

© А. В. Клеменов, 2016
УДК 616-007-053.1
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11078>
ISSN – 2073-8137

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ И ДИСКУССИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

А. В. Клеменов

Городская клиническая больница № 30, Нижний Новгород, Россия

HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS: UNRESOLVED QUESTIONS AND CONTROVERSIAL ISSUES

Klemenov A. V.

City Clinical Hospital № 30, Nizhny Novgorod, Russia

Наследственные нарушения соединительной ткани – генетически и клинически разнородная группа врожденных мезенхимальных расстройств. Приведены современные представления о наследственных нарушениях соединительной ткани, отражены дискуссионные вопросы диагностики и трактовки клинического значения отдельных моногенных синдромов (синдромы Марфана и Элерса – Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов) и неклассифицируемых диспластических фенотипов (марфаноидная внешность, доброкачественная гипермобильность суставов).

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, пролапс митрального клапана, гипермобильность суставов

Hereditary connective tissue disorders are a genetically and clinically heterogeneous group of congenital mesenchymal abnormalities. The review represents the current concepts of hereditary connective tissue disorders, reflects the debating aspects of diagnosis and interpretation of clinical significance of some monogenic syndromes (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, MASS-phenotype, primary mitral valve prolapse, joint hypermobility syndrome) and unclassifiable dysplastic phenotypes (marfanoid appearance, benign joint hypermobility).

Key words: hereditary connective tissue disorders, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, mitral valve prolapse, joint hypermobility

В России за два последних десятилетия резко повысился интерес к проблеме наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), актуальность которых связана с распространенностью в популяции, обширным диапазоном клинических проявлений, модифицирующим влиянием на течение коморбидной патологии. До недавних пор медицинская общественность была мало знакома с этой проблемой. Ситуация изменилась, когда в 2009 году комитет экспертов ВНОК во главе с профессором Э. В. Земцовским разработал первые Национальные рекомендации по ННСТ. В 2012 году они были доработаны с акцентом на кардиологические проблемы [9], а в 2015 проект аналогичных рекомендаций был представлен группой экспертов-педиатров [10]. Рекомендации систематизировали многообразие и унифицировали номенклатуру этой патологии, позволили существенно сблизить отечественные подходы к ее диагностике с международной практикой. Вместе с тем многие вопросы, касающиеся диагностики и клинического значения ННСТ, остаются спорными и требуют серьезной научной проработки; эти вопросы затронуты в настоящем литературном обзоре.

Общепризнано подразделение ННСТ на дифференцированные, имеющие согласованные рекомендации по диагностике, моногенные синдромы и недифференцированные формы с полигенными механизмами развития (т. н. диспластические фенотипы). К первым относятся синдром Марфана, MASS-синдром, синдром Элерса – Данло, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов. Клиническое многообразие вторых может быть сведено к MASS-подобному фенотипу, марфаноидной внешности, элерсоподобному фенотипу, доброкачественной гипермобильности суставов, неклассифицируемому фенотипу [9].

Синдром Марфана – аутосомно-доминантная патология, обусловленная мутациями (числом более тысячи) гена фибриллина-1 (FBN1). Несмотря на несомненные успехи консервативной терапии с применением β-адреноблокаторов и сартанов [41], а также хирургических методов лечения [29], синдром Марфана продолжает представлять серьезную проблему из-за риска расслоения/разрыва аорты, угрожающего, по крайней мере, каждому десятому больному по достижении 40-летнего рубежа [19]. Установление патогенетической роли трансформирующего ростового фактора (TGF-β) дало возмож-

ность разобраться в генезе ведущих клинических проявлений синдрома Марфана и наметить новые направления его терапии с использованием антагонистов TGF- β [13, 15, 46].

Современная диагностика синдрома Марфана основывается на Гентских критериях (Ghent nosology, 1996, 2010 гг.); в их последней версии упразднено деление на большие и малые признаки, ряд малых признаков исключен. Вместе с тем выделено два наиболее специфичных критерия – дилатация или расслоение аорты и эктопия хрусталика, предложена балльная оценка других признаков для расчета степени системного вовлечения соединительной ткани (значимым для диагностики признан порог в 7 баллов). Достоинства и ограничения пересмотренной версии Гентских критериев продолжают дискутироваться. Оба варианта критериев дали сходную частоту выявления патологии у лиц с доказанной мутацией FBN1 (90 % по критериям 1996 г. против 92 % по критериям 2010 г.) [15]. Тем не менее применение пересмотренных критериев в 9 % случаев приводило к гиподиагностике из-за меньшего диагностического веса дуральной эктазии и недооценки увеличения диаметра аорты у пациентов с высоким показателем площади поверхности тела [38].

MASS-синдром (марфаноподобный синдром) – акроним, означающий раннюю близорукость/пролапс митрального клапана (Myopia/Mitral valve prolapse), дилатацию аорты (Aortic dilatation), изменения кожи (Skin) и костей скелета (Skeleton). MASS-синдром можно диагностировать при пограничном и (!) не прогрессирующем расширении корня аорты, наличии хотя бы одного скелетного проявления, особенно деформации грудной клетки [45], и признаков системного вовлечения соединительной ткани на 5 и более баллов. Поскольку MASS-синдром, как и синдром Марфана, может быть вызван гетерозиготными мутациями гена FBN1 [47], его нелегко (если вообще возможно) отличить от синдрома Марфана с неполным набором признаков. Так как расширение аорты может развиваться и прогрессировать с возрастом [23], целесообразность динамического наблюдения за пациентами с MASS-синдромом становится очевидной.

Марфаноидная внешность характеризуется исключительно признаками вовлечения костной системы (не менее четырех признаков [6]) при отсутствии висцеропатий. Допускаются менее выраженные скелетные изменения, чем те, что необходимы для констатации синдрома Марфана, но наличие долихостеномелии и арахнодактилии считается облигатным [9]. Представления о безобидном характере марфаноидной внешности, возможно, будут пересмотрены в свете недавних данных. Оказалось, что юноши с марфаноидной внешностью достоверно отличаются от сверстников повышенной активностью симпатно-адреналовой системы и более значительными (хотя и не выходящими за пределы нормы) параметрами ширины аорты, толщины стенок и массы миокарда левого желудочка [4]. Представляют интерес и сведения о марфаноидной внешности как предикторе мерцательной аритмии и склеро-дегенеративных поражений аортального клапана [3, 11].

Синдром Элерса – Данло – гетерогенная группа коллагенопатий с различными типами наследования и общими клиническими проявлениями в виде гипермобильности суставов и повышенной эластичности кожи. В основе этих изменений лежат мутации

генов коллагенов, протеогликанов и тенасцина-X или ферментов, ответственных за биосинтез коллагена. Средняя продолжительность жизни пациентов с синдромом Элерса – Данло существенно отличается от популяционной, чего нельзя сказать о качестве их жизни, ограниченном нарушением функции суставов, скелетно-мышечными болями, повышенной утомляемостью [16, 25]. В публикациях последнего времени уделяется внимание и разнообразным неврологическим проявлениям (головная боль, цервикалгия, парестезии), объективным дисфункцией шейного отдела позвоночника, нестабильностью височно-нижнечелюстного сустава, разнообразными сосудистыми изменениями [16, 25, 37].

Диагностика синдрома Элерса – Данло базируется на Вильфраншских критериях (Villefranche nosology, 1997 г.). Вместо ранее признаваемых десяти типов болезни сейчас выделены шесть: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия и дерматоспараксис; для каждого из них установлены большие и малые диагностические критерии [9]. Тем не менее сообщения о новых генетических и клинических вариантах синдрома продолжают появляться, побуждая к дискуссии о необходимости уточнения Вильфраншских критериев [22, 31], которые к тому же критикуются за недостаточную специфичность и игнорирование гистологических и биомеханических признаков [20]. Наиболее типичным признан классический тип синдрома Элерса – Данло, на его долю приходится до 90 % больных; приблизительно у 50 % из них идентифицируется мутация в гене COL5A1 или COL5A2 [34, 35].

Пролапс митрального клапана (ПМК) диагностируется при систолическом смещении створок митрального клапана в полость левого предсердия. Маркером **первичного ПМК** и доказательством его принадлежности к ННСТ выступает миксоматоз клапанных створок («Barlow's disease»), отражающий дезорганизацию коллагеновых волокон и накопление в их спонгиозном слое протеогликанов [12]. Идентифицирован ген филамина А (FLNA), мутации которого приводят к миксоматозной дегенерации [44], а представления о влиянии TGF- β на прогрессирование этого процесса [12, 33] вселяют надежду на появление новых возможностей предупреждения митральной регургитации.

Кроме первичного ПМК, выделяют вторичный, или синдромный, ПМК, сопутствующий синдромам Марфана и Элерса – Данло (соответственно в 75 и 6 % случаев [21]), а также диффузным или очаговым поражениям миокарда. Самыми однозначными представляются случаи пограничного (менее 2 мм) пролабирования неизмененных створок в отсутствии значимой митральной регургитации, которые могут выступать малой аномалией развития сердца, переходящим возрастозависимым феноменом (вариантом нормы) или со временем трансформироваться в первичный ПМК [5].

Первичный ПМК считается самым распространенным вариантом классифицируемых ННСТ. Частота его выявления существенно зависит от заданного порога глубины пролабирования, толщины створок, а также возраста обследуемых. По данным Framingham Heart Study, распространенность «классического» ПМК (с утолщением створок в 5 мм и более, что считается признаком ее миксоматозной дегенерации) составила 1,3 %, неклассическо-

го 1,1 % (в целом 2,4 %) [24]. Сходные результаты были получены и на материале российской популяции [5]. Прежние сведения о более существенной распространенности ПМК являлись следствием его гипердиагностики на заре внедрения в клиническую практику эхокардиографии и отсутствия общепринятых критериев диагноза [21, 48]. Игнорирование трехмерной (седловидной) формы кольца митрального клапана также может выступать причиной ложноположительных заключений, избежать которые позволяет обязательная ультразвуковая оценка из парастернальной продольной позиции [21].

К настоящему времени разработаны четкие диагностические критерии ПМК, выделены варианты патологии, ассоциированные с высоким риском и неблагоприятным прогнозом [14, 36]. Вероятность гемодинамических расстройств достоверно возрастает при высокой степени митральной регургитации и толщине створки более 5 мм.

Вместе с тем причиной неблагоприятных последствий и осложнений первичного ПМК выступает не только клапанный механизм. Как было недавно показано, нарушения общей гемодинамики при данной патологии происходят не только посредством митральной недостаточности, но и через дефекты структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса миокарда, которые могут служить причиной диастолической дисфункции, снижения сократимости миокарда и развития вторичной кардиомиопатии [8]. Показательно, что зафиксированное при первичном ПМК ухудшение диастолической деформации миокарда оказалось ассоциировано с профибротическим эффектом TGF- β [8].

В основе **синдрома гипермобильности суставов** лежат мутации генов, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенаascin-X, приводящие к слабости суставных связей. Для констатации гипермобильности суставов используется девятибалльная шкала P. Beighton, сравнение с ранее предложенными шкалами (Carter and Wilkinson, Rotès-Quèrol) продемонстрировало ее валидность [39], что тем не менее не ограждает ее от различных модификаций. В числе претензий, предъявляемых к шкале Beighton, учет небольшого числа суставов [1] и недостаточная чувствительность у детей [10]. Основной клинической проблемой, связанной с гипермобильностью суставов, выступает хронический болевой синдром [28], нередко провоцирующий депрессию и тревогу [44].

Вопрос о последствиях суставной гипермобильности продолжает оставаться одним из наиболее спорных. Результаты исследований, демонстрирующих, что дегенеративно-дистрофические изменения отмечаются у пациентов с синдромом гипермобильности суставов чаще и появляются раньше, чем

в общей популяции, дают основание рассматривать врожденную слабость суставного аппарата фактором риска остеоартроза [7, 26]. Обсуждаются два патогенетических фактора, predisposing к трансформации суставной гипермобильности в остеоартроз: первично патологическая структура самого хряща и биомеханика нестабильности сустава, ведущая к ускоренному износу его структур [2]. Вместе с тем нельзя не отметить произвольную трактовку результатов некоторых исследований, когда остеоартроз фактически отождествляется с нарушением функции сустава [17, 42] или изолированными рентгенологическими изменениями в суставах, не относящимися к типичным для данной патологии [30].

В иных наблюдениях связь синдрома гипермобильности суставов с остеоартрозом подтверждения не нашла [18, 40]. Высказывается предположение о том, что вынужденное снижение физической активности и изменение стереотипа движений, обнаруженное у этой категории пациентов [2], могут обладать протективным эффектом.

Выявление избыточного диапазона движений в суставах без клинической симптоматики дает основание констатировать **доброкачественную гипермобильность суставов**. Доброкачественная гипермобильность суставов оказалась наиболее частым диспластическим фенотипом, однако поскольку разброс показателей ее распространенности по данным авторов оказался чересчур велик (от 4–13 % до 44–50 %), обсуждается необходимость ужесточения диагностических критериев [6, 27]. Снижение проприоцепции от нижних конечностей, установленное у пациентов с доброкачественной гипермобильностью суставов [43], может служить предпосылкой возможных патологических изменений суставов в будущем и поставить под сомнение тезис о «доброкачественности» данного диспластического фенотипа.

Таким образом, ННСТ представляют собой большую и неоднородную по симптоматике и прогнозу группу патологических состояний, границы между которыми не всегда четко обозначены. Сложившаяся к настоящему времени классификация ННСТ может показаться чересчур сложной, но она, безусловно, оправдана, поскольку призвана обеспечить практикующих врачей и ученых единой терминологией, идеологией понимания и методологией диагностики врожденных нарушений соединительной ткани. В ходе дальнейших исследований предстоит уточнить клиническое значение и молекулярно-генетическую природу отдельных диспластических фенотипов, под маской которых может скрываться ряд нераспознанных моногенных ННСТ.

Литература

1. Викторова, И. А. Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике / И. А. Викторова, Д. С. Киселева, Н. В. Коншу // Российские медицинские вести. – 2010. – № 3. – С. 76–83.
2. Викторова, И. А. Синдром гипермобильности суставов: клиническое значение, прогноз, взаимосвязь с риском возникновения остеоартроза / И. А. Викторова, Н. В. Коншу, А. В. Румянцев // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 2 (22). – С. 3–7.
3. Давтян, К. У. Роль наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения / К. У. Давтян, М. Ю. Лобанов // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 2 (Прил. 2). – С. 5–10.
4. Земцовский, Э. В. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью / Э. В. Земцовский, С. В. Реева, Е. В. Тимофеев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 47–52.
5. Земцовский, Э. В. Пролапс митрального клапана: современный взгляд на проблему / Э. В. Земцовский,

- Э. Г. Малев // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С. 25–30.
6. Земцовский, Э. В. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, С. В. Реева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 38–44.
7. Киселева, Д. С. Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: клинико-генеалогический анализ, риск возникновения и тяжесть течения / Д. С. Киселева, Н. В. Коншу, И. А. Викторова // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 34–38.
8. Малев, Э. Г. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана / Э. Г. Малев, А. Р. Пшепий, Л. В. Васина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (100). – С. 12–19.
9. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1 (Прил. 1). – С. 1–32.
10. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения (Проект российских рекомендаций) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 5–35.
11. Парфенова, Н. Н. Роль наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана / Н. Н. Парфенова, С. И. Хасанова, Л. Б. Митрофанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1 (99). – С. 50–53.
12. Aupperle, H. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans / H. Aupperle, S. J. Disatian // Vet. Cardiol. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 59–71. doi: 10.1016/j.jvc.2012.01.005.
13. Benke, K. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome / K. Benke, B. Ágg, B. Szilveszter [et al.] // Cardiol. J. – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 227–234. doi: 10.5603/CJ.2013.0066.
14. Boudoulas, K. D. Floppy Mitral Valve (FMV)/Mitral Valve Prolapse (MVP) and the FMV/MVP Syndrome: Pathophysiologic Mechanisms and Pathogenesis of Symptoms / K. D. Boudoulas, H. Boudoulas // Cardiology. – 2013. – Vol. 126, № 2. – P. 69–80. doi: 10.1159/000351094.
15. Cannaerts, E. TGF- β signalopathies as a paradigm for translational medicine / E. Cannaerts, G. van de Beek, A. Verstraeten [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2015. – Vol. 58, № 12. – P. 695–703. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.10.010.
16. Castori, M. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review / M. Castori, N. C. Voermans // Iran. J. Neurol. – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 190–208.
17. Celletti, C. Evaluation of lower limb disability in joint hypermobility syndrome / C. Celletti, M. Castori, P. Grammatico, F. Camerota // Rheumatol. Int. – 2012. – Vol. 32, № 8. – P. 2577–2581. doi: 10.1007/s00296-011-2044-2.
18. Chen, H. C. Inverse association of general joint hypermobility with hand and knee osteoarthritis and serum cartilage oligomeric matrix protein levels / H. C. Chen, S. H. Shah, Y. J. Li [et al.] // Arthritis. Rheum. – 2008. – Vol. 58, № 12. – P. 3854–3864. doi: 10.1002/art.24319.
19. Chiu, H. H. Epidemiological profile of marfan syndrome in a general population: a national database study / H. H. Chiu, M. H. Wu, H. C. Chen [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 34–42. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.022.
20. Colombi, M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders / M. Colombi, C. Dordoni, N. Chiarelli, M. Ritelli // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2015. – Vol. 169C, № 11. – P. 6–22. doi: 10.1002/ajmg.c.31429.
21. Delling, F. N. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis / F. N. Delling, R. S. Vasan // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 21. – P. 2158–2170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702.
22. De Paepe, A. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces / A. De Paepe, F. Malfait // Clin. Genet. – 2012. – Vol. 82, № 1. – P. 1–11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
23. Faivre, L. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands / L. Faivre, G. Colod-Beroud, A. Child [et al.] // J. Med. Genet. – 2008. – Vol. 45, № 6. – P. 384–390. doi: 10.1136/jmg.2007.056382.
24. Freed, L. A. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse / L. A. Freed, D. Levy, R. A. Levine [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 1. – P. 1–7. doi: 10.1056/NEJM199907013410101.
25. Ghibellini, G. Neurodevelopmental attributes of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: Update and perspectives / G. Ghibellini, F. Brancati, M. Castori // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2015. – Vol. 169C, № 1. – P. 107–116. doi: 10.1002/ajmg.c.31424.
26. Golightly, Y. M. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project / Y. M. Golightly, A. E. Nelson // Osteoarthritis and Cartilage. – 2012. – Vol. 20. – P. 182. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.280.
27. Grahame, R. The need to take a fresh look at criteria for hypermobility / R. Grahame // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 664–665.
28. Grahame, R. Joint hypermobility syndrome pain / R. Grahame // Curr. Pain Headache Rep. – 2009. – Vol. 13, № 6. – P. 427–433. doi: 10.1007/s11916-009-0070-5.
29. Hu, R. Surgical reconstruction of aortic root in Marfan syndrome patients: a systematic review / R. Hu, Z. Wang, X. Hu [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 473–483.
30. Jónsson, H. High hand joint mobility is associated with radiological CMC1 osteoarthritis: the AGES-Reykjavik study / H. Jónsson, G. J. Eliasson, A. Jónsson et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 592–595. doi: 10.1016/j.joca.2008.10.002.
31. Kosho, T. CHST14/ D4ST1 deficiency: A new form of Ehlers-Danlos syndrome / T. Kosho // Pediatr. Int. – 2015. – № 8. doi: 10.1111/ped.12878.
32. LaHaye, S. Genetics of Valvular Heart Disease / S. LaHaye, J. Lincoln, V. Garg // Curr. Cardiol. Rep. – 2014. – Vol. 16, № 6. – P. 487. doi: 10.1007/s11886-014-0487-2.
33. Levine, R. A. Mitral valve disease-morphology and mechanisms / R. A. Levine, A. A. Hagège, D. P. Judge [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 689–710. doi: 10.1038/nrcardio.2015.161.
34. Malfait, F. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type / F. Malfait, R. J. Wenstrup, A. De Paepe // Genet. Med. – 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 597–605. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181eed412.
35. Morais, P. Classic Ehlers-Danlos syndrome: case report and brief review of literature / P. Morais, O. Ferreira, S. Magina [et al.] // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2013. – Vol. 21, № 2. – P. 118–122.
36. Naji, P. Predictors of long-term outcomes in patients with significant myxomatous mitral regurgitation undergoing exercise echocardiography / P. Naji, B. P. Griffin, F. Asfahan [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 12. – P. 1310–1319. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005287.
37. Neilson, D. Joint hypermobility and headache: understanding the glue that binds the two together--part 1 / D. Neilson, V. T. Martin // Headache. – 2014. – Vol. 54, № 8. – P. 1393–1402. doi: 10.1111/head.12418.
38. Radonic, T. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome / T. Radonic, P. de Witte, M. Groenink [et al.] // Clin. Genet. – 2011. – Vol. 80, № 4. – P. 346–353. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01646.x.

39. Remvig, L. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature / L. Remvig, D. V. Jensen, R. C. Ward // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 798–803.
40. Remvig, L. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature / L. Remvig, D. V. Jensen, R. C. Ward // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 804–809.
41. Sandor, G. G. A randomized, double blind pilot study to assess the effects of losartan vs. atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndromes / G. G. Sandor, M. H. Alghamdi, L. A. Raffin [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 179. – P. 470–475. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.082.
42. Simonsen, E. B. Gait analysis of adults with generalised joint hypermobility / E. B. Simonsen, H. Tegner, T. Alkjær [et al.] // *Clin. Biomech.* (Bristol, Avon). – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 573–577. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2012.01.008.
43. Smith, T. O. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis / T. O. Smith, E. Jerman, V. Easton [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2013. – Vol. 33, № 11. – P. 2709–2716. doi: 10.1007/s00296-013-2790-4.
44. Smith, T. O. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis / T. O. Smith, V. Easton, H. Bacon // *Rheumatology* (Oxford). – 2014. – Vol. 53, № 1. – P. 114–122. doi: 10.1093/rheumatology/ket317.
45. Tocchioni, F. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association / F. Tocchioni, M. Ghionzoli, G. Pepe, A. J. Messineo // *Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 508–513. doi: 10.1089/lap.2012.0009.
46. Wheeler, J.B. Connective tissue disorders and cardiovascular complications: the indomitable role of transforming growth factor-beta signaling / J. B. Wheeler, J. S. Ikonomidis, J. A. Jones // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 802. – P. 107–127. doi: 10.1007/978-94-007-7893-1_8.
47. Wilson, B.T. Juvenile idiopathic arthritis, mitral valve prolapse and a familial variant involving the integrin-binding fragment of FBN1 / B. T. Wilson, S. A. Jensen, C. P. McAnulty [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2013. – Vol. 161A, № 8. – P. 2047–2051. doi: 10.1002/ajmg.a.36011.
48. Zuppiroli, A. «Natural histories» of mitral valve prolapse. Influence of patient selection on cardiovascular event rates / A. Zuppiroli, F. Mori, S. Favilli [et al.] // *Ital. Heart J.* – 2001. – Vol. 2, № 2. – P. 107–114.

References

1. Viktorova I. A., Kiseleva D. S., Konshu N. V. *Rossyskiye meditsinskiye vesti.* – *Russian medical news.* 2010;3:76-83.
2. Viktorova I. A., Konshu N. V., Rummyantsev A. V. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* – *Arhiv Internal Medicine.* 2015;2(22):3-7.
3. Davtyan K. U., Lobanov M. Yu. *Arterialnaya gipertenziya.* – *Arterial hypertension.* 2008;14(2,Pril.2):5-10.
4. Zemtsovsky E. V., Reyeva S. V., Timofeyev Ye. V. *Vestnik aritmologii.* – *Bulletin arrhythmology.* 2010;59:47-52.
5. Zemtsovsky E. V., Malev E. G. *Byulleten federalnogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova.* – *Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology. VA Almazov.* 2011;5:25-30.
6. Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Reyeva S. V. *Rossysky kardiologicheskyy zhurnal.* – *Russian Journal of Cardiology.* 2013;4(102):38-44.
7. Kiseleva D. S., Konshu N. V., Viktorova I. A. *Lechashchy vrach.* – *Therapist.* 2014;4:34-38.
8. Malev E. G., Pshepy A. R., Vasina L. V. *Rossysky kardiologicheskyy zhurnal.* – *Russian Journal of Cardiology.* 2013;2(100):12-19.
9. Nasledstvennyye narusheniya soyedinitelnoy tkani v kardiologii. Diagnostika i lecheniye. Rossyskiye rekomendatsii (I peresmotr). *Rossysky kardiologicheskyy zhurnal.* – *Russian Journal of Cardiology.* 2013;1(Pril. 1):1-32.
10. Nasledstvennyye i mnogofaktornyye narusheniya soyedinitelnoy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya (Proyekt rossyskikh rekomendatsiy). *Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2015;10(1):5-35.
11. Parfenova N. N., Khasanova C. I., Mitrofanova L. B. *Rossysky kardiologicheskyy zhurnal.* – *Russian Journal of Cardiology.* 2013;1(99):50-53.
12. Aupperle H., Disatian S. J. *Vet. Cardiol.* 2012;14(1):59-71. doi: 10.1016/j.jvc.2012.01.005.
13. Benke, K., ÁggB., Szilveszter B. *Cardiol. J.* 2013;20(3):227-234. doi: 10.5603/CJ.2013.0066.
14. Boudoulas K. D., Boudoulas H. *Cardiology.* 2013;126(2):69-80. doi: 10.1159/000351094.
15. Cannaearts E., van de Beek G., Verstraeten A. *Eur. J. Med. Genet.* 2015;58(12):695-703. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.10.010.
16. Castori M., Voermans N. C. *Iran. J. Neurol.* 2014;13(4):190-208.
17. Celletti C., Castori M., Grammatico P., Camerota F. *Rheumatol. Int.* 2012;32(8):2577-2581. doi: 10.1007/s00296-011-2044-2.
18. Chen H. C., Shah S. H., Li Y. J. *Arthritis. Rheum.* 2008;58:12:3854-3864. doi: 10.1002/art.24319.
19. Chiu H. H., Wu M. H., Chen H. C. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(1):34-42. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.022.
20. Colombi M., Dordoni C., Chiarelli N., Ritelli M. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2015;169C(11):6-22. doi: 10.1002/ajmg.c.31429.
21. Dellling F. N., Vasan R. S. *Circulation.* 2014;129(21):2158-2170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702.
22. De Paepe A., Malfait F. *Clin. Genet.* 2012; 82(1):1-11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
23. Faivre L., Collod-Beroud G., Child A. *J. Med. Genet.* 2008;45(6):384-390. doi: 10.1136/jmg.2007.056382.
24. Freed L. A., Levy D., Levine R. A. *N. Engl. J. Med.* 1999;341(1):1-7. doi: 10.1056/NEJM199907013410101.
25. Ghibellini G., Brancati F., Castori M. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2015;169C(1):107-116. doi: 10.1002/ajmg.c.31424.
26. Golightly Y. M., Nelson A. E. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2012;20:182. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.280.
27. Grahame R. *J. Rheumatol.* 2007;34(4):664-665.
28. Grahame R. *Curr. Pain Headache Rep.* 2009;13(6):427-433. doi: 10.1007/s11916-009-0070-5.
29. Hu R., Wang Z., Hu X. *J. Heart Valve Dis.* 2014;23(4):473-483.
30. Jónsson H., Eliasson G.J., Jónsson A. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(5):592-595. doi: 10.1016/j.joca.2008.10.002.
31. Kosho T. *Pediatr. Int.* 2015;8. doi: 10.1111/ped.12878.
32. LaHaye S., Lincoln J., Garg V. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014;16(6):487. doi: 10.1007/s11886-014-0487-2.
33. Levine R. A., Hagège A. A., Judge D. P. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12(12):689-710. doi: 10.1038/nrcardio.2015.161.
34. Malfait F., Wenstrup R. J., De Paepe A. *Genet. Med.* 2010;12(10):597-605. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181eed412.
35. Morais P., Ferreira O., Magina S. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2013;21(2):118-122.
36. Naji P., Griffin B. P., Asfahan F. *Circulation.* 2014;129(12):1310-1319. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005287.
37. Neilson D., Martin V. T. *Headache.* 2014;54(8):1393-1402. doi: 10.1111/head.12418.

38. Radonic T., de Witte P., Groenink M. *Clin. Genet.* 2011;80(4):346-353. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01646.x.
39. Remvig L., Jensen D. V., Ward R. C. *J. Rheumatol.* 2007;34(4):798-803.
40. Remvig L., Jensen D. V., Ward R. C. *J. Rheumatol.* 2007;34(4):804-809.
41. Sandor G. G., Alghamdi M. H., Raffin L. A. *Int. J. Cardiol.* 2015;179:470-475. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.082.
42. Simonsen E. B., Tegner H., Alkjær T. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2012;27(6):573-577. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2012.01.008.
43. Smith T. O., Jerman E., Easton V. *Rheumatol. Int.* 2013;33(11):2709-2716. doi: 10.1007/s00296-013-2790-4.
44. Smith T. O., Easton V., Bacon H. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):114-122. doi: 10.1093/rheumatology/ket317.
45. Tocchioni F., Ghionzoli M., Pepe G., Messineo A. J. *Laparosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2012;22(5):508-513. doi: 10.1089/lap.2012.0009.
46. Wheeler J. B., Ikonomidis J. S., Jones J. A. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;802:107-127. doi: 10.1007/978-94-007-7893-1_8.
47. Wilson B. T., Jensen S. A., McAnulty C. P. *Am. J. Med. Genet. A*. 2013;161A(8):2047-2051. doi: 10.1002/ajmg.a.36011.
48. Zuppiroli A., Mori F., Favilli S. *Ital. Heart J.* 2001;2(2):107-114.

Сведения об авторе:

Клеменов Алексей Викторович, доктор медицинских наук, доцент, консультант городской клинической больницы № 30; тел.: 89103899611; e-mail: klemenov_av@list.ru

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.12-007+618.3/.5-06-08-035

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11079>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Г. И. Нечаева, И. В. Друк, Е. Н. Логинова, Т. Ю. Смольнова, М. И. Шупина, И. А. Викторова, А. А. Семенкин, Е. В. Семенова

Омский государственный медицинский университет, Россия

MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME

Nechaeva G. I., Druk I. V., Loginova E. N., Smolnova T. Yu., Shupina M. I., Viktorova I. A., Semenkin A. A., Semenova E. V.

Omsk State Medical University, Russia

Приведены современные представления по ведению беременности и родов при одном из вариантов дифференцированной дисплазии соединительной ткани – синдроме Марфана.

Ключевые слова: синдром Марфана, беременность, роды

The review presents modern views on the management of pregnancy and childbirth with one variant of differentiated connective tissue dysplasia – Marfan syndrome.

Key words: Marfan syndrome, pregnancy, childbirth

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной осложнений течения беременности во всем мире, и определенный вклад в это вносят наследственные аортопатии, наиболее полно описанные при известных дифференцированных, синдромных формах дисплазии соединительной ткани – синдроме Марфана, Элерса – Данло и др. [1–8, 11, 14, 15, 17, 19, 21, 23]. Синдром Марфана – аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных патологий соединительной ткани (частота встречаемо-

сти – 1:10 000), ассоциированное с мутациями гена *FBN1*, кодирующего синтез фибриллина-1 [1, 3, 7, 9, 14]. Поражения аорты при синдроме Марфана связаны со значительным риском неблагоприятных исходов для матери и плода во время беременности и родов из-за высокой вероятности развития расслоения аорты, особенно в III триместре беременности и раннем послеродовом периоде [1–8, 11, 14, 15, 17, 19, 21, 23].

Во время беременности риск развития осложнений со стороны аорты (наравне с эндокардитом,