

РЕКОМЕНДАЦИИ ВНОК ПО ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ (ДИСПЛАЗИЙ) СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (2008)

Введение

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) чрезвычайно распространены и знание основных принципов их диагностики необходимо врачам самых разных специальностей. Однако социальная значимость кардиологических аспектов этой проблемы особенно высока, что и послужило основанием для инициативы секции ВНОК «Дисплазии соединительной ткани сердца» по подготовке национальных рекомендаций. Был создан комитет экспертов и рабочая группа для подготовки проекта настоящих рекомендаций. Проект рекомендаций был разослан экспертам по вопросам ННСТ. В дальнейшем рабочая группа с учетом замечаний и предложений подготовила документ для утверждения на Российском национальном конгрессе кардиологов. Российские рекомендации по проблеме ННСТ подготовлены впервые.

1. Определение понятий и причины наследственных нарушений соединительной ткани

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

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — наследственные нарушения соединительной ткани, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогредиентным течением.

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

Порок развития — отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

В основе развития ННСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Сегодня известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенаскин), генов рецепторов ростовых факторов, в частности TGF- β (*transforming growth factor- β*), и матричных металлопротеиназ (ММП).

Повсеместное присутствие соединительной ткани делает понятным разнообразие патологии, связанной с ее дефектами, и повышенный интерес к этой проблеме специалистов, работающих в самых разных областях медицины. Многие ННСТ зарегистрированы в классификации OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Национального Центра по вопросам биотехнологической информации.

Диагностика большинства диспластических синдромов и фенотипов сопряжена с трудностями, которые возникают из-за сходства их симптомов и клинических проявлений (*overlap connective tissue disorder*). К примеру, признаки гипермобильности суставов являются общими для таких различных классифицируемых наследственных заболеваний как синдром Марфана (СМ), синдром Элерса — Данло (СЭД) и несовершенный остеогенез (Malfait F. et al., 2006). Точно так же, пролапс митраль-



ного клапана (ПМК) может встречаться при всех перечисленных наследственных синдромах, но еще чаще является самостоятельным наследственным заболеванием.

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

2. Принципы диагностики ННСТ

2.1 Общие принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

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

Клиническое обследование должно включать в себя уточнение жалоб пациента, сбор наследственного и семейного анамнеза, фенотипическое и физикальное обследование. Чрезвычайно важной частью комплексного обследования пациента является обследование семьи, позволяющее подтвердить наследственную природу выявленной патологии.

Лабораторные исследования дают важную информацию для оценки метаболизма соединительной ткани. Наиболее доступной для практического применения является биохимическая оценка уровня гидроксипролина (ГОП) в биологических жидкостях (кровь, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость и прочее) по методу Н. Stegmann (1958) в модификации П. Н. Шараева (1990).

Уровень свободного ГОП является маркером процессов деструкции коллагена, а пептидосвязанный ГОП отражает как процессы распада, так и биосинтеза коллагена. Для анализа процессов биосинтеза коллагена пользуются коэффициентом свободный / пептидосвязанный ГОП; Гликозаминогликаны (ГАГ) являются маркером процессов распада протеогликанов. Принято оценивать концентрацию протеогликанов — белков, связанных с ГАГ в биологических жидкостях (П.Н.Шараев с соавт., 1987); О метаболизме гликопротеинов судят по уровню фукозы, — маркера метаболизма гликопротеинов (Л.А.Муравьева, Е. Е. Волкова, 1989). Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что названные исследования не являются специфическими. Для диагностики отдельных наследственных синдромов необходимо использование специальных методов, таких как определение дефицита активности коллагенгидроксилазы и фибронектина при СЭД, оценка продукции коллагена культурой кожных фибробластов при НО, определение концентрации тенаскина X в сыворотке крови при ГМС и ряд других.

Среди **инструментальных методов** исследования наиболее важным является эхокардиография (ЭхоДКГ), выполнение которой обязательно при подозрении на ННСТ, поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти таких пациентов. Не менее важным является УЗИ исследование органов брюшной полости и почек, позволяющее выявить патологии внутренних органов, малые аномалии развития желчного пузыря, селезенки и почек. Лучевые методы диагностики (Rg-исследование тазобедренных суставов, КТ или МРТ позвоночника) должны входить в обязательный комплекс инструментального обследования пациентов с подозрением на синдром Марфана.

Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев мало доступны практическому врачу, поэтому знание клинических и фенотипических признаков ННСТ является особенно важными.

Определенные сочетания внешних признаков позволяют с высокой вероятностью предположить тот или иной наследственный синдром или фенотип. Следует отметить, что наименьшей диагностической чувствительностью среди внешних призна-



ков ННСТ обладают признаки гипермобильности суставов. Последние часто выявляются при самых различных диспластических синдромах и фенотипах.

Именно, исходя из результатов фенотипического, клинического и семейного обследования, необходимо направлять пациента на консультацию к специалистам, выполнять инструментальные исследования, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое или иные специальные исследования, позволяющие уточнить диагноз.

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

Все проявления ННСТ следует разделять на группы в зависимости от органов, систем и тканей, вовлеченных в диспластический процесс. Ниже приведен перечень основных внешних и висцеральных признаков ННСТ и, ассоциированных с различными формами ННСТ, изменений со стороны различных органов и систем.

2.2.1 Костные

1. Килевидная деформация грудной клетки
2. Воронкообразная деформация грудной клетки
3. Долихостеномелия диагностируется при измерении длины сегментов туловища
 1. 3.1 Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему менее 0,86
 2. 3.2 Размах рук/рост $\geq 1,05$
 3. 3.3 Отношение длина стопы: рост более 15%
 4. 3.4 Отношение длина кисти: рост более 11%
4. Арахнодактилия
 1. 4.1 Симптом запястья
 2. 4.2. Симптом большого пальца
5. Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез
6. Кифоз и кифосколиоз
7. Прямая спина
8. Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее
9. Протрузия вертлюжной впадины любой степени
10. Высокое арковидное небо
11. Нарушение роста и скученность зубов
12. Ломкость костей
13. Деформации черепа
14. Долихоцефалия
 1. гипоплазия скуловых костей
 2. ретрогнатия

2.2.2 Кожные

1. Повышенная (более 3 см) растяжимость кожи
2. Тонкая, легко ранимая кожа
3. Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос разной длины
4. Атрофические юношеские стрии (не вызванные ожирением или беременностью)
5. Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги
6. Келлоидные рубцы
7. Моллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен

2.2.3 Мышечные

1. Мышечная гипотония и/или гипотрофия
2. Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи



2.2.4 Суставные

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

2.2.5 Глазные

1. Голубые склеры
2. Подвывих хрусталика
3. Аномально плоская роговица (по данным кератометрии)
4. Увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ)
5. Миопия
6. Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз
7. Эпикантус
8. Энофтальм
9. Скошенные книзу глазные щели (антимонголоидный разрез глаз)

2.2.6 Сердечно-сосудистая система

1. Расширение восходящего отдела аорты.
2. Аортальная регургитация (вследствие бicuspidальной аорты или выраженной асимметрии трехстворчатого аортального клапана)
3. Проплапс митрального клапана
4. Другие малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), диагональные, поперечные и множественные ложные хорды (ЛХЛЖ) и аномальные трабекулы (АТЛЖ) левого желудочка.
5. Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет
6. Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет
7. Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
8. Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте
9. Варикоцеле
10. Легкое образование гематом при незначительных ударах

2.2.7 Бронхо-легочная система

1. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)
2. Трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия
3. Легочная гипертензия
4. Поликистоз легких
5. Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически
6. Спонтанный пневмоторакс

2.2.8 Органы брюшной полости, малого таза и почек

1. Птозы органов брюшной полости и почек
2. Диафрагмальная грыжа
3. Несостоятельность кардии желудка
4. Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника
5. Аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря



6. Долихосигма
7. Недостаточность баугиниевой заслонки
8. Прولاпс гениталий у женщин
9. Удвоение чашечно-лоханочной системы, поликистоз почек

Важно понимать, что практически все перечисленные внешние и висцеральные признаки могут в одном случае выступать как самостоятельный изолированный дефект соединительной ткани, а в другом, — как проявление системной наследственной патологии и плейотропного действия дефектных генов. Далеко не все признаки представленные в этом списке включены в алгоритмы диагностики известных ННСТ, однако вероятность их выявления при уже известных наследственных заболеваниях намного выше, чем вероятность их выявления в популяции.

Помимо изменений структуры и функции перечисленные органов и систем ННСТ часто сопровождаются нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной систем (Гордон И.Б. с соавт., 1984, Gazit Y et al., 2003), геморрагическими и тромботическими нарушениями в системе гемостаза (Баркаган З.С., и Суханова Г.А., 2004), нарушениями системы иммунной защиты. Есть данные о высокой частоте выявления синдромов вторичного иммунодефицита аутоиммунного и аллергического синдромов при ДСТ (Яковлев В.М. с соавт., 2005, Еремин М. В. с соавт., 2008)

2.3 Малые аномалии развития

Малые аномалии развития (МАР) — изменения строения различных органов и тканей, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. МАР, как и признаки ННСТ следует разделять на внешние и висцеральные. К внешним относятся аномалии развития кожи и костей черепа кисти и стопы (гиперпигментация и депигментация кожи, оттопыренные уши, отсутствие мочки уха, синдактилия, сандалевидная щель и др.). К висцеральным — изменения строения внутренних органов (удвоение ЧЛА почек, добавочная доля селезенки и др.) а также перечисленные выше малые аномалии сердца (МАС). Среднее количество МАР у лиц с ННСТ достоверно выше, чем в популяции, что лишь подтверждает их диагностическую роль в распознавании ННСТ.

МАР обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, часть из них поддается обратному развитию (открытое овальное окно-ООО), увеличенный евстахиев клапан и др.) Другие сохраняются в течение жизни, однако с возрастом могут приобретать самостоятельное клиническое значение, способствуя развитию патологии или становясь фактором риска кардиальной патологии (парадоксальные эмболии при ООО (Онищенко Е.Ф., 2006), стеноз аорты при асимметрии трехстворчатого аортального клапана (Земцовский Э.В. с соавт., 2006), тромбозэмболические осложнения при АМПП (Mattioli A.V. et al., 2001).

На основе фенотипического обследования, результатов обследования семьи, анализа внешних и висцеральных признаков врач должен заподозрить то или иное ННСТ. Сказанное делает необходимым знакомство широкого круга врачей с действующими рекомендациями по диагностике наиболее распространенных моногенных ННСТ.

3. ННСТ, имеющие согласованные рекомендации по диагностике

3.1 Синдром Марфана (СМ)

Синдром Марфана — аутосомно-доминантное, мультисистемное, плейотропное ННСТ, характеризующееся высокой вариабельностью клинических проявлений. Диагностика СМ сегодня по-прежнему основана на Гентских критериях (De Paere A. et al., 1996), которые в настоящее время находятся в процессе пересмотра (Ades L; 2007). Необходимость пересмотра подходов к диагностике СМ связана с успехами молеку-



лярной генетики, позволившей изучить природу макромолекул фибриллина, и выявить три его типа. Стало известно также о возможности развития СМ и близких к нему синдромов из-за мутаций в одном из двух генов (*TGFBR1* и *TGFBR2*), которые кодируют рецепторы трансформирующего фактора роста (*transforming growth factor- β*) (Neptune E.R. et al., 2003).

В основу алгоритма диагностики СМ положено выделение больших и малых критериев, характеризующих выраженность изменений соединительной ткани в различных органах и системах. Большие критерии свидетельствуют о наличии в соответствующей системе **патологически значимых изменений**. Малые критерии, а в некоторых случаях — один большой критерий, свидетельствуют о **вовлечении** той или иной системы в патологию соединительной ткани. Перечень больших и малых критериев приведен в табл. 1.

Таблица 1

Гентские критерии диагностики синдрома Марфана (De Paere et al., 1996)

Большие признаки	Малые признаки
Костные	
Наличие 4 признаков из 8 нижеследующих: <ol style="list-style-type: none"> 1. Килевидная деформация грудной клетки 2. Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического вмешательства 3. Отношение верхнего и нижнего сегментов тела $< 0,86$ или отношение между размахом рук и ростом $\geq 1,05$ 4. Положительный тест лучезапястного сустава и большого пальца (Штейнберг) 5. Сколиоз $> 20^\circ$ или спондилолистез 6. Выпрямление локтевого сустава до 170° и менее 7. Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию 8. Протрузия вертлужной впадины любой степени (подтвержденная рентгеновским снимком) 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренная воронкообразная деформация грудной клетки • Гипермобильность суставов • Арковидное нёбо со скученностью зубов • Деформации черепа (долихоцефалия*, гипоплазия скуловых костей, энтофтальм, скошенные глазные щели, ретрогнатия)
Изменения в костно-скелетной системе соответствуют большому критерию , — патологически значимые изменения , если выявляется не менее 4 из вышеназванных 8 больших признаков.	
Костно-скелетная система вовлечена , если выявляются: Не менее 2х больших признаков, или один большой и 2 малых признака.	
Зрительная система	
Подвывих хрусталика	<ul style="list-style-type: none"> • Аномально плоская роговица (по результатам кератометрических измерений) • Удлинение передне-задней оси глазного яблока (по данным УЗИ) с миопией • Гипопластическая радужка и гипоплазия сфинктера зрачка



<i>Зрительная система вовлечена, если выявлены два малых признака</i>	
Сердечно-сосудистая система	
<ul style="list-style-type: none"> • Расширение восходящей аорты с аортальной регургитацией или без таковой и вовлечением как минимум синусов Вальсальвы; или • Расслоение восходящей аорты 	<ul style="list-style-type: none"> • Проплап митрального клапана • Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет; • Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет; • Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
<i>Сердечно-сосудистая система вовлечена, если выявлен один большой или один малый критерий</i>	
Легочная система	
<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> • Спонтанный пневмоторакс • Апикальные буллы, подтвержденные рентгенограммой грудной клетки
<i>Легочная система вовлечена, если выявляется один малый признак</i>	
Кожные покровы	
<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> • Атрофические стрии, не связанные с выраженными изменениями массы тела, беременностью или частым локальным механическим воздействием • Рецидивирующие или послеоперационные грыжи
<i>Кожа вовлечена, если выявлен один малый признак</i>	
Твердая мозговая оболочка	
Пояснично-крестцовая дуральная эктазия, выявленная при КТ или МРТ	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствуют
Отягощенная наследственность	
<ul style="list-style-type: none"> • Наличие близких родственников, которые удовлетворяют данным диагностическим критериям; • наличие мутации в FBN1, известной в качестве причины возникновения синдрома Марфана; или • наличие ДНК маркеров синдрома Марфана 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствуют
<i>Вовлечение при наличии одного большого признака</i>	

Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных наследственного анамнеза.

Для обследуемого пациента:

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

- В случае установления мутации, которая известна как вызывающая СМ у других, достаточно одного большого критерия в одной системе органов и вовлеченность второй системы органов.

Для лиц, находящихся в родственных отношениях с пациентом, у которого диагностирован синдром Марфана, достаточно наличия большого критерия в семейном



анамнезе, а также одного большого критерия в одной системе органов и вовлеченности другой системы органов.

В случае выполнения Гентских критериев диагностики СМ следует провести молекулярно-генетическое исследование для поиска мутаций генов, кодирующих фибриллин.

С позиций формальной логики в том случае, когда у обследуемого отсутствуют два больших критерия в двух системах и признаки вовлечения третьей системы, диагноз СМ не может быть поставлен. Однако, недавно проведенное международное исследование 1009 пациентов с генетически подтвержденной мутацией гена фибриллина показало, что опасность осложнений (диссекция аорты и необходимость в оперативной вмешательстве) у лиц с неполным набором Гентских критериев практически не отличается от такового в группе лиц с полным набором критериев (Faivre L. et al., 2008).

Из сказанного следует, что многие пациенты, не отвечающие Гентским критериям, требуют не меньшего внимания и медицинского наблюдения. Очевидно, что таких пациентов нельзя отнести к группе здоровых лиц и выраженные отклонения структуры и функции соединительной ткани, выявленные при обследовании у этой категории пациентов следует обозначать как **марфаноподобный фенотип (МПФ)**. Помимо СМ, авторы Гентских критериев выделяют сходные по фенотипическим проявлениям ННСТ.

Наследственные расстройства с частично совпадающими фенотипами, родственные синдрому Марфана

- Врожденная контрактурная арахнодактилия (121050)
- Семейная аневризма грудной аорты (в прошлом это состояние называлось кистозным медионекрозом Эрдхайма). (OMIM 607086)
- Семейное расслоение стенки аорты (132900)
- Семейная эктопия хрусталика (129600)
- Синдром Лоейс-Дитца, (тип 2В; LDS2B) 610380
- MASS — синдром 604308
- Синдром наследственного пролапса митрального клапана (OMIM 157700)
- Синдром Стиклера (наследственная артроофтальмопатия) (108300)
- Синдром Шпринтцена — Гольдберга (182212)
- Гомоцистинурия (OMIM 236200)
- Синдром Элерса — Данло (кифосколиотический тип) (кифосколиотический тип, OMIM 225400; гипермобильный тип, OMIM 130020)
- Синдром гипермобильности суставов (OMIM 147900).

Определенная часть перечисленных синдромов при отсутствии полного набора Гентских критериев СМ и возможности проведения молекулярно-генетических исследований неизбежно окажутся включенными в **марфаноподобный фенотип (МПФ)**. Принципы диагностики МПФ будут описаны ниже.

3.2 Синдром Элерса-Данло (СЭД)

Диагностика синдрома Элерса-Данло (СЭД) основана сегодня на Вильфраншских критериях (Beighton et al., 1998). В них вместо ранее признанных десяти выделены шесть типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены по мере возможности данными лабораторных исследований. Ниже приведены разделы классификации, наиболее распространенных типов СЭД (табл. 2).



Таблица 2

Классификация типов Элерса-Данло

Большие критерии	Малые критерии	Молекулярный дефект
Классический тип, АД, OMIM 130000		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Повышенная растяжимость кожи. 2. Широкие атрофические рубцы (проявление слабости тканей) 3. Гипермобильность суставов. 	<p>Гладкая, бархатистая кожа. Моллюскоидные псевдоопухоли. Подкожные сферические образования. Осложнения гипермобильности суставов (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие) [Beighton and Hogan, 1969]. Мышечная гипотония, задержка развития моторики. Ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах. Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность). Хирургические осложнения (послеоперационные грыжи) Генетическая предрасположенность к заболеванию.</p>	<p>Pro alpha 1(V) или Pro alpha 2(V) коллаген цепей типа V Ненормальная структура волокон коллагена по типу «цветной капусты»</p>
Гипермобильный тип, АД, OMIM 130020		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Кожные патологические проявления (гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа). <p>Генерализованная гипермобильность суставов</p>	<p>Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов. Хронические боли в суставах / конечностях Генетическая предрасположенность к заболеванию.</p>	<p>Мутации генов синтеза коллагена IIIα1, тенаскина X</p>
Сосудистый тип АД, OMIM 130050		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Тонкая, просвечивающая кожа. 2. Артериальная/интестинальная/маточная слабость или разрывы. 3. Обширные кровоподтеки и поверхностное травмирование. 4. Характерный внешний вид лица. 	<p><i>Акрогерия</i>. Гипермобильность малых суставов. Разрыв сухожилий и мышц. Эквиноварусная деформация стопы (косолапость). Варикозные вены в юношеском возрасте. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула. Пневмоторакс/пневмогемоторакс. Недоразвитие десны. Генетическая предрасположенность к заболеванию, внезапная смерть близких родственников.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. аномальная структура коллагена III, вырабатываемого фибробластами 2. мутации гена COL3A1
Кифосколиотический тип AP OMIM 225400		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Генерализованная гипермобильность суставов. 2. Тяжелая мышечная гипотония 	<p>Ранимость кожи, атрофические рубцы. Склонность к гематомам Разрыв артерий. Марфаноидная внешность. Уменьшение размеров роговицы Радиологически значимое нарушение остеогенеза.</p>	<p>Этот тип обусловлен дефицитом коллаген-модифицирующего фермента лизил-гидроксилазы.</p>



с рождения	Семейный анамнез, например, болезнь сибсов.	
3. Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение.		
4. Слабость склер и разрыв глазного яблока.		
Артрохалазия АД ОММ 130060		
1. Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами.	Повышенная растяжимость кожи. Раннимость кожи, атрофические рубцы. Легко возникающие гематомы Мышечная гипотония. Кифосколиоз Легкий остеопороз (радиологическое исследование)	Выявление электрофорезом цепей pN $\alpha_1(I)$ или pN $\alpha_2(I)$, выделенных из коллагена кожи или из культуры фибробластов кожи Полный или частичный пропуск экзона 6 в cДНК коллагена COL1A1 или COL1A2
2. Врожденное двустороннее смещение тазобедренного сустава.		
Дерматоспараксис AP 305200		
1. Тяжелая форма слабости кожи.	Мягкая, рыхлая текстура кожи. Легко возникающие гематомы Преждевременный разрыв плодных оболочек. Большие грыжи (пуповинные, паховые).	Недостаточная активность проколлаген-пептидазы Результаты электрофореза цепочек pN $\alpha_1(I)$ и pN $\alpha_2(I)$ из коллагена типа I, выделенных из дермы в присутствии ингибиторов протеазы. Прочие формы АД 130080, 225310, 147900, 130070
2. Провисающая, излишняя кожа.		

Сокращения: АД — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный типы наследования

Требования к диагностике синдрома Элерса — Данло

- Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. По-возможности диагноз должен быть подтвержден современными лабораторными методами исследования путём проведения гистохимического анализа коллагенов I, III, V типов; ДНК-диагностики, направленной на выявление мутаций в генах коллагенов (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2), тенасцина-ХВ (TNXB), ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена (PLOD1, ADAMTS2), определения уровня тенасцина-ХВ, лизил-4-гидроксилазы 1, проколлагеновой N-протеиназы в сыворотке крови.

- Малые критерии обладают меньшим уровнем диагностической специфичности. Наличие одного или более малых критериев вносит вклад в диагностику того или иного типа СЭД.

- При отсутствии больших критериев, малые критерии недостаточны для установления диагноза. Наличие малых критериев дает основание полагать наличие состояния, подобного СЭД, характер которого будет выясняться по мере того, как станет известной его молекулярная основа.



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

1. JOINT LAXITY, FAMILIAL 147900
2. CUTIS LAXA 219200
3. OCCIPITAL HORN SYNDROME 304150

Таким образом, наряду с СЭД полностью отвечающим Вильфраншским критериям, существует множество случаев, когда имеется неполный набор критериев. Такие случаи следует относить к **элерсоподобному фенотипу(ЭПФ)**, критерии диагностики которого будут обсуждены ниже.

3.3 Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез(НО) (osteogenesis imperfecta) — группа ННСТ, характеризующаяся повышенной ломкостью костей. Для диагностики НО до настоящего времени пользуются критериями Sillence D. O. et al, (1979). НО является заболеванием аутосомно — доминантного типа, однако возможны и спонтанные мутации. Выделяют 4 типа НО, характеризующиеся либо недостаточным количеством, либо низким качеством коллагена. Основными клиническими проявлениями НО являются повышенная ломкость и деформация костей, слабость связочного аппарата суставов, низкий мышечный тонус, маленький рост и голубые склеры.

3.4 Синдром гипермобильности суставов

Из всех ННСТ, имеющих согласованные критерии клинической диагностики синдром гипермобильности суставов (СГМС) наиболее часто встречается в клинической практике. Гипермобильными следует считать суставы с избыточным диапазоном движений. Оценивая диапазон, следует учитывать возраст, пол и этническое происхождение пациента. Известно, что у здоровых людей суставная мобильность снижается с возрастом, у женщин ее уровень выше, чем у мужчин, у выходцев из Азии она наибольшая, а у европейцев наименьшая (Beighton P. et al., 1999). Выраженность ГМС следует оценивать по девятибалльной шкале (табл. 3).

Таблица 3

Девятибалльная шкала гипермобильности P.Beighton (1998)

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

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

Гипермобильность может быть **приобретенной**, поскольку объем движений в суставах может быть увеличен до гипермобильного диапазона под воздействием тренировок. Балетным танцорам, которые не обладают наследственной высокой растяжимостью связок, приходится развивать гипермобильность определенных суставов.

При этом изначально неизменные околоуставные ткани защищают их от травм (McCormack M. et al., 2004).

Синдромом гипермобильности следует называть сочетание признаков ГМС с клинической симптоматикой. Речь идет о частых вывихах и подвывихах суставов, артралгиях, вовлечении вегетативной нервной системы (вегетативная дисфункция). Таким образом, для понимания взаимоотношений между ГМС и СГМС уместно привести формулу Р. Грехамы (Keer R., Grahame R., 2003).

Гипермобильность суставов + симптоматика = синдром гипермобильности суставов

Клинические проявления СГМС частично совпадают с таковыми при других ННСТ. К ним, помимо ГМС, относятся повышенная растяжимость кожи, нарушение рубцевания и стрии, марфаноидная внешность, а также остеопения. R. Grahame (2000) полагает, что СГМС и гипермобильную форму ЭДС (ранее именовалась ЭДС, тип III) следует считать синонимами. СГМС, хотя и не уменьшает продолжительность жизни, однако существенно снижает ее качество и влечет за собой возникновение суставных болей и нетрудоспособности.

Ниже приведены критерии для распознавания СГМС (Grahame R. et al., 2000) (табл. 4).

Таблица 4

Пересмотренные диагностические критерии синдрома гипермобильности суставов

Большие критерии	Малые критерии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Показатель Бейтона 4/9 или выше (как в момент обследования, так и в прошлом) 2. Артралгия четырех или более суставов более 3 месяцев. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Показатель Бейтона 1,2 или 3/9 (0, 1, 2 или 3, при возрасте пациента 50 и более лет). 2. Артралгия (≥ 3 мес) в 1-3 суставах или боль в спине (≥ 3 мес), спондилез, спондилез/спондилолистез. 3. Смещение/подвывих более одного сустава или одного сустава с неоднократным повторением. 4. Воспаление мягких околоуставных тканей. Три или более повреждения (эпикондилит, тендосиновит, бурсит) 5. Марфаноидная внешность 6. Аномалии кожи: стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу папиросной бумаги 7. Признаки, связанные с органами зрения: эпикант или миопия, или <i>антимонголоидный разрез глаз</i>. 8. Варикозные вены или грыжа, или выпадение матки / прямой кишки.

Таким образом, диагноз СГМС устанавливают при выявлении ГМС и суставных болей при условии исключения СМ и СЭД. Диагноз СГМС у части пациентов сегодня может быть подтвержден лабораторными исследованиями уровня тенасцина-Х сыворотки крови и при анализе полиморфизма гена тенасцина-Х.

В заключение подчеркнем, что в отличие от других, рассмотренных выше вариантов ННСТ, СГМС встречается достаточно часто, что требует обсуждения алгоритма диагностики этих нарушений.



3.5 Алгоритм диагностики ННСТ

Определенный набор внешних признаков позволяет с высокой вероятностью предположить то или иное ННСТ. Как уже было отмечено, наименьшей диагностической чувствительностью обладают суставные признаки, а гипермобильность суставов может выявляться практически при всех диспластических синдромах и фенотипах. Сочетание костных и суставных признаков дает основание проводить диагностический поиск СМ и родственных ему ННСТ. Выявление признаков, характеризующих изменения кожи, в сочетании с суставными и/или костными признаками указывает на высокую вероятность выявления СЭД. Выявление повышенной ломкости костей, голубых склер в сочетании с низкорослостью дает основание проводить диагностический поиск НО. Наконец, наличие необходимого набора признаков гипермобильности суставов при отсутствии выраженного вовлечения костной системы и кожи может указывать на СГМС.

Исходя из результатов фенотипического и клинического обследования, врач должен направить пациента в медико-генетическую консультацию для проведения молекулярно-генетического, иммуно-гистохимического или иных специальных исследований, позволяющих уточнить диагноз.

Однако, наряду с рассмотренными выше наследственными синдромами, подходы к диагностике которых сегодня согласованы, в широкой клинической практике постоянно встречаются различные синдромы и фенотипы, имеющие общие черты с вышеназванными ННСТ, но не полностью соответствующие согласованным критериям. Эти синдромы и фенотипы, которые будут рассмотрены ниже, хотя и имеют более благоприятный прогноз, намного более распространены и вызывают постоянные диагностические трудности.

4. Наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы

Число ННСТ, группирующихся в сходные по внешним и висцеральным признакам синдромы и фенотипы, весьма велико. Как было показано выше, особенно часто приходится сталкиваться с синдромами, близкими по своим клиническим проявлениям к СМ. Поскольку идентификация отдельных ННСТ из-за трудностей проведения молекулярно-генетических исследований крайне затруднена, следует использовать принципы группировки синдромов и фенотипов на основе близости их фенотипических проявлений.

В основу такой группировки необходимо положить алгоритмы, основанные на общепринятых подходах и согласованных критериях, обсуждавшихся выше. Именно такие синдромы и фенотипы, отдавая дань отечественной традиции, следует называть «дисплазиями соединительной ткани» (ДСТ).

Ниже приведены наиболее распространенные диспластические синдромы и фенотипы, которые зачастую имеют сходные внешние проявления. В перечень включен и СГМС, алгоритмы диагностики которого рассматривались выше. Все синдромы и фенотипы расположены в порядке убывания их клинической значимости.

Наиболее распространенные синдромы и фенотипы, включенные в понятие ДСТ

1. Пропалс митрального клапана (ПМК)
2. Марфаноидная внешность (МВ)
3. Марфаноподобный фенотип (МПФ)
4. Элерсоподобный фенотип (ЭПФ)
5. Синдром гипермобильности суставов (СГМС)
6. Синдромы со смешанным фенотипом (СФ)
7. Неклассифицируемый фенотип (НКФ)



Видно, что синдромы и фенотипы 1-3 частично совпадают по клиническим проявлениям с синдромом Марфана. Фенотипы и синдромы 4-5 имеют много общих черт с классическим и гипермобильным типами синдрома Элерса — Данло.

В основу распознавания вышеназванных синдромов и фенотипов должны быть положены результаты семейного, генеалогического и фенотипического обследований, данные ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости и почек. Из множества внешних признаков ННСТ приоритетны те, которые используются в международных рекомендациях в качестве больших и малых критериев ННСТ (см. выше).

Для оценки вовлеченности той или иной системы следует опираться на подходы, изложенные в приведенных выше рекомендациях (Гентские критерии диагностики синдрома Марфана, Вилльфраншские критерии диагностики синдрома Элерса — Данло, Брайтонские критерии диагностики СГМС, рекомендации АНА по ведению больных с клапанной патологией).

Важно подчеркнуть, что диагностика перечисленных синдромов и фенотипов требует не только знания основных признаков и алгоритмов распознавания ННСТ, но и проведения семейного обследования и данных лабораторного исследования метаболизма соединительной ткани.

В силу сказанного, в основу алгоритма диагностики вышеназванных синдромов и фенотипов *следует положить* те же принципы деления признаков на **большие и малые**, как это сделано в согласованных экспертами рекомендациях по диагностике основных ННСТ (см. выше), с использованием того же набора признаков и теми же подходами к оценке их выраженности. При этом как изложено в Гентских критериях, — **большие критерии** свидетельствуют о наличии в соответствующей системе *патологических изменений*. **Малые критерии**, а в некоторых случаях — один большой критерий, свидетельствуют о *вовлечении той или иной системы* в наследственную патологию соединительной ткани.

4.1 Алгоритмы диагностики диспластических синдромов и фенотипов

4.1.1 Пропалс митрального клапана (ПМК)

ПМК определяется сегодня по данным ЭходопплерКГ как выбухание одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия на 2 мм и более над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной позиции с миксоматозной дегенерацией (МД) створок или без нее с митральной регургитацией (МР) или без нее (ACC/АНА, Bonow R. O. et al., 2006).

Важно подчеркнуть, что такая формулировка допускает включение в понятие ПМК самых разных вариантов:

- безобидный ЭхоКГ феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста, особенно у молодых женщин
- малая аномалия сердца, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы
- самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром. Речь идет о первичном семейном ПМК (*FAMILIAL MITRAL VALVE PROLAPSE — MIM 157700*), далее, — **синдром ПМК** и первичном миксоматозном ПМК (*MYXOMATOUS MITRAL VALVE PROLAPSE — MIM 607829 или MIM 610840*).
- плейотропное проявление некоторых классифицируемых ННСТ (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.)

Лишь при исключении известных классифицируемых ННСТ и принятии решения о клинически значимом генетически детерминированном ПМК диагнозам «Синдром ПМК» или «Первичный миксоматозный ПМК» должно быть отдано предпочтение перед всеми другими перечисленными выше диспластическими синдромами и фенотипами. Само собой разумеется, что для диагностики генетически детерминированного первичного ПМК нельзя ограничиться лишь формально проведенным



ЭхоКГ исследованием в стандартных позициях и необходимо учитывать результаты обследования семьи, фенотипические данные и клиническую картину заболевания.

При отсутствии признаков миксоматозной дегенерации (МД) створок (доказан высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при толщине створок 5 мм и более) необходима дифференциальная диагностика между синдромом ПМК, ПМК как одной из малых аномалий и вариантом нормы. Диагностика синдрома ПМК должна основываться на клинических и ЭхоКГ данных. Синдром ПМК это сочетание ЭхоКГ-признаков пролабирования створок/створки с клиническими данными (наличие систолического клика и систолического шума, гипотензия и ортостатическая недостаточность, вегетативная дисфункция, аритмический синдром и изменения на ЭКГ). При исключении синдрома ПМК выбухание створок на 2 мм и более над уровнем митрального кольца может быть расценено как один из вариантов МАС, число которых, как известно, тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков ННСТ (Ягода А.В., Гладких Н.Н., 2007). Следует помнить и возможности отнесения случаев выбухания створок на 2 мм над уровнем митрального кольца без МР и МД к варианту нормы.

4.1.2 Марфаноидная внешность (МВ)

Диагноз «марфаноидная внешность» должен ставиться в соответствие с Гентскими критериями при наличии признаков **вовлечения** костной системы, при отсутствии клинически значимых признаков вовлечения зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (см. Гентские критерии, раздел 3.1). Напомним, что костная система **вовлечена**, если выявляются: не менее 2х больших признаков, или один большой и 2 малых признака. Кроме того, вовлечение костной системы может быть диагностировано при наличии 4х малых признаков, характеризующих долихостеномелию. В диагностике вовлечения костной системы следует использовать более мягкие критерии изменения костной системы, чем те, которые приведены в Гентских критериях (Malfait F. et al., 2006).

Признаки марфаноидной внешности

1. Арахнодактилия (симптомы большого пальца + запястья)
2. Сколиотическая деформация позвоночника
3. Воронкообразная деформация грудной клетки
4. Килевидная деформация грудной клетки
5. Отношение размаха рук к росту равен или более 1,03
6. Отношение верхнего (до лонного сращения) и нижнего сегментов тела менее 0,89
7. Отношение длины руки к росту более 11%
8. Отношение длины стопы к росту более 15%

Марфаноидная внешность может быть самостоятельным синдромом (Loeys-Dietz syndrome, type 2B; LDS2B — 610380) или проявлением других ННСТ (синдром Марфана, первичный ПМК, MASS-syndrome, врожденная контрактурная арахнодактилия и др.).

4.1.3 Марфаноподобный фенотип (МПФ)

Марфаноподобный фенотип диагностируют при наличии признаков **вовлечения** костной системы в сочетании с **патологическими изменениями** в одной из висцеральных систем или признаков **вовлечения** еще двух висцеральных систем. Не следует забывать, что для оценки патологических изменений и/или вовлечения костной системы необходимо проведение рентгенологического исследования тазобедренных суставов и КТ или МРТ позвоночника.

Само собой разумеется, что МПФ может включать в себя как случаи СМ с неполными Гентскими критериями, так и целый ряд родственных с СМ ННСТ, которые перечислены в приложении 2. Отметим, что при отсутствии полного набора

Гентских критериев, как показали недавно проведенные исследования (Faivre L. et al., 2008), признаки расширения аорты появляются в более позднем возрасте, что, однако, не снижает опасность развития осложнений.

4.1.4 Элерсоподобный фенотип (ЭПФ)

Элерсоподобный фенотип (ЭПФ) включает в себя широкий диапазон состояний от «неполного» синдрома Элерса — Данло до весьма легких и клинически менее значимых состояний, диагностируемых при наличии признаков вовлечения кожи, мышц, суставов, а также сосудов. Главное условие отнесения пациента к ЭПФ — **наличие не менее 2х малых признаков вовлечения кожи**. (см. Вильфраншские критерии, раздел 3.2). Важно понимать, что в ЭПФ при таком упрощенном алгоритме диагностики включаются некоторые субклинические варианты уже известных шести подтипов, упомянутых в Вильфраншских критериях, так и множество еще не классифицированных вариантов СЭД.

4.1.5 Смешанный фенотип (СФ)

Смешанный фенотип (СФ) следует диагностировать при наличии **признаков вовлечения** костной системы, кожи и гипермобильности суставов (ГМС). Наличие вовлечения костной системы следует оценивать по критериям Malfait F. et al. (2006), приведенным для диагностики марфаноидной внешности (4 из 8 признаков), вовлечение кожи при наличии не менее двух кожных признаков, вовлечение суставов при выявлении гипермобильности суставов на 4 и более баллов по Beighton P. et al. (1999). Такое сочетание признаков (overlap syndrome) вполне допускает одновременное выявление ПМК при условии его клинической и гемодинамической незначимости (отсутствии признаков миксоматозной дегенерации и выраженной МР).

4.1.6 Синдром гипермобильности суставов

Диагностика СГМС были рассмотрены выше (см. раздел 3.4) и основана на Брайтонских критериях, ревидированных позднее R. Grahame (2000). Уместно отметить, что, как и все вышеперечисленные синдромы и фенотипы, СГМС диагностируется лишь на основе общности клинических проявлений и генетически неоднороден. Он может включать в себя не только случаи мутации гена тенаскина-Х, но и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков внеклеточного матрикса.

4.1.7 Неклассифицируемый фенотип (НКФ)

Отдавая дань отечественным исследованиям ННСТ, основанным на использовании количественного или балльного подходов к диагностике ННСТ, и позволившим продемонстрировать вклад ННСТ в формирование особенностей клинической картины многих заболеваний внутренних органов, развившихся на фоне признаков дисплазии, следует выделять НКФ. В основу диагностики НКФ, в отличие от всех вышеназванных положен количественный принцип. Заключение о НКФ следует выносить при выявлении не менее **шести малых** внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, при условии исключения всех вышеназванных синдромов, наличии отягощенного по ННСТ семейного анамнеза и лабораторных данных, подтверждающих нарушение метаболизма соединительной ткани.

4.1.8 Недиагностические заключения о нарушениях соединительной ткани

Исходя из данных литературы о возможности использования количественного и/или балльного подхода в распознавании ДСТ, следует продолжить исследования клинической значимости признаков ННСТ на основе количественного подхода. Речь



идет о случаях выявления увеличенного числа внешних или висцеральных признаков дисплазии.

Повышенная диспластическая стигматизация(ПДС)

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

Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация (ПДСв)

- Наличие единичных малых внешних фенотипов дисплазии
- Наличие 3 и более малых аномалии сердца, включая удлинение створок митрального клапана или легкий ПМК без признаков МР и миксоматоза и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов (дистопия почек, висцероптоз, рефлюксная болезнь, рецидивирующий пневмоторакс, трахеобронхомегалия, геморрагический синдром и др.)

Два вышеназванных заключения не являются диагностическими и лишь дальнейшее накопление научных данных и клинических наблюдений позволит уточнить клиническую значимость такого подхода.

4.2 Дифференциальная диагностика наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов

Учитывая сходство симптоматики и возможность выявления сходных внешних признаков при различных диспластических синдромах, вопросы дифференциальной диагностики требуют уточнения:

- наличие признаков, позволяющих поставить диагноз «Синдром ПМК или первичный миксоматозный ПМК» исключает возможность любого из перечисленных ниже синдромов и фенотипов.

- диагноз «марфаноидная внешность» ставят при наличии критериев вовлечения костной системы и при отсутствии признаков вовлечения других органов и систем, характерных для синдрома Марфана.

- наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике МПФ и ЭПФ фенотипов, поскольку при первом могут иметься признаки вовлечения кожи, точно так же, как при элерсоподобном фенотипе — изменения костной системы. В подобных случаях при дифференциальной диагностике следует учитывать выраженность и количество признаков изменений скелета и кожи. Вероятность ЭПФ существенно повышается при наличии двух и более кожных признаков и отсутствии признаков долихостеномелии.

- синдромы со смешанным фенотипом (СФ) должны диагностироваться при наличии признаков вовлечения костной системы, кожи и суставов. Выявление СФ не исключает выявления МАР, в том числе и МАС.

- диагнозы МПФ или ЭПФ исключают возможность **неклассифицируемого фенотипа**

- Заключение о НКФ возможно лишь при отсутствии критериев диагностики других вышеназванных синдромов и фенотипов.

- ПДС и ПДСв занимают последние места в иерархии заключений, а оценка их клинической значимости требует проведения специальных исследований.

Диагностика вышеназванных синдромов и фенотипов требует не только знания внешних признаков, но и обследования состояния других органов и систем и, прежде всего, сердечно-сосудистой. Особое место в диагностике вовлечения сердца и сосудов в диспластический процесс занимает эхокардиография, без которой сегодня невозможно исключить наследственную патологию аорты и митрального клапана. Именно



на результатах ЭхоКГ-исследования основана диагностика MASS-фенотипа и пролапса митрального клапана.

4.3 Возрастные аспекты диагностики ННСТ

Генетический дефект может проявляться в разные возрастные периоды и, чем раньше они выявляются, тем более выражена клиническая картина заболевания и тяжелей прогноз. В процессе роста и развития организма происходит накопление дефектов в системе соединительной ткани (белки внеклеточного матрикса, ферменты, клетки). Время появления клинических признаков различных ННСТ зависит от временных закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и характера факторов внешней среды.

Убедительно показано, что в раннем детском возрасте диагноз СМ вызывает особые затруднения и возможен на основе клинических данных лишь в 56% случаев (Faivre L. et al. 2008). С другой стороны, диагностика СГМС по клиническим признакам гипермобильности просто невозможна у детей и подростков до 16 лет.

Говоря о возрастных аспектах проблемы, следует подчеркнуть, что многие признаки, обычно ассоциирующиеся с ННСТ, могут быть связаны с процессами старения (сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, варикозная болезнь и др.), что затрудняет диагностику многих синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп. Другие (мобильность суставов) с возрастом уменьшаются, что также требует целенаправленного сбора анамнеза для уточнения диагноза СГМС. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для клинической диагностики ННСТ обладают костные признаки.

4.4 ННСТ и МКБ X

В МКБ-X отражены основные моногенные ННСТ и несколько наследственных синдромов, отнесенных к группе DST:

1. Q 78.0 Незавершённый остеогенез. Врождённая ломкость костей.
2. Q 79.6 Синдром Элерса-Данло
3. Q 87.4 Синдром Марфана
4. I 34.1 Пролапс митрального клапана
5. M 35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности.

Семейная слабость связок.

При кодировании диагноза у пациента с синдромами и фенотипами не классифицированными в МКБ (марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип и др.) следует использовать ведущие клинические проявления, рубрифицированные в МКБ. Для описания полиорганных поражений зачастую недостаточно одного шифра, лишь совокупность кодов МКБ позволяет отразить уникальный набор признаков ННСТ у конкретного пациента.

При формулировке диагноза пациента с признаками ННСТ необходимо стремиться на основании результатов обследования диагностировать диспластические синдромы и фенотипы, а диагноз НКФ использовать для случаев, когда классифицировать диспластический синдром или фенотип не представляется возможным. При этом в любом случае при формулировке диагноза следует указывать имеющиеся у пациента признаки DST, формируя, таким образом, «портрет» пациента, понятный врачу последующего контакта.

В приложении 6 приведены примеры формулировки диагнозов у лиц с различными диспластическими синдромами и фенотипами.

5. Тактика ведения и лечение пациентов с ННСТ

Усилия исследователей сегодня направлены на поиск генно-инженерных методов для коррекции генетических дефектов, лежащих в основе ННСТ. Вместе с тем, реальная помощь пациентам сегодня лежит в сфере практической медицины



и заключается в разработке общих мероприятий по диагностике и лечению ННСТ в целом и методов профилактики и лечения отдельных форм.

5.1 Общие подходы к лечению ННСТ

Общие подходы к лечению ННСТ и, прежде всего, ДСТ должны включать в себя рекомендации по психологической поддержке, режиму дня и двигательной активности, диетотерапии, физическим методам лечения, медикаментозной терапии метаболического характера.

Несмотря на низкий уровень доказательности (С или D), всем пациентам с признаками ННСТ рекомендуется проводить курсовые приемы основных групп препаратов прямо и опосредованно воздействующих на метаболизм соединительной ткани.

1 Группа: стимуляторы коллагенообразования — витамин С (аскорбиновая кислота), кроме случаев кальциурии и оксалатно-кальциевой кристаллурии, кальцитрин [АО «Эндокринные препараты, Литва», стекловидное тело, L-карнитин, карнитина хлорид (НПК «ЭХО», Россия), солкосерил [Solco Basel, Швейцария] в сочетании с витаминами группы В (В1, В2, фолиевая кислота, В6) и микроэлементными добавками, содержащими ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} (цинкит, Вёрваг Фарма, Германия), Mg^{2+} (Магнерот Вёрваг Фарма, Германия) Mn^{2+} и др.;

2 Группа: корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов — хондроитинсульфан [Pierre Fabre Med., Франция], ДОНА (глюкозаминосульфат) [Rottafarm, Франция], БАД, содержащие гликозаминогликаны — глюкозамин [Хелси Джойнтс, Джойт Флекс], румалон [Robapharm AG, Швейцария].

3 Группа: стабилизаторы минерального обмена — альфа-кальциферол (витамин D2), кальций-D3-никомед [Nycomed Pharma, Россия], Витрум кальциум с витамином D, остеогенон [Pier Fabr, Франция], кальцимакс [Atlantic Essencial Prod. Inc, США] и др.

4 Группа: корректоры биоэнергетического состояния организма — АТФ, фосфаден, рибоксин, милдронат, лецитин, янтарный эликсир, лимонгар, БАДы, содержащие комплексы эссенциальных аминокислот (кофермент Q10 — Кудесан, L-карнитин — Элькар, Лецитин, Лецитин-Холин и др.) [Nutri Power, США].

Примерная схема курсовой метаболической терапии пациентов с ННСТ

1-й курс:

- магнерот по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 недели, далее — 2-3 таблетки в сутки до 4 месяцев;
- пролин 0,5 3 раза в день 2 месяца
- аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день — 4 недели;
- милдронат 5 мл раствора в/в на аутокрови № 10, далее — по 250 мг 2 раза в день 12 дней;
- затем актовегин по 5-10 мл в/в струйно № 10, затем по 200 мг 3 раза в день внутрь перед едой 4 недели.

2-й курс:

- сульфат меди 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в день, 4 недели;
- структум 500 мг 2 раза в день во время еды 4 месяца;
- кальций-форте 500 мг/сут 1-2 месяца.
- мексидол 2-4 мл в/в струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида № 10, затем 0,25-0,50 г в сутки в 2-3 приема до 2-6 недель.

3-й курс:

- цинкит по 1 таблетке 2 раза в день 2-4 месяца;
- пролин 0,5 3 раза в день 2 месяца
- предуктал 0,02 в таблетках, по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца.



Кроме общих мер, направленных на улучшения метаболизма соединительной ткани, следует использовать целый ряд лечебных и профилактических мероприятий, которые определяются особенностями течения и характером осложнений отдельных форм ННСТ а также основными сердечно-сосудистыми синдромами, которые сопровождают ННСТ, которые будут рассмотрены ниже.

5.2 Сосудистый синдром. диссекция и разрыв аорты

Сосудистые поражения весьма часто сопутствуют различным формам ННСТ. Речь идет о расширении аорты и легочной артерии, формировании сосудистых аневризм. Известны мутации рецепторов TGF β R1 или TGF β R2, которые могут приводить не только к развитию Loeys-Dietz синдрома, но и к фенотипически близкому сосудистому типу СЭД, которые создают предрасположенность к агрессивным и широко распространенным сосудистым заболеваниям (Loeys B.L. и соавт., 2006).

Формирование аневризмы восходящей аорты, сопровождающееся развитием таких осложнений как диссекция и разрыв аорты, — типичные осложнения синдрома Марфана и родственных ему синдромов (сосудистый тип СЭД и синдром Loeys-Dietz). Развитие аневризмы брюшного отдела аорты связывают с высоким сывороточным уровнем тенаскина-Х и уменьшением его содержания в аневризматической ткани (Zweers M.C. и соавт., 2006).

Разрывы и диссекции аневризмы аорты ежегодно становятся причиной от 1% до 2% от всех случаев смерти в промышленно развитых странах и 50 000 смертей в США (Pearson G.D. и соавт., 2008). За последние 40 лет средняя продолжительность жизни при синдроме Марфана возросла приблизительно на одну треть (Keane M, Pyeritz R., 2008). Это стало возможным, благодаря совершенствованию диагностической техники и успехам кардиохирургии. В силу сказанного, основным направлением в лечении СМ является профилактика этих осложнений.

5.2.1 Тактика ведения, профилактика и лечение

При дилатации аорты показан постоянный контроль за уровнем АД, прием бета-адреноблокаторов (БАБ) независимо от возраста. Профилактическое действие этой группы препаратов наиболее выражено при диаметре аорты более 4 см. Факторами риска расслоения аорты следует считать увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы более 5 см, быстрый темп нарастания дилатации аорты (более 5% или 2 мм в год у взрослых), а также указание на расслоение аорты у близких родственников. Детям с синдромом Марфана рекомендуют динамическое ЭхоКГ-наблюдение с интервалом в 6-12 месяцев с учетом диаметра корня аорты. Хирургическое вмешательство для профилактики расслоения и разрыва аорты показано при ее расширении на уровне синусов Вальсальвы до 5.0 см (Keane M.G. et al., 2008). Беременность у лиц с синдромом Марфана увеличивает риск расслоения аорты.

5.3 Клапанный синдром. пролапс митрального клапана

При ННСТ часто встречается пролабирование различных клапанов сердца, среди которых пролапс митрального клапана (ПМК), благодаря своей распространенности, доступности для диагностики и клинической значимости занимает особое место. Именно изучению клинической значимости ПМК посвящена основная литература, касающаяся проблемы ННСТ. Вопросы ведения пациентов с ПМК стали предметом рассмотрения Американской коллегии кардиологов и рабочей группы Американской ассоциации сердца (Bonow R.O. et al., 2006). В силу сказанного на вопросах диагностики и тактики ведения пациентов с ПМК следует остановиться подробнее. В настоящих рекомендациях речь идет лишь о синдроме ПМК и наследственном миксоматозном ПМК.



5.3.1 Принципы диагностики

Основным методом диагностики ПМК является двухмерная ЭхоКГ. ПМК диагностируют при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции на 2 мм и более (Freed L.A. et al., 2002), в особенности при смещении зоны кооптации створок за линию кольца. Наличие изолированного смещения передней створки за линию кольца митрального клапана в четырехкамерной верхушечной позиции недостаточно для диагностики ПМК, это служит основной причиной его гипердиагностики.

5.3.2 Особенности течения и стратификация риска при ПМК

Вопросам стратификации риска развития осложнений и внезапной сердечной смерти при ПМК посвящена большая литература как у нас в стране (Сторожаков Г.И. с соавт., 2002) так и за рубежом (Takamoto T. et al., 1991; Zuppiroli A. et al., 1994, Vonow R. et al. 2006). В соответствие с общепризнанными сегодня подходами стратификация риска при ПМК должна основываться прежде всего на оценке степени выраженности митральной регургитации и определении толщины створки/ок митрального клапана. Последняя характеризует наличие и степень выраженности их миксоматозной дегенерации. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий ($p < 0,02$), вероятность развития митральной недостаточности (26% vs. 3,1%; $p < 0,001$), разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма ($p < 0,001$) и такие пациенты могут быть отнесены к группе высокого риска.

Большинство пациентов с ПМК, без признаков МД створок и МР менее II степени, могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом (Allen H. et al., 1974; Mills P. et al., 1977). Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции (Devereux R.V. et al., 1982).

Неблагоприятное течение ПМК заключается в нарастании МР, приводящей к дилатации ЛЖ и ЛП, развитию фибрилляции предсердия, систолической дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности. Возникновение и быстрое прогрессирование МР может быть обусловлено разрывом миксоматозно измененных хорд (Fontana M.E. et al., 1991).

Наличие измененных створок при ПМК повышает риск развития инфекционного эндокардита, хотя в целом его вероятность в популяции пациентов с ПМК является крайне низкой (Clemens J.D. et al., 1982; Devereux R. V. et al., 1994). Мозговая эмболия являются основной причиной неврологической симптоматики (транзиторные ишемические атаки и инсульты) у пациентов с ПМК, риск эмболии у них выше, чем в общей популяции (Wilson L.A. et al., 1977; Barnett H. J. et al., 1980). Внезапная смерть является редким осложнением ПМК (менее 2% случаев при длительном наблюдении, с ежегодной смертностью менее 1%). Основной причиной внезапной смерти при ПМК являются желудочковые тахикардии (Vohra J. et al., 1993). Наибольшая ее частота наблюдается при семейных формах ПМК.

5.3.3 Образ жизни

Большинству пациентов с ПМК показаны обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. В особенности это относится к пациентам, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой (Zuppiroli A. et al., 1995; Rosen S. E. et al., 1994). Ограничение больших физических нагрузок или занятий соревновательным спортом рекомендовано при наличии умеренной дилатации левого желудочка, его дисфункции, неконтролируемой тахикардии, удлинении интервала QT, синкопальных состояниях, расширении корня аорты (Fontana M.E. et al., 1991). При наличии изолированного ПМК беременность не противопоказана.



5.3.4 Особенности ведения пациентов с ПМК

Бессимптомные пациенты с ПМК и пациенты с ПМК без МР следует клинически обследовать каждые 3-5 лет. Повторное ЭхоКГ-исследование не показано, и выполняется только при наличии признаков высокого риска при первичном ЭхоКГ исследовании, а также в случае подозрения на наличие значимой МР или иного сердечно-сосудистого заболевания. Пациенты высокого риска или имеющие умеренно выраженную или тяжелую митральную недостаточность должны обследоваться не реже одного раза в год. Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, имеющим клиническую симптоматику или нарушение систолической функции левого желудочка показано кардиохирургическое лечение (Bonow R.O. et al., 2006).

5.3.5 Лечение

Пациенты с ПМК с жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию БАБ (Schaal S.F. et al., 1992). В ряде случаев достаточно отказаться от таких стимуляторов как кофеин, алкоголь и курение. Ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут потребовать дополнительного лечения (Bonow R.O. et al., 2006).

Прием ацетилсалициловой кислоты (75-325 мг/сут) показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками на синусовом ритме и без тромбов в левом предсердии. Эти пациенты должны избегать употребления оральных контрацептивов и курения. Приемом ацетилсалициловой кислоты можно ограничиться у пациентов с ПМК, перенесшим инсульт, но не имеющих признаков МР, фибрилляции предсердий, тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии этих осложнений или неэффективности ацетилсалициловой кислоты показан прием варфарина с целевым МНО 2,0-3,0.

У пациентов с ПМК и фибрилляцией предсердий выбор между терапией аспирином и варфарином определяется возрастом (моложе или старше 65 лет), наличием МР, утолщения и избыточности створок митрального клапана, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Важно подчеркнуть, что вопрос о назначении аспирина или варфарина должен решаться после исследования системы гемостаза у больного.

Антибиотики для профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях сопровождающихся бактериемией, назначают пациентам с ПМК, в особенности при наличии МР, утолщения створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия.

Некоторые исследования говорят о возможном дефиците магния как причины ПМК у некоторых пациентов. Эффективность препаратов магния при первичном ПМК была показана в работах отечественных и зарубежных авторов (Степура О.Б. и др., 1999, Lichodzevska V. et al., 1997, Пшепий А. Р., 2008). Через шесть месяцев регулярного приема препарата магнерот (по 1,0×3 раза в день) не только нормализовались ЧСС и уровень АД, снизилось число эпизодов нарушений ритма, но и достоверно уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана. Кроме того, отмечены значительное уменьшение выраженности изменений кожи и деструкции и дезорганизации коллагеновых и эластических волокон. Приведенные данные дают основание для проведения пациентам с ПМК курсов метаболической терапии, включающих препарат — «Магнерот» (см. схему, стр. 2)

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, в особенности, обусловленной разрывом хорд, приводящим к формированию молотящей створки митрального клапана. В большинстве случаев при ПМК эффективна



реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана (Bonow R.O. et al., 2006).

5.4 Синдром вегетативной дисфункции

Вегетативная дисфункция (ВД) является одним из наиболее распространенных синдромов, сопровождающих различные ННСТ. (Гордон И.Б. и др., 1984, Gazit Y. et al., 2004). Высокая частота ВД, видимо, обусловлена наследуемыми особенностями лимбико-ретикулярного комплекса, включающего в себя гипоталамус, ствол и височные доли мозга. По данным литературы у большинства пациентов с ННСТ выявляется повышенный симпатический тонус и/или повышенная симпатическая реактивность. При выявлении признаков ВД показано проведение комплексной терапии включающей общие мероприятия (см. выше) и медикаментозную поддержку с использованием БАБ при выраженной гиперсимпатикотонии.

5.5 Аритмический синдром и внезапная смерть

Нарушения сердечного ритма и проводимости частый спутник различных ННСТ. В основе развития аритмий при этих состояниях лежат как аномалии структуры и функции проводящей системы сердца (дисфункция синусового узла и синоатриальной зоны, добавочные проводящие пути и межфасцикулярные соединения), так и те гемодинамические нарушения, которые возникают при регургитации крови из-за пролапса клапанов. Определенную роль в развитии нарушений ритма и проводимости при ННСТ могут играть и ВД и нарушения баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия). Терапевтическая тактика в каждом конкретном случае определяется характером и выраженностью аритмии, наличием сопутствующей патологии и метаболических нарушений.

5.6 Варикозное расширение вен

В основе варикозной болезни (ВБ), чрезвычайно распространенного заболевания часто лежат наследственная слабость венозной стенки и нарушение структуры и функции венозных клапанов. Эти нарушения часто связаны с различными формами ННСТ. О взаимосвязи ВБ с ННСТ можно говорить достаточно уверенно при положительном семейном анамнезе и в случае появления расширения вен нижних конечностей или геморрой у лиц молодого возраста. У лиц старших возрастных групп появление варикоза может быть связано с беременностью и родами, влиянием профессиональных вредностей и инволютивными процессами в процессе старения.

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

Заключение

Диагностика и лечение ННСТ, — один из самых сложных разделов медицинской науки. К ННСТ относятся не только редко встречающиеся моногенные формы, но и целый ряд генетически неоднородных, но близких по своим фенотипическим и клиническим проявлениям форм ННСТ, которые следует называть дисплазиями соединительной ткани. На основе принципов, заложенных в основу диагностики различных моногенных форм ННСТ (большие и малые признаки и критерии диагностики, понятия о вовлечении и патологическом изменении органа и/или системы) следует выделять классифицируемые ДСТ (ПМК, МВ, МПФ, ЭПФ, СФ, СГМС), а в тех случаях, когда ННСТ не удается классифицировать, — говорить о НКФ.



На основе предлагаемого подхода врач должен определить показания для медико-генетического консультирования, дать рекомендации по планированию семьи, определить тактику ведения пациентов с различными наследственными нарушениями и наметить план лечения, направленное на коррекцию выявленных нарушений, улучшение качества жизни, профилактику возможных осложнений. Дальнейшее накопление знаний в области диагностики различных видов ННСТ, многоцентровые рандомизированные исследования, направленные на поиск эффективных методов лечения и профилактики станут основанием для дальнейшего совершенствования наших знаний в этой области медицины и совершенствования рекомендаций по диагностике и лечению ННСТ. Очевидно также, что для работы над рекомендациями по ведению больных с различными ННСТ необходимы усилия врачей самых разных специальностей.

Примеры диагнозов

А. Диагноз основной: **Синдром Марфана**. Аневризма восходящего отдела аорты. Проплапс передней створки митрального клапана. Миксоматозная дегенерация I степени передней створки митрального клапана с пролабированием II степени. Проплапс септальной створки трикуспидального клапана I степени.

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

В. Диагноз основной: **Синдром Элерса-Данло**. Классический тип. Проплапс передней створки митрального клапана I степени. Небольшая аневризма межпредсердной перегородки.

Осложнения: Митральная регургитация I степени. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия.

С. Диагноз основной: **MASS-фенотип**. Расширение восходящего отдела аорты до 3,7 см. Проплапс обеих створок митрального клапана 4 мм. Признаки умеренного вовлечения костной и кожной систем и органов брюшной полости.

- Килевидная деформация грудной клетки
- Продольное плоскостопие 1 ст.
- Висцероптоз,

Осложнения: Митральная регургитация 1-II степени.

Д. Диагноз основной: **Синдром пролапса митрального клапана**. Позднее-систолический пролапс задней створки митрального клапана до 5 мм. Признаки выраженного вовлечения костной и суставной систем, а также внутренних органов.

- Марфаноидная внешность
- Воронкообразная деформация грудной клетки II степени
- Асимметричный трехстворчатый аортальный клапан
- Множественные хорды левого желудочка
- Соматоформная вегетативная дисфункция.

Осложнения: Митральная регургитация II степени. Предсердная экстрасистолия.

Е. Диагноз основной: **Первичный миксоматозный пролапс митрального клапана**. Миксоматозная дегенерация митральных створок II-III степени. Признаки выраженного вовлечения скелетной, кожной и суставной систем.

- Килевидная деформация грудной клетки 1 ст.
- Грыжа белой линии
- Гипермобильность суставов (4/9 по Бейтону)

Осложнения: Митральная регургитация II степени.

Ф. Диагноз основной: **Синдром гипермобильности суставов**.

- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
- Соматоформная вегетативная дисфункция.

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



Глоссарий

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

2. Апикальные буллы — располагающийся субплеврально в верхних долях легких понимаемый эмфизематозный участок легкого, превышающий в диаметре 1 см.

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

4. Варикоцеле — варикозное расширение вен яичка и семенного канатика

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

6. Долихостеномелия (dolichostenomelia; долихо-длинный + греч. Stenos- узкий + melos часть тела, конечность) диспропорционально длинный размер конечностей диагностируется при измерении длины сегментов туловища

7. Долихоцефалия (dolichocephalia; долихо- + греч. kephalē голова; син.: длинноголовость, долихокефалия)

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

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

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

11. Спондилолистез — смещение позвонков относительно друг друга

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

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

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

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

16. Трахеобронхомалия — (tracheobronchomalacia) диффузное или очаговое размягчение хрящей трахеи и бронхов связанное с врожденными морфологическими дефектами хрящевого и соединительно-тканного каркаса трахеи и бронхов

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

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

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

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

21. Энфталм — (от греч. en — в, внутри и ophthalmos — глаз), глубокое положение глазного яблока в глазнице.

Подготовила Ефремова О.А.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.cardiosite.ru