

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусское научное общество кардиологов
Белорусский государственный медицинский университет

Диагностика и лечение
наследственных и мультифакториальных
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; 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., профессор, д.м.н.; 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	5
Введение	6
Классы рекомендаций и уровни доказательств	8
Определение понятий, причины развития наследственных нарушений соединительной ткани	9
Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани	13
Моногенные синдромы или синдромы с согласованными диагностическими критериями	20
Мультифакториальные не синдромные формы ННСТ	41
Формулировка диагноза при ННСТ	43
Аневризма/диссекция торакальной аорты при ННСТ	44
Малые аномалии сердца	47
Аритмии сердца и внезапная сердечная смерть	48
Тактика ведения пациентов и лечения при ННСТ	48
Заключение	57
Глоссарий	58
Литература	
Приложения	
Словарь	

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
ННСТ	- Наследственные нарушения соединительной ткани
НО	- Несовершенный остеогенез
СМ	- Синдром Марфана
СЭД	- Синдром Элерса-Данло
ПМК	- Проплапс митрального клапана
СВСТ	- Системное вовлечение соединительной ткани
УЗИ	- Ультразвуковое исследование
ЭКГ	- Электрокардиография
ЭхоКГ	- Эхокардиография
MASS-фенотип	- Mitral valve, Myopia, Aorta, Skeleton, Skin
TGF β R	- Рецепторы трансформирующего фактора роста β
TGF- β	- Трансформирующий фактор роста β

ВВЕДЕНИЕ

К значимым медико-социальным проблемам относятся наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ). Это обусловлено широкой

распространенностью мультифакториальных нарушений, появлением в молодом возрасте серьезных осложнений, ограничивающих трудовую деятельность, снижающих качество жизни и влияющих на прогноз жизни. Наследственные и мультифакториальные нарушения соединительной ткани являются фоном для развития ассоциированных заболеваний, характеризующихся особенностями течения и не высокой эффективностью стандартной терапии.

Трудности распознавания ННСТ 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. Сходство внешних признаков при многих ННСТ, сложность отграничения моногенных синдромов и не синдромных форм, возрастное эволюционирование признаков, влияющих на прогноз жизни, вызывают трудности в диагностике и своевременности лечения.

Рост распространенности наследственных ННСТ, отсутствие единого мнения по терминологии, классификационным диагностическим критериям, обусловили необходимость систематизации накопленных знаний. За прошедшие годы накоплен практический и теоретический опыт по ННСТ в странах мира. В России, результаты исследований обобщены и представлены в рекомендациях Российского кардиологического общества (2009, 2012 г.г.), подготовлен проект рекомендаций педиатрической секции Российского общества терапевтов, проект рекомендаций ассоциации врачей общей практики России.

Знания о принципах диагностики и лечения ННСТ и мультифакториальных нарушений нужны врачам всех специальностей. В настоящих рекомендациях практические врачи найдут общие методические подходы к распознаванию ННСТ, диагностические критерии редких синдромов и алгоритмы выявления часто встречающихся мультифакториальных нарушений соединительной ткани. 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 соединительнотканых нарушений, вместе с тем первые шаги в разработке единого подхода к диагностике ННСТ необходимы для изучения 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 (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). European Heart Journal 2012;19(33):2451-2496.

10. Hiratzka L., Bakris G.L., Beckman J. a. 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 по ведению пациентов соответствуют Рекомендациям по диагностике и лечению ННСТ Российского кардиологического общества (2012 г.), Европейского общества кардиологов (2012 г.), Американского общества кардиологов (2010 г.).

Таблица 1- Классы рекомендаций

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

А	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализ
В	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
С	Общее мнение экспертов и/или Результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ, ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Для унификации терминологии, используемой при изучении наследственных нарушений соединительной ткани, 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 ННСТ (Heritable-connectivetissuedisorders) представлены в виде фенотипического континуума, который начинается с моногенных синдромов, синдромов с частично совпадающими признаками и продолжается мультифакториальными не синдромными «изолированными» формами. К моногенным относятся синдромы с разработанными и согласованными диагностическими критериями - синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и др. Клинические признаки мультифакториальных не синдромных форм подобны таковым при ННСТ с общепринятыми критериями, но количественно и/или качественно менее выражены.

Для описания ННСТ широкое распространение в русскоязычной литературе с 90-х годов прошлого столетия получил термин «**дисплазия соединительной ткани**» (ДСТ), предложенный Р. Veighton. Термин «ДСТ» используется как синоним ННСТ или для обозначения не синдромных форм ННСТ.

Большинство моногенных ННСТ - редкие заболевания, частота их менее 1 на 2000 населения, частота мультифакториальных не синдромных форм 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, мочевыделительной и репродуктивной системы.

Малые аномалии развития достоверно часто определяют при ННСТ, при хромосомных болезнях, вместе с тем, они могут иметь самостоятельное значение, обуславливая развитие патологических синдромов и заболеваний (тромбоэмболический синдром, инфекционный эндокардит при функционирующем овальном окне - ФОО, аневризме межпредсердной перегородки – МППи 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 синдромах ННСТ (дефект МПП при синдроме Марфана и др.)

В настоящее время описано более 250 синдромов ННСТ (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009 г.). К причинам развития ННСТ 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 ННСТ 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 синдромы ННСТ 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 манифестацию наследственно обусловленной патологии человека в разные возрастные периоды жизни.

Не синдромные ННСТ с предполагаемой мультифакториальной 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 ННСТ обусловлена действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, вероятно, нескольких сотен генов-кандидатов. Полиорганный и полисистемный при мультифакториальных нарушениях вызван тем, что одни и те же гены могут быть ассоциированы с разными многофакторными заболеваниями.

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

Таким образом, при ННСТ условно можно выделить две группы синдромов – моногенные с известными согласованными диагностическими критериями и мультифакториальные несиндромные формы, не имеющие на сегодняшний день точного молекулярно-генетического подтверждения. Не исключено, что в группу мультифакториальных несиндромных форм попадают не диагностированные моногенные синдромы. В клинической диагностике ННСТ важным является выявление признаков системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) и МАР (рис. 1)



Рисунок 1– ННСТ включают две группы: синдромы с известными согласованными диагностическими критериями, большинство из которых имеет молекулярно-генетическое подтверждение; мультифакториальные не синдромные формы, для которых не установлен дефектный ген; признаки системного вовлечения соединительной ткани и малые аномалии развития характерны для обеих групп.

Большое значение в диагностике ННСТ имеет поиск фенотипических маркеров наследственной предрасположенности к определенному заболева-

нию, вместе с тем возникают трудности дифференциальной диагностики из-за подобия клинических симптомов. Поскольку соединительная ткань есть во всех органах и тканях, многообразие клинической симптоматики при ННСТ является следствием изменения структуры, метаболизма и, следовательно, функции соединительной ткани.

Известно, что иммуногистохимические, молекулярно-генетические и молекулярно-цитогенетические методы малодоступны в диагностике ННСТ, 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 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 мультифакториального нарушения – не синдромной формы с признаками не полностью совпадающими с синдромом с согласованными критериями. Диагностика ассоциированных с ННСТ заболеваний проводится по стандартному протоколу.

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

Жалобы пациентов с ННСТ 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 ННСТ – синдрома гипермобильности суставов, пациента обследуют для исключения других 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 ННСТ важную роль играют биохимические методы исследования. Наиболее информативными являются определения уровня оксипролина и гликозаминогликанов 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 ННСТ 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, галактозилоксизин, 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 X, аскорбиновая кислота);

-макро- и микроэлементы – кальций, фосфор, магний, железо, медь, селен, 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).

Лабораторные методы исследования не являются патогномичными.

Инструментальные методы исследования направлены на диагностику аномалий развития внутренних органов и функционального состояния органов и систем. Высокая частота сердечно-сосудистых изменений обуславливает 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 порока, 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.).

Предположив по результатам выполненных исследований моногенный синдром ННСТ, 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». Оценка фенотипа проводят выявляя внешние и висцеральные признаки ННСТ (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 $\leq 170^\circ$;
8. Протрузия вертлужной 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 ($\geq 3,0$ см) растяжимость кожи;
2. Атрофическиестрии (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. Трахеобронхомалация 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. Пропалс 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 ННСТ, 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 ННСТ 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, энтофтальм, 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 доля селезенки и МАС).

Диагностику ННСТ 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 мультифакториальных не синдромных 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 исследование проводят по системам, в зависимости от результатов инструментальных и лабораторных методов.

МОНОГЕННЫЕ 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. Etal., 2010;
2. Синдром Элерса-Данло–Villefranchecriteria, Beighton P. etal., 1998;
3. Синдром гипермобильности суставов- Brighton-Grahame 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 моногенного ННСТ 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 обуславливает 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 прогрессирующее 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 балльной оценкой,
- наличие/отсутствию семейного анамнеза,
- результатам молекулярно-генетического исследования.

Оценку размеров аорты (Ao) следует проводить при трансторакальной ЭхоКГ в продольной парастернальной позиции на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела Ao (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 Ao 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 (DuBois and DuBois, 1916) (табл. 2).

Таблица 2 - Последовательность расчета z-критерия

1. Расчет площади поверхности тела (ППТ) человека по формуле Дюбуа	
$ППТ = 0,007184 \cdot (H \cdot 0,725) \cdot (M \cdot 0,425)$	ППТ – площадь поверхности тела, м ² ; H – рост человека, см; M – масса тела, кг
2. Расчет должного диаметра аорты для данного возраста	
$ДДКа (см) = 1,92 + 0,74 \cdot ППТ$	ДДКа - должный диаметр корня аорты

3.Расчет z-критерия:	
$Z = (ДКа - ДДКа) / k$	к: 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 $z \geq 3$ 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 3).

Таблица 3 - 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 $\geq 1,05$ без выраженного сколиоза	1 балл
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1 балл

Ограничение разгибания локтевого сустава (<180°)	1 балл
3 из 5 лицевых признаков (долихоцефалия, антимонголоидный разрез глаз, энтофтальм, 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 частями 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 ($z \geq 2$) и эктопия хрусталика;
- Расширение аорты - Ао ($z \geq 2$) и мутации гена *FBNI*;
- Расширение аорты - Ао ($z \geq 2$) и системные изменения (≥ 7 баллов) + генетическое тестирование (*TGF β R1/2*, биохимия коллагена, *COL3A1*);¹
- Эктопия хрусталика и мутации гена *FBNI*, 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 - Ao ($z \geq 2$ у лиц $\geq 20 \leq 40$ лет; $z \geq 3$ у лиц < 20 лет)

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

Примечание: Ao – ширина аорты на уровне синусов Вальсальвы;

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

Поскольку клинические признаки при синдроме Марфана возрастзависимые, в спорадических случаях у людей моложе 20 лет, не отвечающих четырём условиям (без семейного анамнеза), предложенным в Гентских критериях, рекомендуют использовать термин «неспецифическое (неопределённое) наследственное нарушение соединительной ткани», «марфаноподобный фенотип» и продолжить эхокардиографическое наблюдение за корнем аорты. Диагноз «Синдром Марфана» правомочен только в случае нарастания дилатации корня аорты ($z \geq 3$) и исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом (табл. 4). В случае оценки системных изменений < 7 баллов и/или пограничного значения расширения корня аорты $z < 3$ в отсутствии мутации гена *FBNI* диагноз синдрома Марфана не правомочен, необходимо наблюдение за шириной корня аорты.

В тех случаях, когда установлена спорадическая или семейная мутация *FBNI*, 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.4).

Таблица 4- Основные наследственные нарушения соединительной ткани с марфаноидным фенотипом

Синдромы	Ген	Клинические симптомы
----------	-----	----------------------

Синдром Луиса-Дитца	<i>TGFβR2</i>	Скелетные проявления СМ, косолапость, извитость артерий, аневризмы / диссекции аорты и других артерий в молодом возрасте, гипертелоризм, расщепление языка/неба, кранисиностоз
Семейный синдром аневризмы грудной аорты	<i>TGFBR1/2,</i> <i>ACTA 2</i>	Костные признаки марфаноидной внешности отсутствуют, флоккулы-радужки, ретикулярное-ливедо
Семейный синдром аневризмы грудной аорты с открытым артериальным протоком	<i>MYH11</i>	Расслаивающая аневризма грудной аорты в сочетании с открытым артериальным протоком
Семейный синдром аневризмы грудной аорты с бicuspidальным аортальным клапаном		Расслаивающая аневризма грудной аорты в сочетании с бicuspidальным аортальным клапаном
Синдром извитости артерий	<i>SLC2A10</i>	Генерализированная извитость, удлинение, стенозы артерий, лицевые дизморфии
Синдром Элерса — Данло (сосудистый, артрохалазийный, кифосколиотический типы)	<i>COL3A1, COL1A2,</i> <i>PLOD1</i>	Аневризма артерии □ среднего калибра, тяжелая степень клапанной □ недостаточности, просвечивающая кожа, истонченные рубцы, характерные черты лица
Синдром эктопии хрусталика	<i>FBN1, LTBP2, ADAMT</i> <i>SL4</i>	Признаки аневризмы корня аорты отсутствуют
Гомоцистинурия	<i>CBS</i>	Тромбозы, задержка умственного развития
Врожденная контрактурная арахнодактилия	<i>FBN2</i>	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 сдвигом рамки считывания и без такового;

— сплайсинговая мутация, оказывающая воздействие на четко установленную последовательность сплайсинга или демонстрирующая изменение сплайсинга на уровне мРНК/сДНК;

— миссенс-мутация, затрагивающая цистеиновые остатки;

— миссенс-мутация, затрагивающая сохранившиеся остатки консенсусной последовательности эпидермального фактора роста $((D/N)X(D/N)(E/Q)X_m(D/N)X_n(Y/F)$, 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 $n \geq 6$ 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 растя-

жимость кожи и хрупкость тканей. В таблице 5 приведены основные критерии (большие и малые) и гены 6 типов синдрома Элерса-Данло.

Таблица 5 – 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 псевдоопухолы 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	<i>COL5A1, COL5A2, COL1A1</i>
Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование, распространенность 1 на 5000-10 000-15 000 населения		
Гиперрастяжимости/или гладкая бархатистая кожа Генерализованная гипермобильность суставов	Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов Хронические боли в суставах/конечностях Положительная семейная история	<i>COL3A1, тенацин X, точно неизвестно</i>
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	<i>COL3A1</i>

	<p>Пневмоторакс / пневмогемоторакс</p> <p>Атрофия десневого края</p> <p>Положительная семейная история, внезапная смерть близких родственников</p>	
Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование, очень редкий, описано 60 случаев		
<p>Генерализованная гипермобильность суставов</p> <p>Врожденная мышечная гипотония</p> <p>Врожденный прогрессирующий сколиоз, кифоз</p> <p>Слабость склер и разрыв глазного яблока</p>	<p>Ранимость и гиперрастяжимость кожи, атрофические рубцы</p> <p>Склонность к кровоизлияниям</p> <p>Разрывы артерий</p> <p>Марфаноидная внешность</p> <p>Уменьшение размеров роговицы (микрокорнеа)</p> <p>Остеопения/остеопороз</p> <p>Положительная семейная история</p>	<p><i>PLOD1</i></p> <p>Лизилгидроксилаза 1</p>
Артрохалазия, аутосомно-доминантное наследование, редкий, описано ≈30 случаев		
<p>Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами</p> <p>Врожденный двусторонний вывих бедра</p>	<p>Повышенная растяжимость кожи</p> <p>Ранимость кожи, атрофические рубцы</p> <p>Легко возникающие гематомы</p> <p>Мышечная гипотония</p> <p>Кифосколиоз</p> <p>Остеопения/остеопороз</p>	<p><i>COL1A1,</i></p> <p><i>COL1A2</i></p>
Дерматоспараксис, аутосомно-рецессивное наследование, редкий, описано ≈30 случаев		
<p>Тяжелая форма хрупкости кожи</p> <p>Провисающая избыточная кожа</p>	<p>Мягкая рыхлая текстура кожи</p> <p>Легко возникающие кровоизлияния</p> <p>Преждевременный разрыв плодных оболочек</p> <p>Большие грыжи (пупочные, паховые)</p>	<p><i>ADAMTS2,</i></p> <p>Прокollaгеновая N-протеиназа</p>
Редкие типы		
Дефицит тенасцина X, аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный?		<i>TNXB</i>
Классический с разрывами сосудов, аутосомно-доминантный		<i>COL1A1</i>
Сердечно-клапанный, аутосомно-рецессивный		<i>COL1A2</i>
Синдром Элерса-Данло/несовершенный остеогенез (overlap), аутосомно-доминантный		<i>COL1A1,</i> <i>COL1A2</i>
С перивентрикулярной гетеротопией, X-связанный доминантный		<i>FMNA</i>
Мышечно - контрактурный, аутосомно-рецессивный		<i>CHST14</i>

Спондилодиспластичный, аутосомно-рецессивный	<i>SLC39A13</i>
Прогероидный, аутосомно-рецессивный	<i>B4GALT7</i>
Кифосколиотический с глухотой, аутосомно-рецессивный	<i>FKBP14</i>
С парадонтозом, аутосомно-доминантный	Неизвестно
С дефицитом фибронектина, аутосомно-рецессивный	Неизвестно

Для 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, требующем 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 imperfecta) — 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). В классификации несовершенного остеогенеза (Ramachandran M., 2008) чаще выделяют 4 типа заболевания (табл. 6), вместе с тем в настоящее время известно 15 типов несовершенного остеогенеза.

Таблица 6 - 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	Благоприятный

IV	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	Перинатальная смерть
III	Аутосомно-доминантный, редко аутосомно-рецессивный, семейный мозаицизм	Несовершенный дентиногенез, прогрессирующая деформация длинных костей, позвоночника, кифосколиоз, гипопластичные вставочные кости	Инвалидность
IV A	Аутосомно-доминантный	Нормальный дентиногенез, умеренные костные изменения, кифосколиоз, гипопластичные вставочные кости	Благоприятный
IV B	Аутосомно-доминантный, семейный мозаицизм	Несовершенный дентиногенез, костные изменения не изучены	Не известен

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); гиперкальцемию.

Рентгенологическая картина свидетельствует о диффузном остеопорозе, резком истончении кортикального слоя, уменьшении поперечника диафизов, расширении метафизов, сетчатым рисунком губчатого вещества, множественных костных мозолях и деформации скелета.

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.

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 уровень выше, чем у мужчин, у выходцев из Азии подвижность суставов наибольшая, у европейцев наименьшая. Гипермобильность суставов встречается приобретенная под влиянием тренировок (артисты балета, гимнасты). 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. У детей 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, В.М. Ansell, E.G. Wywaters, 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 моногенных синдромов и мультифакториальных не синдромных форм ННСТ.

К причинам развития гипермобильности суставов относят мутации генов, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенасцин X. Повышенная растяжимость эластических структур внеклеточного матрикса соединитель-

ной ткани приводит к снижению прочности околоуставных тканей: связок, сухожилий, их синовиальных влагалищ, бурс, фасций. Развивается избыточная растяжимость околоуставных тканей и повышенная подвижность суставов. Повышается риск развития вывихов, подвывихов, вследствие которых происходит травматизация суставов.

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 90° 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 10° – по одному баллу за каждый сустав.

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

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

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, 1998г):

Большие признаки:

1. Показатель Beighton $\geq 4/9$ (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 (1-3 сустава) или боль в спине либо спондилез/спондилолистез*;
3. Дислокация ≥ 2 суставов либо одного сустава >1 раза;
4. Поражение ≥ 3 околосуставных образований (эпикондилит, тендосиновит, бурсит и т.д.);
5. Марфаноидный габитус;
6. Стрии, гиперрастяжимость кожи, истонченная кожа либо патологическое образование рубцов;
7. Нависшие веки, миопия, антимоноголоидный разрез глаз;
8. Варикозные вены, грыжа, пролапс матки/прямой кишки.

Примечание: * - сочетание больших и малых признаков 1 и 2, соответственно, взаимноисключается.

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 ННСТ (синдром Марфана, типы синдрома Элерса-Данло и др.).

MASS - синдром

MASS-синдром (MASS-фенотип) - акроним, обозначающий латинскую транскрипцию клинических проявлений синдрома: миопия (Myopia), пролапс митрального клапана (Mitralvalveprolapse), расширение аорты (Aorticdilatation), 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 ($z \leq 2$), 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. Etal., 2008), признаки расширения аорты появляются в более позднем возрасте, несмотря на то, не снижается опасность развития 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-Dietzsyndrome, type 2B, ранее синдром Марфана тип 2B) обусловлен гетерозиготной мутацией в гене *TGF β R2* на хромосоме 3p22, вызывающей нарушения эластогенеза и катаболизма коллагена. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Диагностируют синдром Loeys-Dietz по следующим клиническим признакам:

- гипертелоризм;
- волчья пасть или раздвоенный небный язычок;
- аортальные и артериальные аневризмы, извитость и диссекции артерий;
- вовлечение костной системы: арахнодактилия, сколиоз, воронкообразная/килевидная деформация грудной клетки и долихостеномелия, реже встречаются контрактуры пальцев кистей и стоп, косолапость, краниостеноз;
- гипермобильность суставов;
- врожденные (дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток и др.) и приобретенные пороки сердца;
- тонкая просвечивающая или бархатистой текстуры кожа;
- аномальное соединение спинного и головного мозга (мальформация Киари).

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 анамнез, при котором выявляют изменения костной и/или сердечно-сосудистой системы у родственников пробанда.

Синдром пролапса митрального клапана — первичный пролапс митрального клапана

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК) - это синдром. проявлением которого является смещение митральной створки (-ок) на 2 мм и более 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.).

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 X-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 X хромосоме ко-сегрегирует с редкой формой ПМК - X-связанной миксоматозной клапанной дистрофией, при которой известны три мутации филамина А р.Gly288Arg, р.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 соединительнотканых структур сердца: створок, пристеночного эндокар-

да. 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.

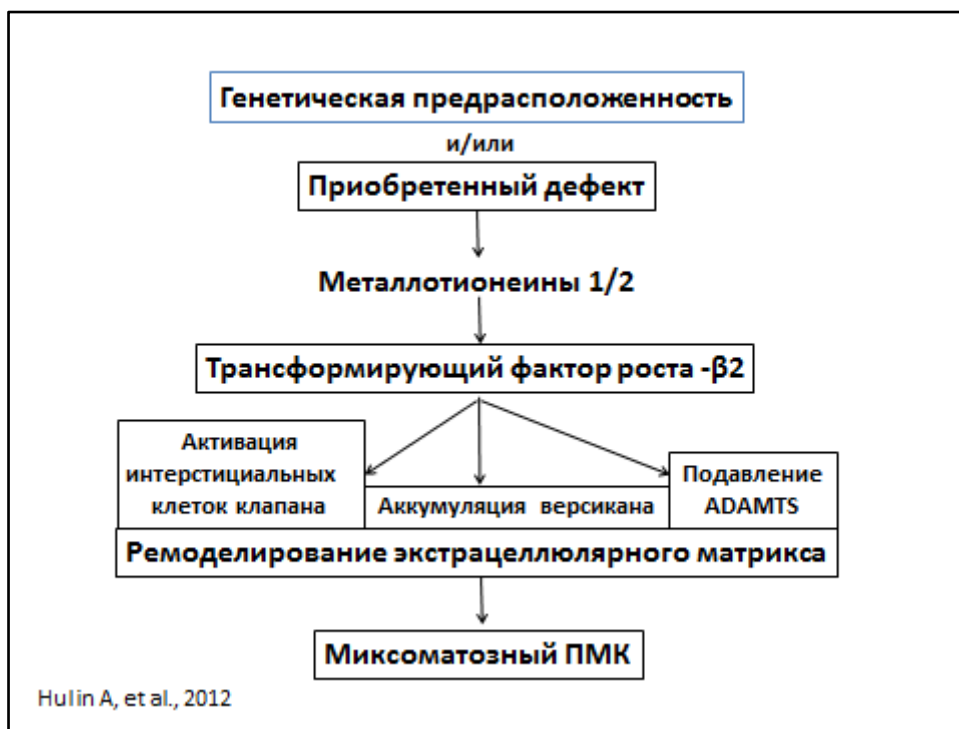


Рисунок1 - Схема механизмов формирования миксоматозного ПМК с участием металлотионеинов – низкомолекулярных белков, регулирующих поступление в клетку цинка и меди, и TGF-β2, активирующего интерстициальные клетки, аккумулирующего протеогликанверсикан и подавляющего активность ADAMTS

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), внутрисердечные, атриовентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла.

Системные изменения соединительной ткани диагностируют, ориентируясь на признаки дисморфогенеза. Количественная (балльная) оценка проводится согласно рекомендациям для диагностики 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 проводит-

ся 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 парастеральной по длинной оси левого желудочка и подтверждается при исследовании в разных режимах работы (М -, В – режиме, доплерографии).

По мнению Т. Takamoto et al. (1991), чувствительность ультразвукового метода исследования в выявлении миксоматоза составляет 78%, специфичность 80%. Измерение толщины створки 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 ≥ 5 мм. 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 перешейки *vena contracta* и радиус проксимальной части регургитирующей струи (PISA), рассчитывают объем регургитации и площадь отверстия регургитации. Измерение *vena contracta* проводят в парастеральной 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,
- глубинупролабирования 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, развитию 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 плеiotропное проявление многих ННСТ, 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.

МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ НЕ СИНДРОМНЫЕ ФОРМЫ ННСТ

К не синдромным формам относятся проявления ННСТ полигенно-мультифакториальной природы, не полностью соответствующие диагностическим критериям определенных синдромов, вместе с тем, также имеющие признаки наследственной патологии. В русскоязычной литературе 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 формам ННСТ. К не синдромным формам относятся марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип.

Марфаноподобный фенотип

Марфаноподобный фенотип диагностируют после исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом при выявлении пограничного расширения корня аорты ($z \leq 2$), миопии $\leq 3,0$ диоптрий и костных признаков СВСТ (≤ 5 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, Beightonetal., 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 фенотип диагностируют после исключения моногенных ННСТ, марфаноподобного и элерсоподобного фенотипов мультифакториальных не синдромных форм, при выявлении ≥ 5 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 системного вовлечения соединительной ткани 5 и более, дальнейшее накопление знаний о клинической значимости такого вовлечения с клинической точки зрения представляется особенно важным.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ПРИ ННСТ

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 Проплапс митрального клапана

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

У пациентов с мультифакториальными не синдромными формами (марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип) кодируют основные клинические проявления, рубрифицированные в МКБ. Полиорганные поражения кодируют несколькими шифрами, подчеркивая системность поражения при ННСТ. 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 клапана (передняя створка 5,0 мм), митральная регургитация 2 ст., аортальная регургитация 3 ст., персистирующая фибрилляция предсердий тахисистолическая; ХСН ФК II (НКII 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 (НКI); 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 выносятся формулировка “наследственные нарушения со-

единительной 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 изменений жесткости стенок и расширению аорты, наиболее часто в грудном отделе аорты. Признаки дегенерации меди (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 бicuspidального 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-Х 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 ННСТ 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 C). 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 C).

У больных с синдромом Луис—Дитца или подтвержденными генетиче-

скими 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 C). Ежегодно выполняют МРТ с оценкой кровообращения, начиная с сосудов головного мозга и до сосудов таза (Класс I, уровень доказательности B).

При стандартном обследовании любого больного, 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 B):

- 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 *MYH11*);
- 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 B):

- 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 появившийся шум аортальной недостаточности (Класс I, уровень доказательности B).

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 исследованиях. При значительных размерах аневризмы возможно формирование тромба и развитие тромбоэмболических осложнений.

Клиническое значение АРХ сердца во многом зависит от их положения в камере и количества. 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 ННСТ. 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 к внезапной сердечной смерти. Диагностика синдромов и фенотипов ННСТ, выявление нарушений ритма и проводимости с обязательным применением метода суточного мониторирования ЭКГ позволяют определить факторы риска развития внезапной сердечной смерти.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ННСТ

Подходы к лечению ННСТ зависят от диагностированного синдрома и фенотипа, в целом, отличаются многогранностью.

Общие подходы к лечению ННСТ 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 ННСТ, реализация комплексного подхода к лечению пациентов с раннего возраста являются залогом успешной профилактики осложнений и предотвращения прогрессирования заболевания.

Образ жизни при ННСТ 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; высокодинамическим: 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, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, 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 (PellicciaA., FagardR. etal., 2005).

Положительное влияние на состояние здоровья при ННСТ отмечают следующие не профессиональные спортивные занятия: езда на велосипеде, лыжах, игра в теннис, бадминтон, регби, плавание. При ННСТ не рекомендуют занятия тяжелой атлетикой, борьбой, прыжки с парашютом, дайвинг, горные лыжи, футбол, хоккей, баскетбол (Рос. рек. ННСТ в кардиологии. Диагностика и лечение, 2013)

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 назначают 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 ННСТ 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 ННСТ направлена 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, 2013).

Нарушения развития соединительной ткани вследствие генетически измененного фибриллогенеза обуславливают 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, 2013; Кадурина Т.И., 2009).

Свободный лизин участвует в образовании поперечных сшивок при созревании коллагена, образующихся при участии медьсодержащего фермента лизилоксидазы. Пролин является основной аминокислотой коллагена, его концентрация в клетке и наличие кофакторов ферментов во многом определяют синтез полноценного коллагена на стадии трансляции. 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, замедляет развитие дегенеративных изменений в хрящевой ткани суставов, обладает анальгезирующим и противовоспалительным эффектом. Препарат стимулирует синтез коллагена; увеличивает экспрессию трансформирующего фактора роста β_1 в хондроцитах, обладающего анаболическим эффектом, тем самым способствует регенерации хрящевой ткани; усиливает синтез ингибитора активатора плазминогена; регулирует синтез макромолекул межклеточного вещества суставного хряща и является стимулятором синтеза макромо-

лекул гиалинового хряща; подавляет выработку индуцированных металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина) и воспалительных цитокинов (интерлейкина 1, простагландина E₂) (Кадурина Т.И. и соавт., 2009) Курс лечения пиаскледином 300 составляет 6 месяцев.

Солкосерил - депротеинизированный диализат из крови молочных телят, содержащий широкий спектр низкомолекулярных компонентов клеточной массы и сыворотки. Препарат улучшает транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, находящимся в условиях гипоксии, повышает синтез внутриклеточного АТФ и способствует увеличению доли аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования, активизирует репаративные и регенеративные процессы в тканях, стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена стенки сосудов (Кадурина Т.И. и соавт., 2009).

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 (аскорбиновая кислота) необходим для биосинтеза коллагена и проколлагена, стимулирует пролиферацию фибробластов, ингибируя коллагеназы, способствует наряду с витамином Р, содержащим бифлавоноиды, стабилизации молекулы коллагена. При ННСТ 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.

Для пациентов с ННСТ необходимым макроэлементом является магний, участвующий во многих биохимических реакциях, регулирующих синтез и катаболизм коллагена, энергетический, пластический и электролитный обмена. 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 отличаются высокой абсорбция в желудочно-кишечном тракте: цитрат и аспар-

гинат—30–37%, оротат и лактат—38–40%, пидолат—43% (Saris N.E.L.,etal., 2000). Комбинированные препараты, содержащие пидолат и лактат магния, а также пиридоксин – витамин В₆ (Магне-В₆), оротовую кислоту и магний (Магнерот), рекомендованы к применению. Витамин В₆ способствует повышению всасывания магния в кишечнике, улучшает его транспорт в клетки и процессы внутриклеточного накопления, потенцирует фармакологические эффекты магния. 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 (Кадурин Т.И. и соавт., 2010).

Минеральный обмен у пациентов с ННСТ стабилизируют, применяя препараты нормализующие концентрацию фосфора и кальция. Препараты витамина Д играют важную роль в поддержании гомеостаза кальция и костного ремоделирования. 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 ННСТ, 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, 2013; Кадурина Т.И., 2009).

Фосфаден входит в состав важнейших коферментов, участвующих в активации ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в клетках и тканях организма; является фрагментом АТФ, осуществляющей эндотермические реакции, обеспечивающие мышечную активность и синтез белка. Коэнзим Q10 (биологически активная добавка) является антиоксидантом, поставщиком электронов в дыхательной цепи, участвует в тканевом дыхании, поддерживает транспорт кальция. Карнитин стимулирует метаболические процессы, участвуя в различных звеньях энергетического обмена, оказывает анаболическое, антигипоксическое действие, стимулирует регенерацию.

Милдронат® - структурный аналог гамма-бутиробетаина, вещества, присутствующего в каждой клетке организма человека. Милдронат является универсальным цитопротектором с механизмом действия направленным на оптимизацию процессов выработки и потребления кислорода, предотвращение повреждения клеточных мембран, возобновление внутриклеточного транспорта АТФ, индукцию биосинтеза белков, ответственных за энергообеспечение и сохранение ишемизированной ткани различных органов (сердце, головной мозг, периферические регионы). Коррекция метаболизма милдронатом у пациентов с ННСТ 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 те-

чение 510 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 ННСТ. Лечебные мероприятия обусловлены доминирующими клиническими проявлениями синдрома или 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. Бета-адреноблокаторы вызывают конкурентную блокаду β -адренорецепторов миокарда, сосудов и других органов и тканей. В результате блокады β_1 -адренорецепторов миокарда снижается сократимость миокарда и ЧСС, уменьшается возбудимость водителя ритма, замедляется скорость проведения импульса по проводящей системе сердца. Уменьшение ЧСС под влиянием β -адреноблокаторов обуславливает удлинение диастолы и время коронарной перфузии. Препараты проявляют антиоксидантные свойства, улучшают метаболизм миокарда за счет ингибирования выброса свободных жирных кислот из жировой ткани, вызванного катехоламинами. Под действием β -адреноблокаторов улучшается функция левого желудочка, уменьшается размер его полости и увеличивается фракция выброса. Важным среди эффектов препаратов является подавление прямых кардиотоксических влияний катехоламинов на миокард.

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 IIa, уровень доказательности B), 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.). 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 β_1 .

Таблица - 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 другая часть 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 ННСТ. Диагностические критерии помогут практическому врачу распознавать моногенные синдромы и мультифакториальные фенотипы, имеющие большое сходство по внешним признакам, но отличающиеся по висцеральным проявлениям и нарастанию функциональных нарушений сердечно-сосудистой и других систем организ-

ма и, вследствие того, по прогнозу жизни. Исследование фенотипа и наследственного анамнеза при первом знакомстве с пациентом, выявление висцеропатий и их соответствие или не соответствие критериям известного синдрома относятся к основным методам диагностики ННСТ. Для окончательного диагноза моногенного синдрома исследование необходимо дополнить биохимическими методами и направить пациента на медико-генетическую консультацию. Принципы лечения, предложенные в Рекомендациях, направлены на улучшение структуры соединительной ткани и купирование симптомов. В ближайшем будущем, накопленные знания по ННСТ и клинические исследования позволят сформировать доказательную базу для применения лекарственных средств в лечении наследственных нарушений строения и метаболизма соединительной ткани.

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).

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.

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.

Мультифакториальные - 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, образуемая 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 мяско.

Приложение 1

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

1. *Скрининг-тест «большого пальца»* (Steinberg I). Большой палец 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. 1 а).

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

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

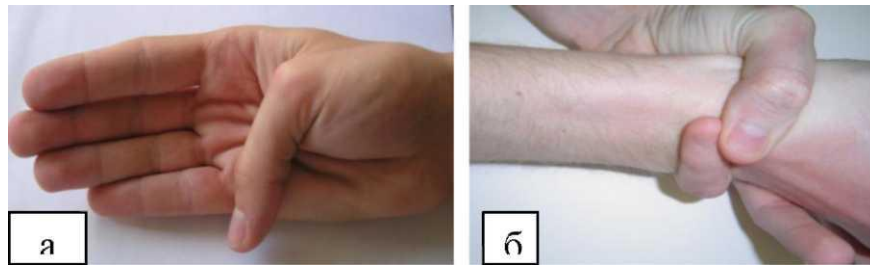


Рис. 1 а) Тест «большого пальца» и б) «тест запястья»

Метакарпальный индекс определяют как отношение длины (R) 2, 3, 4, 5-ой метакарпальных костей на рентгенограмме правой кисти к их ширине (S) в мм: $МИ = [(R_2:S_2) + (R_3:S_3) + (R_4:S_4) + (5_3:S_5)]$:

4. Нормальный индекс от 5,5 до 8,0.

Умеренно выраженной арахнодактилии соответствует показатель 8,1-8,5, выраженной - 8,6-10,5.

Высокое арковидное небо - небо с острым углом у вершины (рис. 2).



Рис. 2 - Арковидное небо

Гипертелоризм - широко расставленные глаза. Количественно оценивается по величине *межорбитального индекса (МИ)*: $МИ = \text{расстояние между орбитами (см)} \times 100 / \text{окружность головы (см)}$.

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 (рис.3).



Рис. 3 - Воронкообразная и килевидная деформация грудной клетки

Килевидная деформация грудной клетки («куриная грудь») характеризуется увеличением переднезаднего размера грудной клетки с резким выступанием грудины вперед (рис.3).

Долихостеномелия - утончение и удлинение конечностей, подтверждаемые следующими расчетными индексами:

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

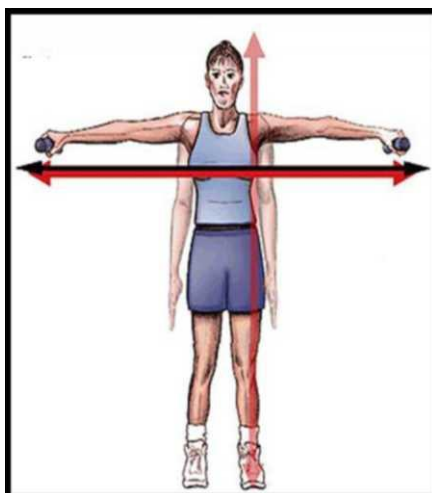


Рис. 4 - Признаки долихостеномелии - удлинения конечностей

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 определяется как расстояние между концами ногтевых фаланг третьих пальцев при отведении рук в стороны на 90° , 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. 5).

Для объективизации нарушений формы и пропорциональности лицевого черепа используется «лицевой индекс» (ЛИ): $ЛИ = \frac{\text{морфологическая высота лица (см)}}{\text{скуловая ширина (см)}} \times 100$.

Значения от 88,0 до 92,9% указывают на узкое, а менее 93% - очень узкое лицо.

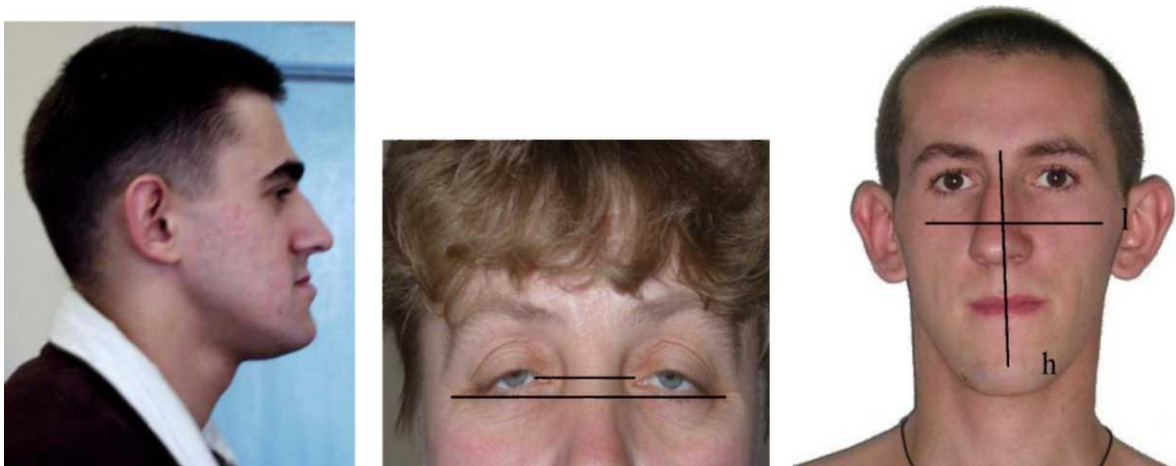


Рис. 5 - Лицевые дисморфии:
 а) ретрогнатия; б) антимонголоидный разрез глаз; в) долихоцефалия.

Дуральная эктазия (рис. 6) - растяжение твердой мозговой оболочки спинного мозга, которая вызывает узурацию пояснично-крестцового отдела позвоночного столба (менингоцеле). Диагностируется по данным МРТ или КТ.

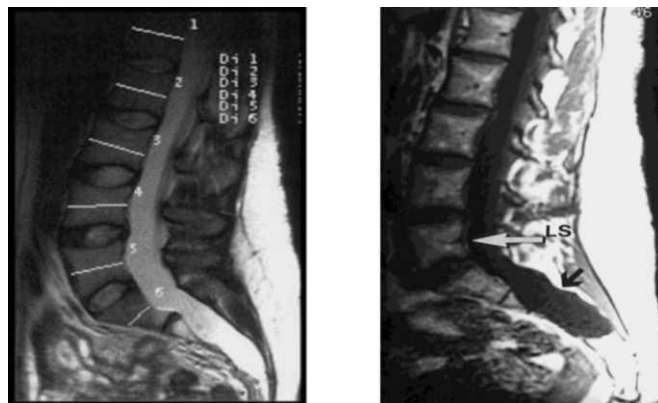


Рис. 6 - Дуральная эктазия и с менингоцеле (указана стрелкой белого цвета).

Продольное плоскостопие - уплощение продольного свода стопы (рис. 7).

Для оценки степени выраженности плоскостопия может быть рассчитан *подометрический индекс* (ПИ): $ПИ = \text{высота стопы (см)} \times 100 / \text{длина стопы (см)}$.

Оценка подометрического индекса: 31-29 - нормальный свод, 29-26 - пониженный, 25 и менее - значительное плоскостопие.

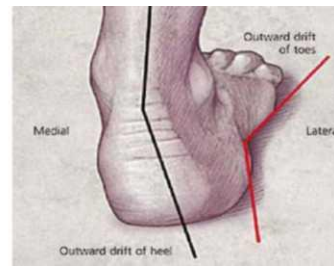


Рис. 7 - Продольное плоскостопие (а) и схематичное изображение вальгусной деформации стопы (б)

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 (рис.8).

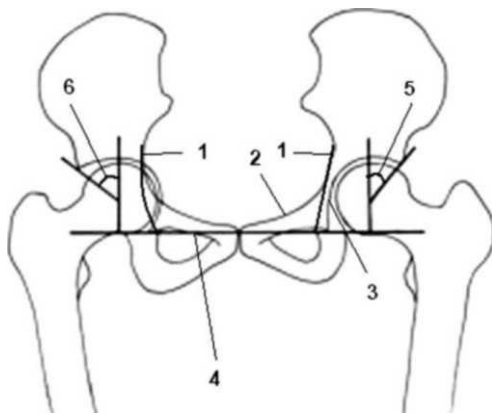


Рис. 8 - Схема рентгенологической диагностики и рентгенограмма протрузионного дефекта вертлужной впадины. (Г.М. Кавалерский и соавт., 2009) 1— подвздошно-седалищная линия (линия Кохера); 2 — подвздошно-гребенчатая линия; 3 — медиальная стенка вертлужной впадины; 4 — линия, соединяющая вершины фигур «слезы»; 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.

Ретрогнатия - смещение (сдвиг) верхней челюсти кзади при ее нормальных размерах (рис. 6а).

Гиперрастяжимость кожи - выявляют безболезненным оттягиванием кожи на > 2-3 см в области тыла кисти, на лбу, над наружными концами ключиц либо возможностью формирования кожной складки на кончике носа.

Мышечные изменения - оценивают по состоянию мышечной силы, тонуса, осанки, наличию атрофии, диастаза мышц, грыжевых выпячиваний различной локализации.

Сколиоз может быть диагностирован клинически при искривлении позвоночника во фронтальной плоскости и асимметрии межреберных промежутков слева и справа на 1,5 см и более (рис.9).



Рис. 9 - Сколиоз грудного отдела позвоночника

На рентгенограмме угол Кобба (угол между линиями, проведенными вдоль верхней границы верхнего позвонка и вдоль нижней пластины нижнего позвонка, оцениваемого участка в переднезадней проекции) должен составлять не менее 20° .

Для оценки размеров корня аорты на уровне синусов Вальсальвы используют номограммы с учетом допустимых колебаний в зависимости от величины поверхности тела (рис.1, 2). Измерение диаметра проводят из поперечного ЭхоКГ-сечения в парастернальной позиции по длинной оси.

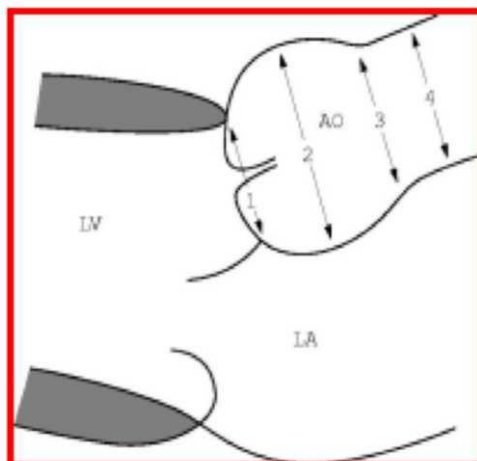


Рисунок 1 - Схема измерения корня аорты

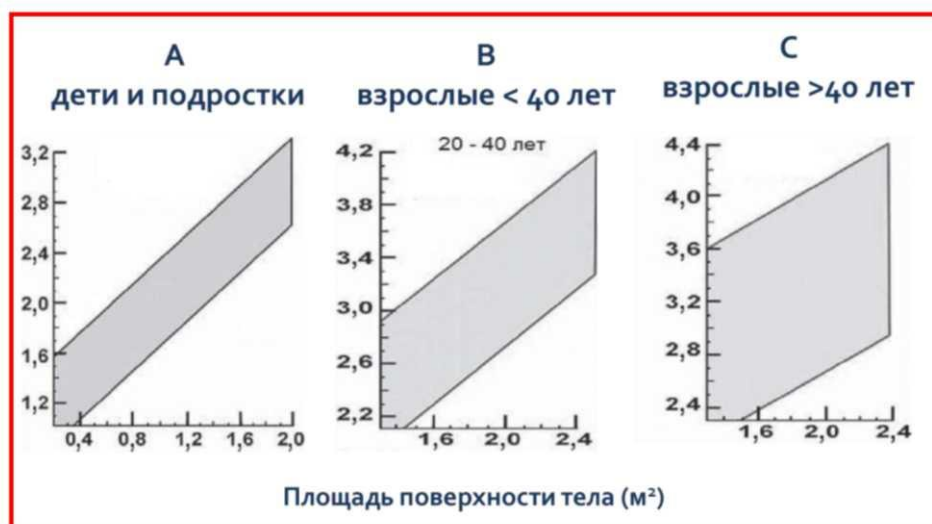


Рисунок 2- Номограммы для оценки размеров аорты на уровне синусов Вальсальвы

Пролапс митрального клапана - согласно рекомендациям АНА/АСС (Bonow R. O. et al., 2008г.). ПМК диагностируют в случае прогибания створки митрального клапана > 2 мм. Высокая частота ПМК в популяции (до 98%) в Республике Беларусь, России при подобной количественной оценке послу-

жила основанием для повышения порога пролабирования. Оценка ПМК, начиная с прогибания створки митрального клапана 3 мм, принята в Республике Беларусь и, по мнению Земцовского Э.В. и Малева Э.Г., 2014 г., в этом случае частота соответствует представленной в зарубежных источниках.

Контактные данные:

Трисветова Евгения Леонидовна - д.м.н., профессор, 2-я кафедра внутренних болезней БГМУ.

Мобильный телефон: 8029-6-797-691.

e-mail: trisvet-47@mail.ru.