

## ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Э. В. Земцовский<sup>1,2</sup>, Э. Г. Малев<sup>1</sup>, С. В. Реева<sup>1,2</sup>,  
Е. Б. Лунёва<sup>1</sup>, Н. Н. Парфенова<sup>1,2</sup>, А. С. Рудой<sup>3</sup>,  
Е. Л. Беяева<sup>4</sup>, М. Ю. Лобанов<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> УО «Белорусский Государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Малев Эдуард Геннадиевич,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им В. А. Алмазова»  
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,  
Санкт-Петербург, Россия, 197341.  
E-mail: edwardmalev@hotmail.com

Статья поступила в редакцию  
19.08.15 и принята к печати 05.09.15.

### Резюме

В обзоре приведены литературные и собственные данные о современном состоянии и перспективах диагностики наиболее распространенных форм наследственных нарушений соединительной ткани — пролапса митрального клапана и аневризмы аорты. Приведена классификация пограничных диспластических фенотипов. Подробно рассмотрены алгоритм диагностики марфаноидной внешности, ее основные клинические проявления.

**Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, пролапс митрального клапана, аневризма аорты, марфаноидная внешность.

Для цитирования: Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Реева С. В., Лунева Е. В., Парфенова Н. Н., Рудой А. С., Беяева Е. Л., Лобанов М. Ю. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Трансляционная медицина. 2015;2(5):

## DIAGNOSIS OF INHERITED CONNECTIVE TISSUE DISORDERS

E. V. Zemtsovsky<sup>1,2</sup>, E. G. Malev<sup>1</sup>, S. V. Reeva<sup>1,2</sup>,  
E. B. Luneva<sup>1</sup>, N. N. Parfenova<sup>1,2</sup>, A. S. Rudoy<sup>3</sup>,  
E. L. Belyaeva<sup>4</sup>, M. Y. Lobanov<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Centre,  
Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,  
Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>4</sup> Hospital # 26, Saint-Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Eduard G. Malev,  
Federal Almazov North-West Medical  
research Centre, 2 Akkuratova str.,  
St Petersburg, Russia, 197341.  
E-mail: edwardmalev@hotmail.com

Received 19 August 2015;  
accepted 05 September 2015.

### Abstract

The review presents the current state and perspective of diagnosis of the most common forms of inherited disorders of connective tissue — mitral valve prolapse, and aortic aneurysm. The new classification of borderline dysplastic phenotypes has been presented. Diagnostic algorithm of marfanoid habitus and its main clinical manifestations were discussed.

**Key words:** inherited disorders of connective tissue, mitral valve prolapse, aortic aneurysm, marfanoid habitus.

*For citation: Zemtsovsky EV, Malev EG, Reeva SV, Luneva EB, Parfenova NN, Rudoy AS, Belyaeva EL, Lobanov MY. Diagnosis of inherited connective tissue disorders. Translational Medicine. 2015;2(5):*

В группу наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) включают генерализованные заболевания, обусловленные дефектом генов, кодирующих один из составных элементов соединительной ткани. В настоящее время к ННСТ относят большое количество заболеваний, как то: несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данло, cutis laxa (синдром вялой кожи), pseudoxanthoma elasticum (эластическая псевдоксантома), синдром Марфана и другие фибриллинотии (синдромы Льюиса-Дитца, Шпринтцена-Гольдберга, Вейлля-Марчезани, семейной аневризмы грудной аорты, врожденной контрактурной арахнодактилии), гомоцистеинурия, буллезный эпидермолиз, болезнь Менкеса и многие другие [1]. Обусловлены они мутациями генов, кодирующих различные типы коллагена, фибриллина, некоторых ферментов, транспортных и регуляторных белков (таблица 1). При большинстве ННСТ наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы различной степени выраженности, обусловленное изменением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в эндокардиальном слое, в интерстициальном пространстве

между кардиомиоцитами, клапанах сердца, аорте и легочной артерии.

Наиболее актуальной в силу наиболее высокой распространенности, тяжести последствий и необходимости кардиохирургического вмешательства является корректная диагностика синдромов, приводящих к формированию аневризмы аорты (АА) и пролапса митрального клапана (ПМК).

Среди генетически детерминированных форм АА только 5% составляют синдромные формы. Особенности этих заболеваний являются характерная клиническая картина и известные генетические дефекты. Наиболее распространенным и изученным из них является **синдром Марфана** (СМ). Его диагностика основана на Гентских критериях, характеризующихся клинической ориентированностью [2]: вместо множества признаков, встречающихся при синдроме Марфана, выделено два, обладающих наибольшей специфичностью — АА и эктопия (подвывих) хрусталика. Все остальные наиболее значимые признаки сведены в таблицу, анализ которой позволяет оценить выраженность системного вовлечения соединительной

## ОСНОВНЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

| ННСТ                                     | Формы              | Тип наследования | Ген  |
|--|--------------------|------------------|--|
| Синдром Марфана                          |                    | АД               | <i>FBN1, FBN2</i>                          |
| Синдром Льюиса-Дитца                     |                    | АД               | <i>TGFBR1/2</i>                            |
| Синдром Шпринцена-Голдберга              |                    | АД               | <i>FBN1, SKI</i>                           |
| Врожденная контрактурная арахнодактилия  |                    | АД               | <i>FBN2</i>                                |
| Синдром Вейлля-Маркезани                 |                    | АД, АР           | <i>FBN1, ADAMTS10</i>                      |
| Синдром семейной аневризмы грудной аорты |                    | АД               | <i>TGFBR1/2, ACTA2, MYH11, MYLK, SMAD3</i> |
| Пролапс митрального клапана              |                    | Х, АД            | <i>FLN1, DCHS1</i>                         |
| Несовершенный остеогенез                 | I–V                | АД (реже АР)     | <i>COL1A1, COL1A2</i>                      |
|  | VI                 | АР               | <i>FKBP10</i>                              |
|  | VII                | АР               | <i>CRTAP</i>                               |
|  | VIII               | АР               | <i>LEPRE1</i>                              |
|  | IX                 | АР               | <i>PP1B</i>                                |
|  | X                  | АР               | <i>SERPINH2</i>                            |
|  | XI                 | АР               | <i>SP7</i>                                 |
|  | XII                | АР               | <i>SERPINF1</i>                            |
| Синдром Элерса — Данло                   | классический       | АД               | <i>COLV</i>                                |
|  | гипермобильный     | АР               | <i>TNX</i>                                 |
|  | сосудистый         | АД               | <i>COL3 A1</i>                             |
|  | кифосколиотический | АР               | <i>PLOD1</i>                               |
|  | артрохалазия       | АД               | <i>COL1A1 и A2</i>                         |
|  | дерматоспараксис   | АР               | <i>ADAMTS2</i>                             |
| Эластическая псевдоксантома              |                    | АР               | <i>ABCC6</i>                               |
| Cutis laxa                               | IA                 | АР               | <i>FBLN5</i>                               |
|  | IIA                | АР               | <i>ATP6V0A2</i>                            |
|  | IB                 | АР               | <i>EFEMP2</i>                              |
|  | IIIB               | АР               | <i>PYCR1</i>                               |
|  | АД тип             | АД               | <i>ELN</i>                                 |
|  | IIIA               | АР               | <i>ALDH18A1</i>                            |

**Примечание:** АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, Х — сцепленный с Х-хромосомой тип наследования.

ткани (таблица 2). Определение мутации в гене *FBN1* не обязательно, но приобретает большой диагностический вес, если все же выполнено. При определении размеров восходящего отдела аорты следует рассчитывать Z-критерий, позволяющий учесть возраст и площадь поверхности тела пациента. Для его расчета следует определять должный диаметр корня аорты по формулам Roman, Deveroux или van Kimmenade [3–5], а затем вычислять Z-критерий, который представляет собой разность между истинным и должным диаметрами корня аорты, деленную на поправочный коэффициент, различный в зависимости от возраста пациента. Учитывая громоздкость формулы, затрудняющую ее использование в повседневной практике, мы предлагаем пользоваться одним из калькуляторов, доступных on-line, например, с сайта общества

больных с синдромом Марфана (<http://www.marfan.org/dx/zscore>).

Критерии диагностики СМ полностью изложены в первом пересмотре Российских национальных рекомендаций по ННСТ [6], а также в авторизованном переводе пересмотра Гентских критериев диагностики синдрома Марфана [7].

Среди заболеваний, требующих проведения дифференциального диагноза с синдромом Марфана, особого внимания заслуживает синдром Льюиса-Дитца, характеризующийся триадой признаков: гипертелоризм, расщепление увулы/твердого нёба и/или извитость артерий с восходящей аневризмальной/расслоением аорты. В основе синдрома лежат гетерозиготные мутации в генах *TGFBR1* или *TGFBR2*, кодирующих рецепторы 1 или 2 типов трансформирующего фактора роста-β. По сравне-

Таблица 2

**БАЛЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ  
ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА**

| Признаки  | Баллы |
|---|-------|
| Признак запястья и большого пальца  | 3     |
| Признак запястья или большого пальца  | 1     |
| Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки   | 1     |
| Килевидная деформация грудной клетки  | 2     |
| Вальгусная деформация стопы   | 2     |
| Плоскостопие  | 1     |
| Спонтанный пневмоторакс   | 2     |
| Эктазия твердой мозговой оболочки   | 2     |
| Протрузия тазобедренного сустава  | 2     |
| Отношение верх/низ $\leq 0,86$ и размах рук/рост $\geq 1,05$ без выраженного сколиоза   | 1     |
| Сколиоз или кифоз   | 1     |
| Неполное ( $170^\circ$ ) разгибание локтя   | 1     |
| Три из пяти лицевых признаков: долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия | 1     |
| Миопия  | 1     |
| Стрии   | 1     |
| Пролапс митрального клапана   | 1     |

нию с синдромом Марфана синдром Льюиса-Дитца характеризуется более агрессивным течением; расслоение аорты наблюдается в более молодом возрасте и/или при меньших (до 40 мм) ее размерах.

Несиндромные, или семейные, формы составляют большинство всех случаев генетически детерминированных форм АА. При семейной аневризме грудного отдела аорты (таблица 1) отсутствуют характерные клинические проявления, но прослеживается четкий семейный анамнез и выявляются мутации в генах *ACTA2* (встречается в 14% случаев), *TGFBR2* (в 4–9% случаев). Мутации в других известных заинтересованных генах (*MYH11*, *TGFBR1*, *MYLK*, *SMAD3*) встречаются не чаще 1–2%. Лишь около 20% случаев семейной аневризмы грудного отдела аорты приходится на мутации в известных генах, что делает чрезвычайно актуальным их дальнейшее изучение.

Изменения ЭЦМ в миокарде при ННСТ также могут сопровождаться нарушениями его сократимости и релаксации, приводя к снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и ухудшению показателей раннего диастолического наполнения. Подобные изменения были многократно описаны для синдрома Марфана [8–9]; имеются указания на наличие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с классическим и гипермобильным типом СЭД, синдромом Льюиса-Дитца, на нарушение диастолической функции при несовершенном остеогенезе и эластической псевдоксантоме [10–13]. Нами было выявлено ухудшение глобальной сократительной способности ЛЖ

у пациентов с несиндромной аневризмой грудного отдела аорты и кистозным медианекрозом по данным гистологического исследования по сравнению с пациентами с атеросклеротическим генезом АА (ФВсимпсон:  $58,4 \pm 10,9\%$  против  $63,7 \pm 7,4\%$ ;  $p = 0,017$ ), что может быть обусловлено изменением со стороны ЭЦМ миокарда ЛЖ [14]. Однако эти данные требуют подтверждения в ходе дальнейших исследований при выполнении магнитно-резонансной томографии с оценкой выраженности фиброза миокарда.

**Пролапс митрального клапана (ПМК)** — наследственное нарушение соединительной ткани с аутосомно-доминантным (*DCHS1*) или связанным с X-хромосомой (*FLNA*) типом наследования. Нарушение строения ЭЦМ при ПМК приводит к целому спектру патоморфологических изменений митрального клапана, который варьирует от простого отрыва хорды, приводящего к пролапсу изолированного сегмента задней створки митрального клапана, сохраняющего в остальном нормальную форму (фиброэластиновая недостаточность), до пролапса с вовлечением обеих створок при избыточности тканей клапана и расширении кольца (миксоматозный ПМК, или болезнь Барлоу) [15].

Пролапс митрального клапана относится к числу наиболее распространенных ННСТ. Распространенность ПМК в общей популяции согласно Framingham Heart Study составляет 2,4% и не зависит от пола и возраста [16]. Встречаемость ПМК в РФ, по данным регистра СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, составляет 1,3% [17]. Основным методом

диагностики пролапса митрального клапана в настоящее время является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК — при толщине створок в диастолу более 5 мм, что отражает наличие миксоматозной дегенерации створок, и неклассический ПМК — при соответствующей толщине менее 5 мм. Эти измерения чрезвычайно важны, поскольку стратификация риска пациентов с ПМК основана именно на толщине створок митрального клапана.

Влияние миксоматозных изменений соединительной ткани на функцию миокарда ЛЖ было продемонстрировано у пациентов (средний возраст  $53,8 \pm 12,9$  лет), которым по поводу тяжелой МН вследствие ПМК была выполнена пластика или протезирование митрального клапана (МК). По результатам патоморфологического исследования резецированных сегментов, выраженный миксоматоз створок МК (болезнь Барлоу) был выявлен у 60 пациентов (25,8%), фиброэластиновая недостаточность (ФЭН) — у 173 пациентов (74,2%). У пациентов с миксоматозом створок имело место существенное снижение продольной систолической деформации ( $-13,5 \pm 2,2\%$  против  $-16,6 \pm 2,3\%$ ;  $p = 0,008$ ) и скорости ранней диастолической деформации ( $1,14 \pm 0,20 \text{ с}^{-1}$  против  $1,34 \pm 0,18 \text{ с}^{-1}$ ;  $p = 0,04$ ) по сравнению с пациентами с ФЭН [18]. Таким образом, пациенты с выраженным миксоматозом створок МК имеют худшую систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, что может быть обусловлено поражением интрамиокардиального ЭЦМ.

У молодых пациентов (средний возраст  $19,7 \pm 1,6$  лет) с классическим миксоматозным ПМК по данным эхокардиографии также было выявлено снижение глобальной продольной систолической деформации по сравнению с пациентами с неклассическим немиксоматозным пролапсом ( $-15,5 \pm 2,9\%$  против  $-18,7 \pm 3,8\%$ ;  $p = 0,0002$ ) [19]. У последних ухудшение продольной систолической деформации наблюдалось лишь в септальных сегментах ЛЖ, что подтверждено при оценке регионарной деформации миокарда у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью по данным магнитно-резонансной томографии [20].

Подобные изменения сократимости ЛЖ, определенные как кардиомиопатия при пролапсе митрального клапана [19, 21], могут быть вторичными на фоне нарушения соединительной ткани, поскольку известно, что строение и функция миокарда

в большой степени зависят от интрамиокардиального ЭЦМ, который представляет собой единый континуум с соединительной тканью створок МК [22].

Существенные изменения произошли и в понимании молекулярных механизмов формирования и прогрессирования ПМК. Основное регулирующее влияние на строение ЭЦМ створок митрального клапана оказывает трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), который, являясь профибротическим цитокином, приводит к повышению экспрессии составляющих ЭЦМ (фибриллярного коллагена, фибронектина и протеогликанов) кардиальными фибробластами и их деградации через регулирование экспрессии матричных металлопротеиназ. У пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК, была показана гиперпродукция ЭЦМ под влиянием экзогенного TGF- $\beta$ , опосредованная Smad2/3 и p38 MAPK (компоненты классического и альтернативного TGF- $\beta$  сигнальных путей). Также показано, что увеличение объема ЭЦМ в створках МК положительно коррелирует с повышением экспрессии TGF- $\beta$ , а уровень TGF- $\beta$  коррелирует с толщиной створки, что подтверждает роль TGF- $\beta$  в прогрессировании миксоматоза [23, 24]. По нашим данным, не только тканевые, но и сывороточные уровни TGF- $\beta$  повышены у пациентов с ПМК (TGF- $\beta_1$ :  $15,2 \pm 12,3$  против  $9,3 \pm 7,7$  нг/мл,  $p = 0,004$ ; TGF- $\beta_2$ :  $3,0 \pm 1,9$  против  $2,5 \pm 1,2$  нг/мл,  $p = 0,04$ ) по сравнению с контрольной группой. Повышение концентрации обеих изоформ TGF- $\beta$  в сыворотке крови у пациентов с ПМК взаимосвязано с морфологией МК: повышение TGF- $\beta_1$  коррелирует с толщиной задней створки МК ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,01$ ), а концентрация TGF- $\beta_2$  — с глубиной пролабирования створок МК ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,05$ ). Также наблюдается сильная корреляция между концентрацией TGF- $\beta_2$  и глобальной продольной диастолической скоростью деформации ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,0001$ ) [25]. У прооперированных пациентов с ПМК сывороточная концентрация обеих изоформ TGF- $\beta$  также оказалась взаимосвязанной с морфологией МК после операции: повышение концентрации TGF- $\beta_1$  достоверно коррелировало с толщиной задней створки МК ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,016$ ), а концентрация TGF- $\beta_2$  с резидуальным прогибом створок МК ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,007$ ). Эти данные указывают на существенное влияние TGF- $\beta$  на прогрессирование миксоматозных изменений митрального клапана и снижение сократительной способности ЛЖ у всех групп пациентов с ПМК [26].

В экспериментальных работах было показано, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (ИАПФ/БРА) могут снижать экспрессию TGF- $\beta$  и препятствовать его основным эффектам

[27, 28]. Также в работе Geirsson A. et al. (2012) было продемонстрировано ингибирование блокаторами РАП продукции ЭЦМ, индуцированной TGF- $\beta$ , в культуре интерстициальных клеток, полученных у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшихся пластике МК [23]. В ретроспективном исследовании нами было показано, что у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, створки митрального клапана оказались существенно тоньше (передняя створка:  $3,5 \pm 1,4$  мм против  $4,2 \pm 1,1$  мм;  $p = 0,002$ ; задняя створка:  $3,7 \pm 0,82$  мм против  $5,0 \pm 1,3$  мм;  $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о меньшей степени миксоматозной дегенерации. Схожие данные были получены и при анализе патоморфологических данных строения створок МК, удаленных в ходе хирургического вмешательства: между группами была достоверная разница по частоте миксоматозного утолщения створок МК. В группе терапии ИАПФ/БРА признаки миксоматоза створок встречались достоверно реже, чем в группе без терапии ( $\chi^2 = 8,62$ ,  $p = 0,003$ ; точный критерий Фишера  $p = 0,007$ ). При этом, концентрация TGF- $\beta_2$  в сыворотке крови у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, была в три раза меньше, чем у пациентов без терапии ( $2,2 \pm 1,5$  нг/мл против  $7,6 \pm 0,5$  нг/мл;  $p < 0,00001$ ). Для TGF- $\beta_1$  наблюдалась такая же закономерность, несмотря на больший разброс показателей ( $16,1 \pm 32,9$  нг/мл против  $55,9 \pm 70,7$  нг/мл;  $p < 0,00001$ ) [29]. Представленные результаты позволяют предполагать, что терапия ИАПФ/БРА оказывает существенное влияние на концентрацию TGF- $\beta_1$  и TGF- $\beta_2$  в сыворотке крови, воздействующих на морфологию МК у пациентов с ПМК и согласуются с данными, полученными у пациентов с синдромом Марфана,

у которых также концентрация TGF- $\beta_1$  была ниже у пациентов, получающих лозартан, чем у пациентов без терапии [30]. Дальнейшее выполнение проспективных рандомизированных исследований позволит определить место ИАПФ/БРА в медикаментозной терапии пролапса митрального клапана.

Помимо наследственных синдромов выделяют ряд **диспластических фенотипов (ДФ)**, объединенных на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующихся более доброкачественным течением [6]:

1. MASS-подобный фенотип;
2. марфаноидная внешность (МВ);
3. элерсоподобный фенотип;
4. доброкачественная гипермобильность суставов;
5. неклассифицируемый фенотип.

*MASS-подобный фенотип* (синоним: марфаноподобный фенотип) характеризует пациентов, которые имеют пограничное расширение корня аорты ( $Z$  около 1,9–2,0) в сочетании с миопией и/или пролапсом митрального клапана и наличием признаков системного вовлечения соединительной ткани менее 5 баллов (при MASS-фенотипе — 5 баллов и более).

#### *Марфаноидная внешность*

О МВ следует говорить при наличии признаков вовлечения костной системы [31] и отсутствии клинически значимых признаков вовлечения органа зрения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Костная система считается вовлеченной, если выявлены 4 малых костных признака у лиц с астеническим типом телосложения (таблица 3).

Таблица 3

### ПРИЗНАКИ МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТИ

| № | Признак   |
|---|---|
| 1 | Один из коэффициентов долихостеномелии:<br>▪ уменьшение отношения верхнего сегмента к нижнему — (В: Н < 0,89);<br>▪ увеличение отношения размах рук к росту — (РР: Р > 1,03) при условии нетяжелой степени сколиоза |
| 2 | Один из признаков арахнодактилии:<br>▪ симптом запястья;<br>▪ симптом большого пальца   |
| 3 | Деформация грудной клетки любой степени (килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки или ее асимметрия)  |
| 4 | Вальгусная деформация стопы   |
| 5 | Плоскостопие  |
| 6 | Протрузия тазобедренного сустава любой степени  |
| 7 | Сколиоз или тораколумбальный кифоз  |
| 8 | Лицевые дизморфии (не менее двух из пяти: долихоцефалия, энтофтальм, гипоплазия скуловых костей, антимонголоидный разрез глаз, ретрогнатия)   |

**Примечание:** В: Н — соотношение верхней и нижней половины туловища, РР: Р — соотношение размаха рук к росту.

В диагностике МВ, как и при распознавании иных диспластических фенотипов, используются более мягкие критерии изменения костной системы, чем те, которые включены в Гентские критерии для оценки системного вовлечения соединительной ткани при диагностике синдрома Марфана — используются пограничные значения коэффициентов долихостеномелии (РР:  $P > 1,03$  и В:  $H < 0,89$ ), только два (а не три) из пяти лицевых дизморфий, небольшие деформации грудной клетки, легкое плоскостопие и сколиоз [32].

Вместе с тем, даже такие легкие признаки МВ имеют клиническое и прогностическое значение и могут рассматриваться как предикторы фибрилляции предсердий и склеродегенеративных поражений аорты у лиц старших возрастных групп [33, 42].

*Элерсopodobный фенотип* включает 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 элерсopodobному фенотипу — наличие не менее двух малых признаков вовлечения кожи [34].

*Доброкачественная гипермобильность суставов* диагностируется лишь на основе признаков повышенной мобильности суставов и может включать в себя как случаи повышенной мобильности, достигнутой регулярными физическими тренировками, так и гипермобильность суставов, в основе которой лежат мутации гена теназина-Х и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков ЭЦМ.

#### *Неклассифицируемый фенотип*

К *неклассифицируемому фенотипу* следует относить «неспецифические нарушения соединительной ткани». Согласно пересмотренным Гентским критериям, к этой категории относятся случаи выявления 5 и более баллов системного вовлечения соединительной ткани у лиц моложе 20 лет без расширения аорты и признаков ПМК [2].

Наиболее распространенным ДФ является МВ — 15%. Другие ДФ выявляются существенно реже: элерсopodobный фенотип — всего в 2% случаев, доброкачественная гипермобильность суставов и неклассифицируемый фенотип — по 1% случаев [35].

Интересным и важным в понимании роли МВ является установленный нами факт существования взаимосвязи между скелетными нарушениями и изменениями структуры и функции сердца. Такие изменения оказываются тем более выраженными,

чем больше число и степень выраженности скелетопатий [36]. Удалось выявить взаимосвязь между некоторыми малыми аномалиями сердца (МАС) и их количеством, с одной стороны, и количеством и степенью выраженности скелетопатий, с другой. Специальное исследование, посвященное изучению асимметрии трехстворчатого аортального клапана (АТАК), позволило разработать четкие количественные ЭхоКГ-критерии диагностики этой аномалии и доказать ее взаимосвязь со скелетными признаками, сопутствующими МВ [37].

Несмотря на значительную распространенность МВ среди практически здоровых лиц молодого возраста, вопросы клинической значимости этого ДФ остаются недостаточно изученными. Наши исследования показали, что практически здоровые лица молодого возраста с МВ характеризуются более высоким уровнем активности симпато-адреналовой системы по сравнению с контролем. Это подтверждается результатами анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) по данным суточного мониторирования ЭКГ и АД (СМАД) [38]. Так, анализ показателей ВРС у юношей с МВ и контрольной группы выявил существенное уменьшение временных показателей, характеризующих выраженность синусовой аритмии у лиц с МВ. Наиболее выраженным снижением этих показателей оказались в дневные часы. Такие изменения показателей ВРС принято трактовать как признак повышения симпатического тонуса.

Впервые использованная нами для изучения вегетативной регуляции в процессе СМАД батарея тестов Ивинга позволила выявить у практически здоровых лиц молодого возраста с МВ высокую частоту нарушений вегетативного обеспечения, преимущественно за счет симпатического отдела ВНС. Так, патологический результат активной ортостатической пробы (АОП), выражающийся в уменьшении коэффициента 30:15 (К 30:15), снижении или избыточном повышении САД и появлении НПП в ортоположении, встречались у половины обследованных с МВ и в единичных случаях у лиц контрольной группы [39]. У лиц с МВ было выявлено снижение аэробных способностей организма по сравнению с контролем и высокая частота нарушений процессов реполяризации и сердечных аритмий по результатам СМАД и нагрузочных проб. Так, по данным тредмил-теста у лиц молодого возраста с МВ при сравнении с практически здоровыми юношами выявлена тенденция к снижению ТФН, а также замедленное восстановление частоты пульса и АД в восстановительном периоде, что свидетельствует о снижении адаптационных возможностей у лиц с МВ [40]. По результатам хол-

теровского мониторинга и тредмил-теста у лиц с ПМК и МВ значительно чаще, чем у практически здоровых лиц, регистрируются экстрасистолические аритмии.

Выявленные нами признаки повышенной симпатической активности и нерациональной адаптации сердечно-сосудистой системы практически здоровых лиц молодого возраста с МВ кажутся нам неслучайными и хорошо соотносятся с данными, полученными при обследовании лиц старших возрастных групп с МВ. Эти исследования дали нам основание рассматривать МВ в качестве предиктора развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и склеродегенеративных поражений аортального клапана [33, 41].

Приведенные нами данные наглядно демонстрируют анатомические и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, выявляемые у лиц с МВ. Вместе с тем и сама костная ткань у лиц молодого возраста с МВ не является функционально зрелой. При анализе работ, посвященных остеопорозу у детей и подростков, обращает на себя внимание выявляемая многими авторами взаимосвязь низкой минеральной плотности кости с костными признаками дизэмбриогенеза. Так, некоторые исследователи отметили достоверно чаще встречающуюся выраженную остеопению у подростков со сколиозом (11,9% по сравнению с 8,3% в здоровой популяции). Выявлена зависимость степени остеопении от выраженности сколиоза: среди детей с грубой деформацией позвоночника остеопения определялась у 70% пациентов. В. Г. Арсентьев установил, что у детей с вовлечением костной системы наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани значительно больше –1 STD в поясничных позвонках (52,8 и 16,7% в группе сравнения) и во всем скелете (38,9 и 0%) [42]. По нашим собственным данным, у лиц с МВ регистрируется снижение минеральной плотности кости, что может служить предпосылкой раннего формирования остеопороза [43].

Суммируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что существует необходимость четкого разделения ННСТ на наследственные синдромы, среди которых наиболее распространены АА и первичный ПМК, и диспластические фенотипы, среди которых наиболее распространенным и клинически значимым является МВ. Дальнейшие клинические и молекулярно-генетические исследования МВ и ННСТ, сопровождающихся марфаноподобным фенотипом, позволят существенно расширить наши представления об этой наследственно детерминированной патологии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Royce PM, Steinmann B. Connective Tissue and Its Heritable Disorders, Molecular, Genetic, and Medical Aspects. Wiley-Liss; 2002. 1201 p.
2. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476–485.
3. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64(8):507–512.
4. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age. *Am J Cardiol* 2012;110(8):1189–1194.
5. van Kimmenade RR, Kempers M, de Boer MJ et al. A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med* 2013;15(7):528–532.
6. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Березовская Г. А. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013;99 (приложение 1):1–32. [Zemtsovsky EV, Malev EG, Berезovskaya GA et al. Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (first revision). *Russian Journal of Cardiology.* 2013;99 (Suppl 1):1–32. In Russian].
7. Лунева Е. Б., Коршунова А. Л., Земцовский Э. В. и др. Пересмотр Гентских критериев диагностики синдрома Марфана (перевод). Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 2011; 1:1–27. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. In translational Luneva EB, Korshunova AL, Zemtsovsky EV. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Bulleten of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre.* 2011;1:1–27. In Russian].
8. Alpendurada F, Wong J, Kiotseoglou A et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1085–1091.
9. Kiotseoglou A, Saha S, Moggridge JC et al. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. *Echocardiography* 2011;28(4):416–430.
10. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW et al. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A.* 2006;140(2):129–136.
11. Eckman PM, Hsieh E, Rodriguez ER et al. Impaired systolic function in Loeys-Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy? *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):707–708.
12. Migliaccio S, Barbaro G, Fornari R et al. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: casualty or causality? *Int J Cardiol.* 2009;131(2):200–203.
13. Nguyen LD, Terbah M, Daudon P et al. Left ventricular systolic and diastolic function by echocardiogram in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Cardiol.* 2006;97(10):1535–1537.
14. Malev E, Luneva B, Mitrofanova L et al. Thoracic aortic aneurysm and left ventricular systolic function. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging.* 2014;16 (в печати).
15. Земцовский Э. В. Проплап митрального клапана. СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. 160 с. [Zemtsovsky EV. Mitral valve prolapse. Spb.:



Society «Knowledge» of St. Petersburg and Leningrad region, 2010:160. In Russian].

16. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(7):1298–1304.

17. Малев Э. Г., Желнинова Т. А., Пулит В. В. и др. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 2011;5:113–118. [Malev EG, Zhelninova TA, Pulit et al. Prevalence of mitral valve prolapse in russian population. *Translational Medicine.* 2011;5:113–118. In Russian].

18. Malev E, Kim G, Mitrofanova L, Zemtsovsky E. Preoperative left ventricular function in degenerative mitral valve disease. *J Cardiovasc Med.* 2014;15(3):222–229.

19. Malev E, Reeva S, Vasina L et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiol Young.* 2014;24(4):694–701.

20. Maniar HS, Brady BD, Lee U et al. Early left ventricular regional contractile impairment in chronic mitral regurgitation occurs in a consistent, heterogeneous pattern. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(4):1694–1699.

21. Attenhofer Jost C, Greutmann M, Connolly HM et al. Left ventricular cardiomyopathy in mitral valve prolapse: fact or fiction? *EMJ Cardiol.* 2015;3(1):30–37.

22. França HH. An interpretation — mitral valve prolapse syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(5):453–458.

23. Geirsson A, Singh M, Ali R et al. Modulation of transforming growth factor- $\beta$  signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation.* 2012;126 (11 Suppl 1): S189–197.

24. Hulin A, Deroanne CF, Lambert CA et al. Metallothionein-dependent up-regulation of TGF- $\beta$ 2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve. *Cardiovasc Res.* 2012;93:480–489.

25. Малев Э. Г., Пшепий А. Р., Васина Л. В. и др. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2013;2 (100):12–17. [Malev EG, Pshepiy AP, Vasina LV, Reeva SV, Timofeev EV, Korshunova AL, Zemtsovskiy EV. Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;2 (100):12–17. In Russian].

26. Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Омельченко М. Ю., Васина Л. В. Роль трансформирующего фактора роста- $\beta$  в патогенезе пролапса митрального клапана. Кардиология. 2012;52 (12):34–39. [Malev EG, Zemtsovsky EV, Omelchenko My, Vasina LV. The Role of Transforming Growth Factor- $\beta$  in the Pathogenesis of Mitral Valve Prolapse. *Kardiologiya.* 2012;52 (12):34–39. In Russian].

27. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):486–492.

28. El-Agroudy AE, Hassan NA, Foda MA, et al. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *Am J Nephrol.* 2003;23(5):300–306.

29. Малев Э. Г. Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05. М., 2014. 42 с. [Malev EG. Prevalence, pathogenetic mechanisms and characteristics of patients with mitral valve prolapse: Author. Dis. ... Doctor. med. Sciences: 14.01.05. Moscow, 2014. 42 p. In Russian].

30. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, et al. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation.* 2009;120(6):526–532.

31. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 62:417–426.

32. Тимофеев Е. В., Зарипов Б. И., Лобанов М. Ю. и др. Долichoстенoмeлия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Трансляционная медицина. 2013;4(21):62–69. [Timofeev EV, Zaripov BI, Malev EG, Lobanov MYu, Vyutrikh EV, Bergmane OA, Zemtsovsky EV. Dolichostenomelia as an Criterion of the marfanoid habitus. *Translational Medicine.* 2013;4:62–69. In Russian].

33. Земцовский Э. В., Лобанов М. Ю., Давтян К. У. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Вестник аритмологии. 2009;56:14–19. [Zemtsovskiy EV, Lobanov MYu, Davtyan KU. Dysplastic syndromes and phenotypes as predictors of arterial fibrillation paroxysms in patients with stable coronary artery disease. *Vestnik Aritmologii.* 2009;56:14–19. In Russian].

34. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 77(1):31–37.

35. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Реева С. В. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013;4(102):38–44. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Reeva SV et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;4 (102):38–44. In Russian].

36. Тимофеев Е. В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05. М., 2011. 22 с. [Timofeev EV. The prevalence of dysplastic syndromes and phenotypes and their relationships with the peculiarities of heart rate in young adults: Author. Dis. ... PhD. med. Sciences: 14.01.05. Moscow, 2011. 22 p. In Russian].

37. Земцовский Э. В., Антонов Н. Н., Красовская Ю. В., Парфенова Н. Н. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана. Терапевтический архив. 2006;12:50–55. [Zemtsovsky EV, Krasovskaya YuV, Parfenova NN, Antonov NN. Tricuspid asymmetry: diagnostic criteria and clinical evaluation. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; 12:50–55].

38. Земцовский Э. В., Реева С. В., Тимофеев Е. В., Малев Э. Г., Тихоненко В. М. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. Вестник аритмологии. 2010;59:47–52. [Zemtsovsky EV, Reeva SV, Timofeev EV, Malev EG, Tikhonenko VM. On cardiac arrhythmia and heart rate variability in subjects with the marfanoid appearance. *Vestnik Aritmologii.* 2010;59:47–52. In Russian].

39. Реева С. В., Малев Э. Г., Панкова И. А., Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью. Российский кардиологический журнал. 2013;1 (99):23–27. [Reeva SV, Malev EG, Pankova IA, Timofeev EV, Zemtsovsky EV. Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;1(99):23–27. In Russian].

40. Реева С. В., Малев Э. Г., Панкова И. А., Тимофеев Е. В., Толерантность к физической нагрузке и аритмии у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013; 2: 45–47. [Reeva SV, Pankova IA, Malev EG, Timofeev EV. Physical capacity and cardiac arrhythmias in young persons with mitral valve prolapse and marfanoid habitus. *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples.* 2013;2:45–47. In Russian].

41. Парфенова Н. Н., Хасанова С. И., Митрофанова Л. Б., Дубова Е. В., Земцовский Э. В. Роль наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана. Российский кардиологический журнал 2013;1(99):50–53. [Parfenova NN, Khasanova SI, Mitrofanova LB, Dubova EV, Zemtsovsky EV. Hereditary mechanisms in the development of sclerotic degenerative disorders of aortic valve. Russian Journal of Cardiology. 2013;1(99):50–53. In Russian].

42. Арсентьев В. Г., Никифорова И. Д. Исследование минеральной плотности костной ткани при дисплазиях соединительной ткани у детей. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009; Прил. 1(25). Ч. II: 443. [Arsentyev VG, Nikiforova ID. The study of bone mineral density in connective tissue dysplasia in children. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoi akademii. 2009; Supp. 1(25):443. In Russian].

43. Белоусова Т. И., Убелс М. А., Земцовский Э. В. Остеопороз и наследственные нарушения соединительной ткани у лиц молодого возраста. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2013;3:145–151. [Belousova TI, Ubels MA, Zemtsovsky EV. Osteoporosis and heritable connective tissue disorders at people of young age. Newsletter of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2013;3:145–151. In Russia].

#### Информация об авторах

Земцовский Эдуард Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией соединительнотканых дисплазий (НИЛ СТД) СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ;

Малев Эдуард Геннадиевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ СТД СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова;

Реева Светлана Вениаминовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ СТД СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ;

Лулева Екатерина Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ СТД СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова;

Парфенова Нина Николаевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ СТД СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ;

Рудой Андрей Семенович — доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-полевой терапии БГМУ;

Беляева Елена Леонидовна — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»;

Лобанов Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ, заведующий отделением функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

#### Author information:

Eduard V. Zemtsovsky, DM, Professor, Head of Research Laboratory of connective tissue dysplasia, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Eduard G. Malev, DM, Leading Researcher of Research Laboratory of connective tissue dysplasia, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Svetlana V. Reeva, PhD, Senior Researcher of Research Laboratory of connective tissue dysplasia, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Ekaterina B. Luneva, PhD, Senior Researcher of Research Laboratory of connective tissue dysplasia, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Nina N. Parfenova, PhD, Leading Researcher of Research Laboratory of connective tissue dysplasia, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Andrey S. Rudoy, DM, Chief of the Department of Military Field Therapy, Belarusian State Medical University;

Elena L. Belyaeva, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician at the Medical Unit, Hospital № 26;

Mikhail Yu. Lobanov, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of functional diagnostics, Hospital № 26.