качестве *средств, стимулирующих коллагенообразование* при ННСТ, рекомендуют аминокислоты L-лизин и L-пролин, пиаскледин 300, солкосерил (Рос. рек. ННСТ в кардиологии. Диагностика и лечение, 2012; Кадурина Т.И., 2009).

Исследования Кадуриной Т.И. по метаболической коррекции биохимических нарушений при ННСТ показали взаимосвязь между сниженным содержанием лизина и/или пролина в сыворотке крови и длительностью и/или тяжестью заболевания. Предложенная автором комплексная схема лечения, включающая три этапа метаболической коррекции с использованием на третьем этапе L-лизина, L- пролина и хондропротекторов, позволила достичь стабилизации состояния у большинства пациентов. Продолжительность курса лечения выбирается индивидуально, и в среднем составляет 2-4 месяца. После проведенного лечения и следующего за курсом лечения перерыва в течение 2 месяцев и более, повторяют курс метаболической коррекции.

Пиаскледин 300 - неомыляемые соединения авокадо и масла бобов сои, курс лечения составляет 6 месяцев.

Вместе с коллагеностимулирующими препаратами назначают *кофакторы синтеза коллагена,* включающие витамины С, Е, группы В, макроэлементы (магний, кальций, фосфор, калий) и микроэлементы (медь, цинк, селен, кремний, бор, марганец). Витамин С применяют (в случае отсутствия оксалурии и моче-каменной болезни) в больших дозах 0,5-1,0-2,0 г в сутки в течение 3-4 недель.

Необходимым макроэлементом при наследственных и многофакторных НСТ является магний, участвующий во многих биохимических реакциях, регулирующих синтез и катаболизм коллагена, энергетический, пластический и электролитный обмены. С целью профилактики и лечения дефицита магния для улучшения структуры соединительной ткани (активация процесса синтеза коллагена) применяют магнийсодержащие препараты в виде органических соединений: лактата, цитрата, пидолата, оротата, аспаргината. Органические соли магния отличает высокая абсорбция в желудочно-кишечном тракте: цитрат и аспаргинат—30–37%, оротат и лактат—38–40%, пидолат—43% (Saris N.E.L.,et al., 2000). К применению рекомендованы комбинированные препараты, содержащие пидолат и лактат магния, а также пиридоксин – витамин В6 (Магне-В6), оротовую кислоту и магний (Магнерот). Магне В6 применяют в рекомендованных по возрасту дозах (для взрослых по 2 таблетке или по 1 ампуле 3 раза в день), продолжительность лечения составляет от 2-х до 4-ех месяцев, курсы повторяют 2-3 раза в год (Рачин А.П. и соавт., 2008). Многолетнее применение Магнерота у пациентов с ПМК показало эффективность препарата в снижении степени пролабирования створок, улучшении общего состояния и микроциркуляции (Мартынов А.И. и соавт., 2012).

Цинк, медь, селен и другие микроэлементы назначают по показаниям в случае подтверждения результатами лабораторного исследования дефицита микроэлементов.

*Коррекция метаболизма гликозаминогликанов* осуществляется хондроитина сульфатом и глюкозамин сульфатом. Препараты назначают в дозах, рекомендуемых производителями, продолжительность курса лечения составляет от 3 до 12 месяцев (Кадурина Т.И. и соавт., 2010).

*Минеральный обмен* у пациентов с ННСТ *стабилизируют*, применяя препараты нормализующие концентрацию фосфора и кальция. Назначают нативные витамины и активные метаболиты витамина D. В случае выявления остеопороза применяют препараты алендроновой, ризендроновой, ибандроновой кислоты, стронция ренелат.

Результаты исследований свидетельствуют о структурных нарушениях сердечно-сосудистой системы при наследственных и многофакторных НСТ, сопровождающихся вторичной митохондриальной недостаточностью (Белозеров Ю.М. и соавт., 2011).

*С* целью *коррекции биоэнергетического состояния* организма применяют препараты содержащие фосфорные соединения – фосфаден, коэнзим Q10, L-карнитин, лецитин, эликсир янтарной кислоты, а также милдронат (Рос. рек. ННСТ в кардиологии. Диагностика и лечение, 2012; Кадурина Т.И., 2009).

Милдронат - cтруктурный аналог гамма-бутиробетаина, вещества, присутствующего в каждой клетке организма человека. Коррекция метаболизма милдронатом у пациентов с наследственными и многофакторными НСТ позволяет сохранить структуру и функцию внеклеточного матрикса и кардиомиоцитов (Кадурина Т.И. и соавт., 2009). Милдронат применяют в капсулах 250 мг 4 раза в сутки или 500 мг 2 раза в сутки, либо в виде инъекций (по 5,0 мл внутривенно) в течение 10-14 дней . Продолжительность лечения составляет 4-6 недель, по 0,5-1 г в/в в течение 5-10 дней, затем по 500 мг 2 раза в сутки внутрь 1 месяц. Курс лечения повторяют 2-3 раза в год.

*Симптоматическое лечение* направлено на улучшение качества жизни, замедление прогрессирования и предупреждение осложнений наследственных и многофакторных НСТ. Лечебные мероприятия обусловлены доминирующими клиническими проявлениями моногенного синдрома или многофакторного фенотипа.

*Пролапс митрального клапана*

Назначение медикаментозного лечения зависит от степени пролабирования и степени митральной регургитации; проявлений вегетативной дисфункции, во многом определяющих субъективные ощущения пациентов; характера нарушений ритма и проводимости сердца; функционального класса сердечной недостаточности.

Препаратами выбора в лечении пациентов с ПМК являются β-адреноблокаторы.

В случае потребности в дополнительной терапии назначают антиаритмические препараты согласно рекомендациям по лечению конкретного нарушения ритма и проводимости.

Препараты магния при длительном применении, улучшая состояние соединительной ткани, нормализуя сосудистый тонус, функцию вегетативной нервной системы, уменьшают степень пролабирования створок и повышают качество жизни пациентов с пролапсом митрального клапана.

Симптоматическая терапия при ПМК включает дезагреганты (при нарушениях мозгового кровообращения), антибактериальные препараты ситуационно с целью профилактики при высоком риске развития инфекционного эндокардита.

Хирургические методы лечения показаны при высокой (более III) степени митральной регургитации, возникающей нередко при миксоматозе створок, дилатации и систолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса (по Симпсону – менее 60%).

*Расширение и диссекция торакальной аорты*

Всем пациентам с расширением аорты (более 50% нормального диаметра сосуда) рекомендуют назначение β-адреноблокаторов в стандартных дозах для возможного урежения скорости расширения корня аорты, постоянного контроля АД (поддержание АД систолического на уровне 120, а в случае диссекции – 110 мм рт.ст.), ЧСС менее 60 уд/мин (Класс I, уровень доказательности B). Препаратом второй линии является ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II – лозартан (Класс IIа, уровень доказательности В), третьей линии – блокаторы кальциевых каналов.

Результаты клинических исследований лозартана в дозе 100 мг/сут при синдроме Марфана показали предотвращение расширения торакальной аорты на уровне корня и сино-тубулярного соединения в результате подавления активности сигнальных путей трансформирующего фактора роста (Brooke B.S., 2008; Groenink M., 2013).

Хирургические методы лечения аневризмы торакальной аорты при синдроме Марфана рекомендуют для профилактики разрыва и диссекции при ширине аорты более 50 мм или при меньшем диаметре, но увеличении показателя более 2 мм в год (табл. 8 ). При размере аорты 46 - 50 мм оперативное вмешательство выполняют в случае тяжелой аортальной или митральной недостаточности, планируемой беременности или данных семейного анамнеза о расслоении аорты. При синдроме Луис-Дитца хирургическое лечение рекомендуют при ширине корня аорты ≥ 42 мм (по результатам эхокардиографического исследования) и подтвержденной мутации в генах трансформирующего фактора роста β1.

Таблица 8 - Показания к хирургическому лечению аневризмы аорты (ESC Guidelines 2010)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели | Класс | Уровень  доказательности |
| Пациенты должны быть прооперированы, если максимальный диаметр корня аорты: |  | |
| • > 50 мм | I | C\* |
| • 46-50 мм если есть: |  | |
| - Семейный анамнез расслоение аорты или | I | C |
| - Прогрессивная дилатация аорты> 2 мм год, которая подтверждается повторным измерением или | I | C |
| - Тяжелая аортальная или митральная регургитация | I | C |
| - Планируемая беременность | I | C |
| •Показанием к операции является тот факт, если другие части аорты  >50 мм или дилатация прогрессирует | IIa | C |
| \*- руководящие принципы Европейской ассоциации кардиологов для клапанной болезни сердца являются строгими и рекомендуют только один диаметр аорты (45 мм) независимо от других результатов | | |

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Настоящие национальные рекомендации являются первым шагом в продвижении в практическое здравоохранение накопленных мировым сообществом профессиональных знаний по наследственным и многофакторным НСТ. Диагностические критерии помогут практическому врачу распознавать моногенные синдромы и дифференцировать от многофакторных фенотипов, имеющих большое сходство по внешним признакам, но отличающихся по висцеральным проявлениям и прогрессированию функциональных нарушений сердечно-сосудистой и других систем организма и, вследствие того, по прогнозу жизни. Исследование фенотипа и наследственного анамнеза при первом знакомстве с пациентом, выявление внешних и висцеральных аномалий развития, обобщение признаков и их соответствие или не соответствие критериям известного синдрома относятся к основным методам диагностики НСТ. Для окончательного диагноза моногенного синдрома исследование необходимо дополнить биохимическими методами исследования и направить пациента на медико-генетическую консультацию. Принципы лечения, предложенные в Рекомендациях, направлены на улучшение структуры соединительной ткани и купирование симптомов. В ближайшем будущем, клинические исследования и накопленные знания по наследственным и многофакторным НСТ позволят сформировать доказательную базу для применения лекарственных средств в лечении наследственных и многофакторных НСТ..

**Благодарность** за помощь в разработке национальных Рекомендаций:

профессору Э.В. Земцовскому (Санкт-Петербург), профессору Г.И. Нечаевой (Омск), профессору Т.И. Кадуриной (Санкт-Петербург), профессору Чернышевой Т.Е.(Ижевск).

**Литература**

1. Adams D.H. [Rosenhek](http://eurheartj.oxfordjournals.org/search?author1=Raphael+Rosenhek&sortspec=date&submit=Submit) R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. Eur Heart J 2010;31:1958-1966.
2. Allen W.M, Matloff J.M, Fishbein M.C Myxomatous degeneration of the aortic valve and isolated severe aortic regurgitation Am J Cardiol, 1985;5;439–444.
3. [Baumgartner](http://eurheartj.oxfordjournals.org/search?author1=Helmut+Baumgartner&sortspec=date&submit=Submit) H., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) Eur Heart J(2010) 31 (23): 2915-2957.
4. Beighton P, DePaepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genetics 1998;77(1):31-37.
5. Beighton P., de Paepe A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988;29:581–594.
6. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., et al. 2006 Writing Committee Members: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Scoiety for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008;118:e523-e661.
7. Booher A.M., Eagle K.A. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. Am Heart J 2011;1(162):38-46.
8. [Borgarelli M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Borgarelli%20M%22%5BAuthor%5D)., [Buchanan J.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Buchanan%20JW%22%5BAuthor%5D). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. [J Vet Cardiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386588) 2012;14(1):93-101.
9. Brooke B.S., Habashi J.P., Daniel P. Judge D.P., et al. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. N Engl J Med 2008;358:2787-2795.
10. Butcher J.T., Mahler G.J., Hockaday L.A. Aortic valve disease and treatment: The need for naturally engineered solutions. Adv Drug Deliv 2011;3-27:[www.elsevier.com/locate/add](http://www.elsevier.com/locate/add)
11. Cohen L., Bittermann H., Grenadier E. et al. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse. Am J Cardiol, 1986;57;6:486-487.
12. Dawson E.B., Evans D.R., Kelly R. et al. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy–induced hypertension and preeclampsia. Biol Trace Elem Res 2000; 74 (2): 107-116.
13. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genetics 1996; 62:417-426.
14. Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit, Magnes Res, 1994;7;3-4:339-340.
15. Enriquez-Sarano M., Akins C.W., Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet 2009;373:1382-1394. Keywords
16. Faivre L, Collod-Beroud G, Child A, et al.Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. J Med Genet 2008;45:384-390.
17. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2002;40(7):1298-1304.
18. Galland L.D., Baker S.M., McLellan R.K. Magnesium deficiency in the pathogenesis of mitral valve prolapse. Magnesium, 1986;5;3-4:165-174.
19. Glesby M.S., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. S.A.M.A. 1989;262:523-528.
20. [Guy T.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Guy%20TS%22%5BAuthor%5D)., [Hill A.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hill%20AC%22%5BAuthor%5D). Mitral valve prolapse. [Ann Rev Med](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248324) 2012;63:277-292.
21. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. Effect of 3–(2,2,2 –trimelhylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction. Res Commun Chem Phatol Pharmacol 1999;64:157–160.
22. [He Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22He%20Y%22%5BAuthor%5D)., [Guo Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Guo%20Y%22%5BAuthor%5D)., [Li Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Li%20Z%22%5BAuthor%5D)., [Chen J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Chen%20J%22%5BAuthor%5D)., et al. Echocardiographic determination of the prevalence of primary myxomatous degeneration of the cardiac valves. [J Am Soc Echocardiogr.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353473) 2011;24(4):399-404.
23. Hiratzka L., Bakris G.L., Beckman J.А. et al. 2010 ACCF / AHA / AATS / ACR / ASA / SCA / SCAI / SIR / STS / SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. J Am Coll Cardiol 2010; 55(14):1509-1544.
24. Ho S.Y. Anatomy of the mitral valve. Heart 2002; 88:5-10.
25. Lancellotti P., MouraL., PierardL.A.et al. [European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease)](http://ejechocard.oxfordjournals.org/content/11/4.toc)European Journal of Echocardiography 2010;11:307–332.
26. [Lardeux A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lardeux%20A%22%5BAuthor%5D)., [Kyndt F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kyndt%20F%22%5BAuthor%5D)., [Lecointe S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lecointe%20S%22%5BAuthor%5D).,et al. Filamin-a-related myxomatous mitral valve dystrophy: genetic, echocardiographic and functional aspects. [J Cardiovasc Transl Res](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773876) 2011;4(6):748-756.
27. Levine R.A., Stathogiannis E., Newell J.B., et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. J Am Coll Cardiol 1988;11(5):1010-1019.
28. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010;47:476–485.
29. [Malkowski M.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Malkowski+MJ%22%5BAuthor%5D)., [Boudoulas H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Boudoulas+H%22%5BAuthor%5D)., [Wooley C.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Wooley+CF%22%5BAuthor%5D)., et al. Spectrum of structural abnormalities in floppy mitral valve echocardiographic evaluation. [Am Heart J](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Am%20Heart%20J.');) 1996;132(1Pt1):145-151.
30. Marks A.R., Choong C.Y., Sanfilippo A.J. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1989;320(16):1031-1036.
31. Nishimura R.A., McGoon M.D., Shub C., et al.  Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. N Engl J Med;1985;313(21):1305-1309.
32. [Orton E.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Orton%20EC%22%5BAuthor%5D)., [Lacerda C.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lacerda%20CM%22%5BAuthor%5D)., [Maclea H.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Maclea%20HB%22%5BAuthor%5D). Signaling pathways in mitral valve degeneration. [J Vet Cardiol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364692) 2012;14(1):7-17.
33. Pearson G.D. Devereux R., Loeys B., et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders. Circulation 2008;7(118):785-791.
34. Pelliccia A., Fagard R., Bjørnstad H.H., et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1422–1445.
35. Perier P., Hohenberger W., Lakew F., et al. Minimally invasive repair of posterior leaflet mitral valve prolapse with the “respect” approach. Ann Cardiothorac Surg 2013;2(6):833-838.
36. Perloff J.K., Child J.S. Mitral valve prolapse. Evolution and refinement of diagnostic techniques. Circulation 1989;80(3):710-711.
37. Ranade V.V. Biovailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. Am J Therapeutics 2001;8:345–357.
38. Richy F., Bruyere O., Ethgen С. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive Meta-analysis. Arch Int Med 2003;163:1514-1522.
39. Rogan K.M., Sears-Rogan P., Virmani R., Pyeritz R.E. [Familial myxomatous valvular disease. The American Journal of Cardiology](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002914989901008) 1989,63(15);1149-1151.
40. [Sainger R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sainger%20R%22%5BAuthor%5D)., [Grau J.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Grau%20JB%22%5BAuthor%5D)., [Branchetti E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Branchetti%20E%22%5BAuthor%5D)., [et al.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Poggio%20P%22%5BAuthor%5D) Human myxomatous mitral valve prolapse: Role of bone morphogenetic protein 4 in valvular interstitial cell activation.[J Cell Physiol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105615) 2012;227(6):2595-2604.
41. Saris N.E.L., Mervaala E., Karppanen H. et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000;249:1-26.
42. Schaal S.F. Ventricular arrhytmias in patients with mitral valve prolapse. Cardiovasc Clin 1992;22:307-316.
43. [Schäfers H.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Sch%C3%A4fers%20HJ%22%5BAuthor%5D)., [Langer F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Langer%20F%22%5BAuthor%5D)., [Glombitza P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Glombitza%20P%22%5BAuthor%5D)., [Kunihara T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kunihara%20T%22%5BAuthor%5D)., [Fries R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fries%20R%22%5BAuthor%5D), [Aicher D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Aicher%20D%22%5BAuthor%5D). Aortic valve reconstruction in myxomatous degeneration of aortic valves: are fenestrations a risk factor for repair failure? [J Thorac Cardiovasc Surg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691997) 2010;139(3):660-664.
44. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue. Magnes Res 2003;16(1):70-74.
45. Singh K.K., Rommel K., Mishra A. et al. TGFBR1 and TGF-BR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys–Dietz syndrome. Hum Mutat 2006;27:770–777.
46. Slaugenhaupt [S.A.,](http://www.springerlink.com/content/?Author=Susan+A.+Slaugenhaupt)  Levine [R.A.,](http://www.springerlink.com/content/?Author=Robert+A.+Levine) Hagege [A.A.](http://www.springerlink.com/content/?Author=Albert+A.+Hagege) et al. Genetic mechanisms of mitral valve prolapse**.** Current cardiovascular risk reports 2011;2(6):463-467.
47. Tacomoto T., Nitta M., Tsujibayashi T. et al. The prevalens and clinical features of pathalogically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study. J Cardiol 1991;21,Supp.25:75-86.
48. Tang L.C., Chan S.Y., Wong V.C., Ma H.K. Pregnancy in patients with mitral valve prolapse. Int J Gynecol Obstet 1985;3(23):217-221.
49. [Trochu J.N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Trochu%20JN%22%5BAuthor%5D)., [Kyndt F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kyndt%20F%22%5BAuthor%5D)., [Schott J.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Schott%20JJ%22%5BAuthor%5D).,et al. Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28. [J Am Coll Cardiol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&orig_db=pubmed&term=5.%09Trochu%20JN%2C%20Kyndt%20F%2C%20Schott%20JJ%2C%20Gueffet%20JP%2C%20Probst%20V%2C%20Benichou%20B%2C%20Le%20Marec%20H.%20Clinical%20characteristics%20of%20a%20familial%20inherited%20myxomatous%20valvular%20dystrophy%20mapped%20to%20Xq28.%20J%20Am%20Coll%20Cardiol.%202000%3B%2035%3A%201890%E2%80%931897&cmd=search&cmd_current=&query_key=23&dopt=AbstractPlus&dispmax=20&sort=&SendTo=&filter_current=&filter=&CrntRpt=abstractplus&showndispmax=20&page=0&dopt1=AbstractPlus&dispmax1=20&sort1=&SendTo1=) 2000;35(7):1890-1897.
50. [Turker Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Turker%20Y%22%5BAuthor%5D)., [Ozaydin M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ozaydin%20M%22%5BAuthor%5D)., [Acar G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Acar%20G%22%5BAuthor%5D)., et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapsed. [Int J Cardiovasc Imaging](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847667?ordinalpos=1&itool=PPMCLayout.PPMCAppController.PPMCArticlePage.PPMCPubmedRA&linkpos=1) 2010;26(2):139-145.
51. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio – Thoracic Surgery (EACTS). E[uropean Heart Journal](http://eurheartj.oxfordjournals.org/) 2012;19(33):2451-2496.
52. Белозеров Ю.М., Гнусаев С.Ф. Пролапс митрального клапана. Москва: Мартис, 1995;120.
53. Белозеров Ю.М., Потылико Г.Н., Болбиков В.В., Гнусаев С.Ф. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста. В кн. Медицинские компьютерные системы. М.2001:171.
54. Биохимия: Учеб. для вузов под ред. Е.С. Северина. 2003:779.
55. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Пролапс митрального клапана: клиника, диагностика, лечение. Мн.: БГМУ, 2002:74.
56. Богослав Т.В. Применение комбинированного препарата магния и пиридоксина (Магне В6) при нарушениях ритма сердца у больных с первичным пролапсом митрального клапана. 2001 г. [www.rmj.com](http://www.rmj.com)
57. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.:Медицина, 1997:288.
58. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред А.М.Вейна. М.:Медицинское информационное агенство, 2000;752.
59. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Лечение гипервентиляционного синдрома препаратом Магне-В6. Лечение нервных болезней. 2003;4;3 (11):20–22.
60. Воропай Л.А., Пирожкова Н.И., Воропай Н.Г. Метаболическая коррекция при дисплазии соединительной ткани. Медицина и образование в Сибири 2012;3: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=748>
61. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификация малых аномалий сердца у детей. Ультразвуковая диагностика 1997;3:21-27.
62. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани, 2008;1:23-32.
63. Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина Т.Е., Гришина Т.Р., Микадзе Ю.В., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. Влияние препарата Магне В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. Трудный пациент 2008, 12; [www.t-pacient.ru](http://www.t-pacient.ru)
64. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаы крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека 2013;6:116-129.
65. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико- электрофизиологическое исследование. Кард ж 2006;1:1–6.
66. Дубилей Г.С., Нечаева Г.И., Друк И.В. и др. Клиническая эффективность милдроната у лиц с дисплазией соединительной ткани: опыт терапии в условиях специализированного центра г. Омска. Рос кард ж 2011;3:55-57.
67. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб. «Ольга»,2007:80.
68. Земцовский Э. В. Пролапс митрального клапана. СПб.: Общество «Знание» Санкт- Петербурга и Ленинградской области, 2010:160.
69. Земцовский Э. В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана. Сибирский медицинский журнал 2011;3,Выпуск 2:13–19.
70. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Лунева Е. Б. Наследственные нарушения соедини- тельной ткани и внезапная сердечная смерть. Вестник аритмологии. 2010; 63:61–65.
71. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб. Невский диалект. 2000;271.
72. Кадурина Т.И. [Патогенетическое обоснование и опыт применения биологически активных добавок компании ВИТАМАКС в реабилитации больных детей с дисплазией соединительной ткани](file:///C:\Users\macbook\Desktop\ÐÐÐ¡Ð¢%20Ð½Ð¾Ð²Ð¾Ðµ%2026.04.2014\Ð±Ð°Ð´Ñ%20Ð²%20Ð»ÐµÑ%20ÐÐ¡Ð¢%20ÐÐ°Ð´ÑÑÐ¸Ð½Ð°_files\Ð±Ð°Ð´Ñ%20Ð²%20Ð»ÐµÑ%20ÐÐ¡Ð¢%20ÐÐ°Ð´ÑÑÐ¸Ð½Ð°.html). [www.vitamax.ru/media/47388/diplaziyasoedinitelnoitkani.doc](http://www.vitamax.ru/media/47388/diplaziyasoedinitelnoitkani.doc)
73. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Метаболические нарушения у детей с синдромом гипермобильности суставов. Лечащий врач 2010;4:17–19.
74. Кадурина Т.И., Аббакумова Н.П. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач 2010;4: <http://www.lvrach.ru/2010/04/12839563/>
75. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. «ЭЛБИ»,2009:714.
76. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения. М., 2005;136.
77. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.:ГЭОТАР-Медиа 2008:176.
78. Кондусова Ю.В., Почивалов А.В. Комплексная терапия больных бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани. Сб. науч. тр., посвящ. 65-летию ГУЗ «Воронежский областной специализированный дом ребенка». Воронеж, 2008; 55-58.
79. Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Реева С. В. и др. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник СПбМАПО. 2011; 2:134–141.
80. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Николин О.П. Результаты длительной терапии оротатом магния у пациентов с пролапсом митрального клапана. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;3:30-35.
81. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. I. Фенотипические особенности и клинические проявления. Кардиология 1998;1:72–80.
82. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Мельник О.О. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Международный мед ж 1998;1:17-22.
83. Мухарлямов Н.М., Нарузбаева А.М., Бочкова Д.Н. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты). Тер арх 1981;1:72-77.
84. Наследственные нарушения соединительной ткани (Российские рекомендации). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;6: прилож.:5-24.
85. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рос.рекомендации, (I пересмотр). Москва 2012 г. Рос кард ж 2013;1(99):2-32.
86. Неудахин Е.В., Моренко И.Г. Соматоформные расстройства и вегетосудистая дистония у детей и подростков. Метод.рек. Москва 2010:69.
87. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ»,2007:188.
88. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология 2004;2:116-120.
89. Нечаева Г.И., Друк И.В., Тихонова О.В., Морозов С.Л. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана. Лечащий врач, 2007, 6:13-18.
90. Онищенко Е. Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2005:192.
91. Пак Л.С. Значение магния в патогенезе и лечении больных пролапсом митрального клапана. Трудный пациент 2007;5(5):www.t-pacient.ru
92. Перекальская М.А. Наследственные нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса и недифференцированная дисплазия: некоторые вопросы классификации и диагностики. Артериальная гипертензия 2009;4(15):481-484.
93. Перекальская М.А., Макарова Л.И., Верещагина Г.Н. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани. Клин мед, 2002; 4(80):48-51.
94. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство. Элисдэйр Райдинг; пер. с англ. М.: МЕДпресс – информ. 2010:280.
95. Рачин А.П., Сергеев А.В., Михейкина О.В. Дефицит магния: возможности применения препарата Магне В6. Фарматека 2008;5:54–60.
96. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 20. 2012.
97. Рыбакова М.К.Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Издательский дом Видар М; 2008:544.
98. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С. Малышева Н.В. Стратификация и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Сердечная недостаточность 2001; 6:287-289.
99. Сухоруков B.C. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002;5:.44-50.
100. Трисветова Е.Л. Диагностика и лечение гипермобильного синдрома Мед. панорама 2006;3(60):13-16.
101. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике: метод. рекомендации. Минск: Ковчег, 2009:43.
102. Трисветова Е.Л. Современное представление о пролапсе митрального клапана и малых аномалиях сердца (обзор конференции). Кардиология в Беларуси 2013;2:114-124.
103. Трисветова Е.Л. Скелетные аномалии при дисплазии соединительной ткани и ассоциированные состояния. Метод. рек. Минск, 2011: 24.
104. Трисветова Е.Л. Малые аномалии сердца (клиника, диагностика, экспертное значение у мужчин молодого возраста). Мн.:ООО «Ковчег» 2005;200.
105. Трисветова Е.Л. Милдронат в лечении наследственных нарушений соединительной ткани. Мед новости 2014;10:35-38.
106. Трисветова Е.Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани. Мед. новости 2014;6:31-37.
107. Трисветова Е.Л., Пименова Т.Н., Пименова В.А., Паторская О.А. Экспертная ультразвуковая диагностика малых аномалий сердца у призывников. Сб. научных трудов научно-практической конференции «Современные диагностические технологии на службе медицины» 10 декабря 2009 г. Минск, 2010 «Зималетто», с.151-153.
108. Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Анатомия малых аномалий сердца. Минск: Белпринт, 2006;104.
109. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Под ред. О.Ю. Атькова. М.:Эксмо, 2009:400.
110. Фейгенбаум Х. Эхокардиография: Пер. с англ. Под ред. В.В.Митькова. М.: Видар, 1999:512.
111. Ходос Х.Т. Малые аномалии развития и их клиническое значение. Иркутск, 1984:88.
112. Чернышева Т.Е., Кильдиярова Р.Р., Бутолин Е.Г. Основы реабилитации при дисплазии соединительной ткани: уч.-метод. пособие под ред. проф. Т.Е. Чернышовой. Ижевск 2012;104.
113. Шараев П. Н., Сахабутдинова Е. П., Лекомцева О. И., Кошикова С. В. Определение свободного и пептидносвязанного гидроксипролина в сыворотке крови. 84. Клиническая лабораторная диагностика. 2009;1:7–9.
114. Шилов А.М., Мельник М.В. Коррекция дефицита магния в амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта. Учебное пособие для слушателей системы последипломного образования. Москва, 2009 г.
115. Яковлев В. М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация вро- жденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной 86. ткани: тезисы симпозиума. Омск, 1990:3–5.
116. Яковлев В. М., Глотов А. В., Ягода А. В. Иммунопатологические синдромы наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005. 234.
117. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б. Нарушения ритма и проводимости соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Изд-во «Агентство курьер», 2001. 160.
118. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Гасаненко Л. Н. Пролапс митрального клапана (этиология, патогенез, клиника, лечение). Томск: Изд. Томского университета,1985:187.
119. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Шевцова Е. В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во «Сибирский издательский дом», 2004:144.
120. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. Сибирский медицинский журнал 2011;3(26),вып.2;9-11.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

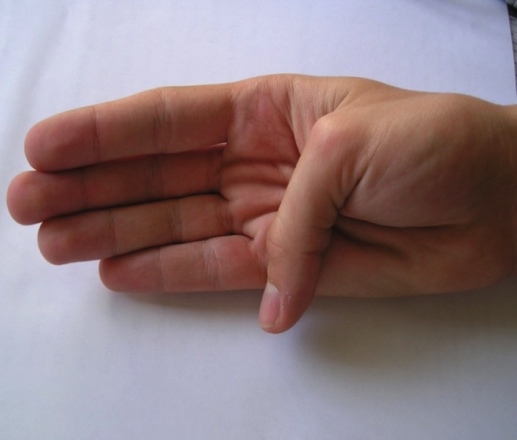
**Антимонголоидный разрез глаз -** скошенные вниз глазные щели, наружные углы глаз располагаются ниже внутренних (рис. 4б)

**Арахнодактилия** (паукообразные пальцы) - длинные, тонкие, извитые пальцы. Диагностируют с помощью клинических тестов и расчета метакарпального индекса (МИ). *Клинические тесты* для диагностики арахнодактилии включают:

1. *Скрининг-тест «большого пальца»* (Steinberg I). Большой палей легко укладывается поперек ладони и в этом положении концевой отдел ногтевой фаланги выступает за ее ульнарный край, независимо от того достигается этот выход с помощью исследователя или без нее. (рис. 1а).

2. *«Тест запястья»* (Walter-Murdoch): пациент легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем, при этом кончик большого пальца перекрывает всю ногтевую фалангу пятого пальца (рис. 1б)

3. *Длина среднего пальца кисти* превышает 10 см.

а

б

Рис. 1 а) Тест «большого пальца» и б) «тест запястья»

*Метакарпальный индекс* определяют как отношение длины (R) 2, 3, 4, 5-ой метакарпальных костей на рентгенограмме правой кисти к их ширине (S) в мм: МИ = [ (R2:S2) + (R3:S3) + (R4:S4) + (53:S5)] : 4. Нормальный индекс от 5,5 до 8,0. Умеренно выраженной арахнодактилии соответствует показатель 8,1-8,5, выраженной – 8,6-10,5.

**Атрофические стрии** (рис. 2) – линейные участки растяжения кожи, чаще в области живота, бедер, поясницы, появление которых не связано с беременностью, колебаниями веса, гормональными нарушениями.



Рис. 2 - Атрофические стрии

**Высокое арковидное небо** – небо с острым углом у вершины (рис. 3).

б

а

Рис. 3 – Арковидное небо (а – собственное наблюдение, б - Богопольская О.М., 2009)

**Гипертелоризм** – широко расставленные глаза. Количественно оценивается по величине *межорбитального индекса (МИ)*: МИ = расстояние между орбитами (см) х100 / окружность головы (см). Расстояние между орбитами – это расстояние между внутренними углами глаз. Гипертелоризму соответствует показатель > 6,8.

**Деформации грудной клетки**

*Воронкообразная грудная клетка (инфундибулярная ) грудная клетка, «грудь сапожника»)* – воронкообразное углубление нижней части грудной и верхней части брюшной стенки с кратерообразным дефектом грудины и реберных сочленений.

[](http://www.google.com/imgres?sa=X&biw=1024&bih=564&tbm=isch&tbnid=bPOiNfkSHKQqcM:&imgrefurl=http://www.applied-kinesiology.ru/book/159&docid=HVQv4JJxn34-uM&imgurl=http://www.applied-kinesiology.ru/suhorukov2.jpg&w=640&h=480&ei=fprOUqCcF-SFyAPYsIGwAw&zoom=1&ved=0CJcBEIQcMBQ&iact=rc&dur=2332&page=2&start=11&ndsp=13)

Рис. 4 - Воронкообразная деформация грудной клетки и антропометрический метод измерения глубины воронки

Для определения степени воронкообразной деформации грудной клетки *по данным рентгенограмм* высчитывается соотношение между наименьшей высотой (размером) ретростернального пространства (расстояние между задней поверхностью грудины и передней поверхностью позвоночника) и наибольшей высотой (ширина грудной клетки). Для лучшего контрастирования вдавления на кожу по средней линии грудины наносят вертикальную полоску контрастного вещества от начала искривления до мечевидного отростка. Полученное при делении частное, больше 0,8 характеризует деформацию I степени; II степень – от 0,7 до 0,5 и III степень – менее 0,5 (Giryck). Глубину воронки грудины также оценивают антропометрическим методом (рис.4) по степеням: 1 степень – глубина до 2 см, смещения сердца нет; 2 степень - 2-4 см, смещение сердца происходит на 2-3 см; 3 степень - более 4 см, смещение сердца более З см.

*Килевидная деформация грудной клетки («куриная грудь»)* характеризуется увеличением переднезаднего размера грудной клетки с резким выступанием грудины вперед (рис.5).

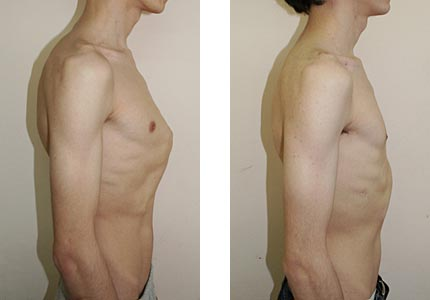


Рис. 5 – Килевидная деформация грудной клетки

**Долихостеномелия** – утончение и удлинение конечностей, подтверждаемые следующими расчетными индексами:

1. Соотношение длины кисти к росту (см) х 100>11%
2. Соотношение длины стопы к росту (см) х 100>15%
3. Разность между величинами размаха рук и ростом (см) >7см
4. Соотношение верхнего сегмента тела к нижнему (см) – 0,85 и менее.
5. Размах рук/рост ≥1,05

Следует учитывать, что ни одно из этих отношений не дает точного результата при наличии тяжелого сколиоза или кифоза. *Длина кисти* – расстояние между проекцией шиловидной кости на продолжение линии 3-й пястной кости до самой дистальной точки ногтевой фаланги 3-го пальца. *Длина плеча* - от выступающего края акромиального отростка лопатки до верхней точки головки лучевой кости; *Длина верхней конечности* – это расстояние, измеряемое от выступающего края акромиального отростка лопатки до дистальной точки ногтевой фаланги 3-го пальца. *Размах рук* определяют как расстояние между концами ногтевых фаланг третьих пальцев при отведении рук в стороны на 900, включая ширину плеч. *Длина стопы* по плантограмме – расстояние от пяточного бугра до конца ногтевой фаланги 2-го пальца.

**Долихоцефалия** – преобладание продольных размеров головы над поперечными, удлиненная форма черепа (рис. 6в). Для объективизации нарушений формы и пропорциональности лицевого черепа используется *«лицевой индекс»* (ЛИ): ЛИ = морфологическая высота лица (см) / скуловая ширина (см) х 100. Морфологическая высота лица (рис. 6в, линия h) измеряется от точки пересечения носолобного шва со средней линией, находящейся на корне носа, до наиболее выступающей книзу точки подбородка. Скуловая ширина (рис. 6 в, линия l) определяется как расстояние между наиболее выступающими точками латеральной поверхности скуловых дуг. Значения от 88,0 до 92,9% указывают на узкое, а менее 93% - очень узкое лицо.

  ****

h

l

Рис. 6 – Лицевые дисморфии: а) ретрогнатия; б) антимонголоидный разрез глаз; в) долихоцефалиядная деформация черепа

**Дуральная эктазия** (рис. 7) - растяжение твердой мозговой оболочки спинного мозга, которая вызывает узурацию пояснично-крестцового отдела позвоночного столба (менингоцеле). Диагностируют по результатам МРТ или КТ. Клинически может проявляться болевым синдромом в пояснице, животе, тазовой области, головными болями, которые внезапно исчезают, в положении пациента на плоской ровной поверхности на спине. Возможно появление другой неврологической симптоматики со стороны нижних конечностей.

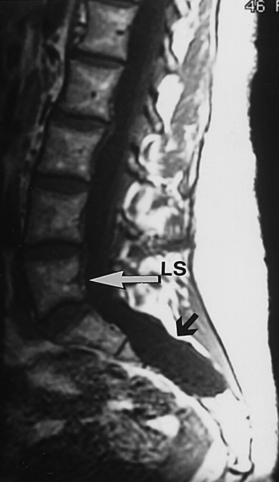
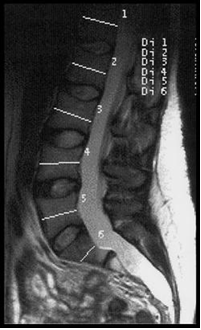
****

Рис. 7 – Дуральная эктазия и с менингоцеле (указаны стрелкой белого цвета)

**Продольное плоскостопие** – уплощение продольного свода стопы (рис. 8). Для оценки степени выраженности плоскостопия может быть рассчитан *подометрический индекс* (ПИ): ПИ = высота стопы (см) х100 / длина стопы (см). *Высота стопы* – расстояние от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см кпереди от голеностопного сустава. *Длина стопы* – расстояние от пяточного бугра до конца дистальной фаланги 2-го пальца стопы. Оценка подометрического индекса: 31-29 - нормальный свод, 29-26 – пониженный, 25 и менее - значительное плоскостопие.

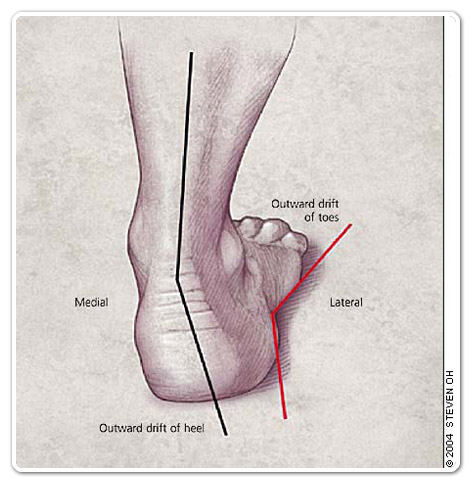
 [](http://www.google.ru/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&docid=0Bbhgrflw4RE9M&tbnid=fKw0KDtxhgT08M:&ved=0CAUQjRw&url=http://www.ortoexpert.ru/ortezy-dlya-stopy-problemy-stopy&ei=va-dU9f7D8eN4gTXz4CoDw&bvm=bv.68911936,d.bGE&psig=AFQjCNFyKIfFCVLXjgjVKm7FFisi_j22PQ&ust=1402928925661903)

Рис. 8 - Продольное плоскостопие (а) и схематичное изображение

вальгусной деформации стопы (б)

Вальгусная деформация (медиальная ротация лодыжки) должна оцениваться спереди и сзади, при этом следует отличать эту форму от обычного плоскостопия без значительной вальгусной деформации.

**Протрузия вертлужной впадины –** «продавливание» дна вертлужной впадины головкой бедренной кости в полость таза.Рентгенография в стандартных переднезадней и боковой проекциях является ведущим методом в диагностике протрузионного дефекта вертлужной впадины. Рентгенологические признаки в диагностике протрузионного дефекта вертлужной впадины указаны на рис. 9. Используют два рентенологических признака, указывающих на протрузию вертлужной впадины: первый – величина угла (на рис.9 - 5,6) между вертикальной линией, проходящей через центр ротации головки бедренной кости, и линией, соединяющей центр ротации с наиболее латеральной точкой крыши вертлужной впадины более 40o; второй - проникновение медиальной стенки вертлужной впадины кнутри от подвздошно-седалищной линии (на рис. 9 - 1) более чем на 3 мм у мужчин и более чем на 6 мм у женщин. Протрузия считается легкой при расстоянии от медиальной стенки вертлужной впадины до этой линии от 1 до 5 мм, средней при расстоянии от 6 до 15 мм, и тяжелой при расстоянии, превышающем 15 мм.

Рис. 9 *-* Схема рентгенологической диагностики и рентгенограмма протрузионного дефекта вертлужной впадины. (Г.М. Кавалерский и соавт., 2009)

1— подвздошно-седалищная линия (линия Кохера); 2 — подвздошно-гребенчатая линия; 3 — медиальная стенка вертлужной впадины; 4 — линия, соединяющая вершины фигур «слезы»; 5 — угол между вертикальной линией, проходящей через центр ротации головки бедренной кости, и линией, соединяющей центр ротации с наиболее латеральной точкой крыши вертлужной впадины в норме; 6 — угол между вертикальной линией, проходящей через центр ротации головки бедренной кости, и линией, соединяющей центр ротации с наиболее латеральной точкой крыши вертлужной впадины при протрузионном дефекте.

**Приложение 2**

Для **оценки размеров корня аорты на уровне синусов Вальсальвы** используют номограммы с учетом допустимых колебаний в зависимости от величины поверхности тела (рис.1).Измерение диаметра проводят из поперечного ЭхоКГ- сечения в парастернальной позиции по длинной оси.

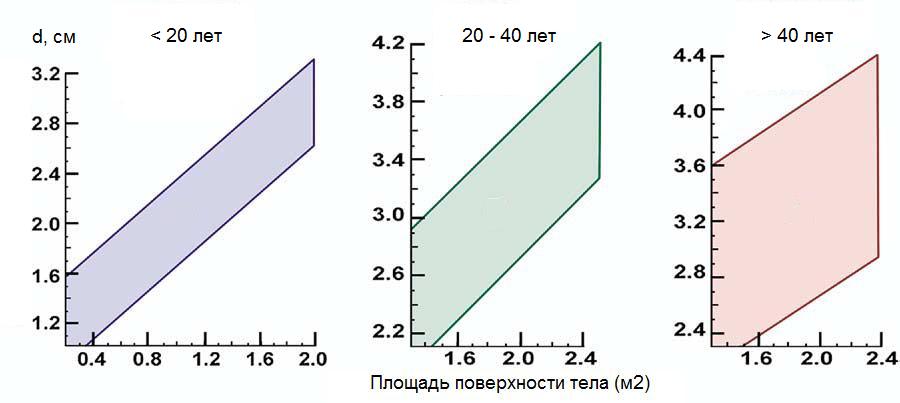


Рис. 1 – Номограммы для оценки размеров аорты на уровне синусов Вальсальвы

с учетом допустимых колебаний в зависимости от величины поверхности тела

А — для детей и подростков, В — для взрослых до 40 лет, С — для взрослых 40 лет и старше. Измерение диаметра проводят из поперечного ЭхоКГ-сечения в парастернальной позиции по длинной оси (Roman et al., 1989)

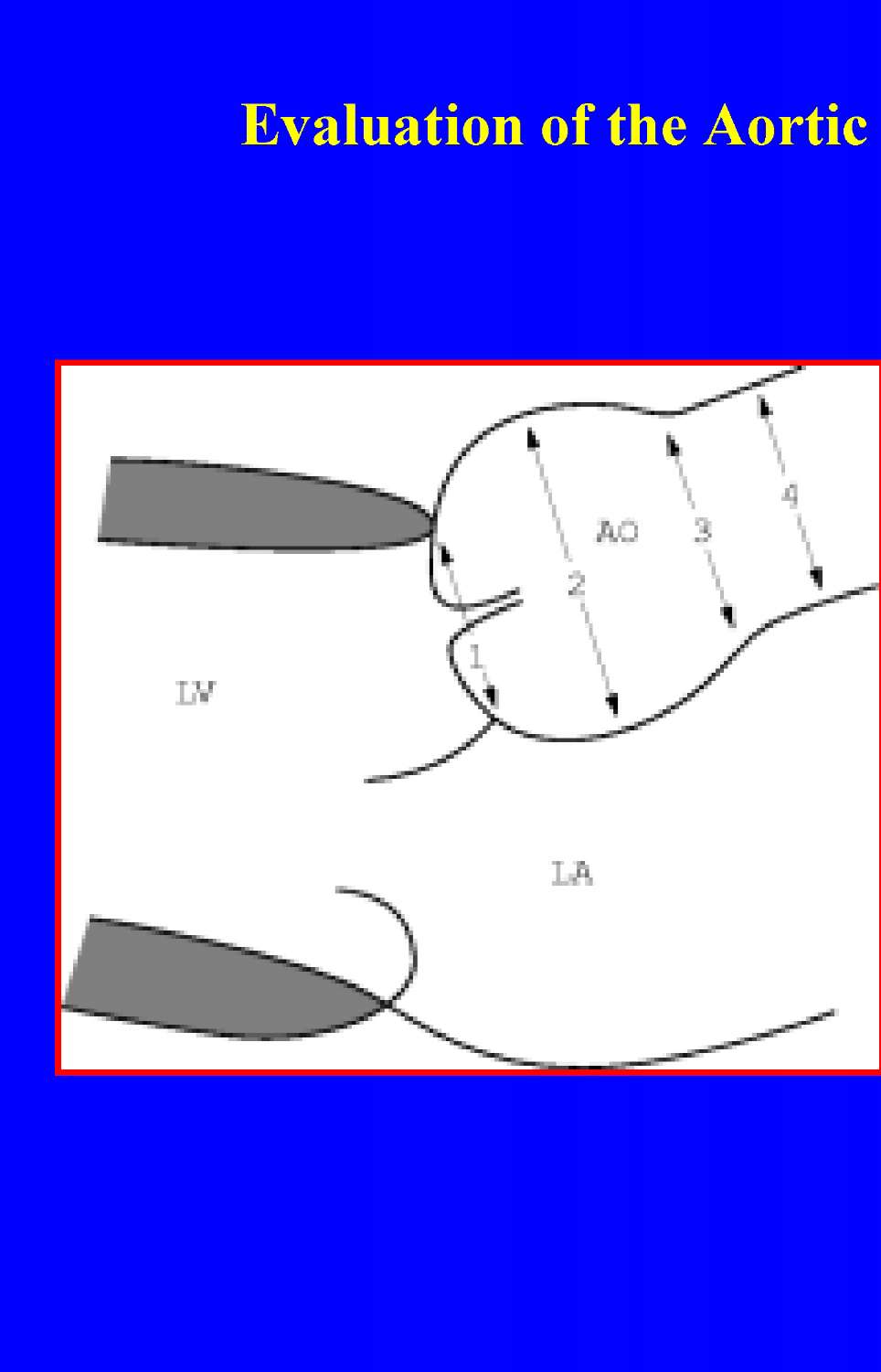
****

Рис. 2 – Схема измерения размеров аорты при ультразвуковом исследовании

**Глоссарий**

**Аллель** - одна из возможных альтернативных форм гена.

**Антимонголоидный разрез глаз** - опущены наружные углы глазных щелей.

**Арахнодактилия** - (arachnodactylia; арахно- + греч. daktylos палец; паучья кисть), необычно длинные и тонкие пальцы.

**Аутосомно-доминантное** - тип наследования, при котором одного мутантного аллеля, локализованного в аутосоме, достаточно, чтобы болезнь (или признак) могла быть выражена.

**Аутосомно-рецессивное** - тип наследования признака или болезни, при котором мутантный аллель, локализованный в аутосоме, должен быть унаследован от обоих родителей.

**Брахидактилия** - укорочение пальцев.

**Варикоцеле** - варикозное расширение вен яичка и семенного канатика.

**Гаплоид** - клетка, содержащая одинарный набор генов или хромосом.

**Гипертелоризм** - увеличенное расстояние между внутренними краями глазниц.

**Делеция** - утрата в результате мутации сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов.

**Долихостеномелия** - (dolichostenomelia; долихо + греч. stenos узкий + melos часть тела, конечность) - тонкие длинные конечности.

**Долихоцефалия** - преобладание продольных размеров головы над поперечными.

**Инсерция** - вставка сегмента ДНК размерами от одного нуклеотида до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов.

**Интрон** - участок ДНК, который является частью гена, но не содержит информации о последовательности аминокислот белка.59

**Кодон** - единица генетического кода, тройка нуклеотидных остатков (триплет) в ДНК или РНК, обычно кодирующих включение одной аминокислоты.

**Краниосиностоз** - преждевременное срастание швов черепа.

**Мейоз** - деление половой клетки.

**Миссенс мутация** - замена на участке структурного гена одной нуклеотидной пары другой парой, в результате чего кодируется включение в полипептидную цепь "неправильной" аминокислоты. При этом в молекуле ДНК возникает новая аллель гена, происходит мутационное изменение фенотипического проявления признака.

**Мозаицизм** - наличие у индивида клеток с двумя и более вариантами хромосомных наборов.

**Моногенные** - болезни, обусловленные мутацией или отсутствием отдельного гена.

**Многофакторные** - имеющие в своей основе как генетическую, так и средовую компоненту.

**Нонсенс-мутация** - точечная мутация в последовательности ДНК, которая приводит к появлению стоп-кодона, в результате чего происходит преждевременная терминация синтеза нужного белка.

**Пенетрантность** - показатель частоты фенотипического проявления аллеля в популяции. Используется для оценки степени опасности проявления у потомства наследственного заболевания, имеющегося у родственников внешне здорового человека.

**Полая стопа** - деформация стопы таким образом, что высота продольного свода увеличивается.

**Пробанд** - лицо, с которого начинается составление родословной.

**Прогерия** - редкая генетическая аномалия, ведущая к ускоренному старению и преждевременной смерти.

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

**Рубцы/стрии атрофические** - растяжки на коже, возникшие в результате истончения и утраты эластичности ее внутренних слоев и разрушения пучков коллагеновых волокон.

**Сандалевидная щель стопы** - увеличение расстояние между 1-м и 2-м пальцами стопы, причем это расстояние должно быть больше или равно ширине 2-го пальца этой же стопы.

**Сплайсинг** - (от англ. splice - сращивать или склеивать концы чего-либо) - процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК.

**Сплайсинговая мутация** - мутация, затрагивающая сайты сплайсинга или создающая новые сайты сплайсинга в интронных областях гена. Сплайсинговая мутация сопровождается либо делецией смежного с мутацией экзона, либо невырезанием соответствующего интрона при процессинге первичного РНК-транскрипта.

**Транскрипт** - молекула РНК, образующаяся в результате транскрипции (экспрессии соответствующего гена или участка ДНК).

**Фенотип** - совокупность признаков индивидуума.

**Флоккулы радужки** - неравномерная зернистость радужной оболочки глаза вследствие бородавчатого разрастания пигментной каймы радужки, из которых возможно развитие плавающих кист передней камеры.

**Экзон** - участок гена эукариот, несущий генетическую информацию, кодирующую синтез продукта гена (белка).

**Экспрессивность** - степень проявления в фенотипе различных особей одного и того же аллеля определенного гена. Количественные показатели экспрессивности измеряются на основе статистических данных.

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

**Эпикантус** - полулунная вертикальная кожная складка у внутреннего угла глазной щели, прикрывающая слезное мясцо.