

Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани

Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

Strategy and tactics of treatment of patients with hereditary connective tissue disorders

Резюме. Лечение наследственных нарушений соединительной ткани включает комплексную терапию: немедикаментозную и медикаментозную. Этиологическое лечение не разработано, лекарственные препараты применяют с целью проведения патогенетической и симптоматической терапии, включающей стимуляцию коллагенообразования, коррекцию нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизацию минерального обмена, улучшение биоэнергетического состояния организма и купирование патологических симптомов и ассоциированных заболеваний и осложнений. **Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, немедикаментозное лечение, патогенетическое и симптоматическое медикаментозное лечение.

Summary. The treatment of inherited disorders of connective tissue includes a comprehensive non-drug therapy and medication. Etiological treatment is developed, drugs used for the purpose of pathogenetic and symptomatic therapy, including the stimulation of collagen, correcting violations synthesis and catabolism of glycosaminoglycans stabilization of mineral metabolism, improving the condition of the body and bioenergy relief of pathological symptoms and associated diseases and complications.

Keywords: hereditary connective tissue disorders, non-pharmacological treatment, pathogenetic and symptomatic pharmacological treatment.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) относятся к полисиндромным заболеваниям с прогрессивным течением и развитием осложнений в разные возрастные периоды. К социально значимым проявлениям ННСТ, обуславливающим качество и прогноз жизни, относятся, во-первых, изменения сердечно-сосудистой системы, нередко манифестирующие тяжелыми осложнениями в молодом возрасте. Во-вторых, изменения

структуры других органов (bronхов и легких, пищеварения, почек и мочеточников и др.), вызывающих под влиянием неблагоприятных факторов нарушения функции системы и появление патологических состояний, также влияющих на трудоспособность, социальную активность и качество жизни. Известно более 250 синдромов ННСТ – моногенных и полигенно-мультифакториальных, обусловленных мутациями в генах белков экстрацеллюлярного матрикс-

са соединительной ткани [1]. Этиологическое лечение ННСТ отсутствует, в реальной клинической практике возможно проведение патогенетической, заместительной и симптоматической терапии, направленной на предупреждение осложнений, сохранение качества и улучшение прогноза жизни. Известные методы немедикаментозного и медикаментозного лечения основываются на мнении специалистов, поскольку проведение контролируемых рандомизированных исследований невозможно в связи с длительностью патогенетической и заместительной терапии, не проявляющих быстрого эффекта.

Общие подходы к лечению ННСТ предусматривают комплекс мероприятий, включающий определенный образ жизни, психологическую поддержку, дозированные физические нагрузки, немедикаментозные, медикаментозные и хирургические методы [2]. Своевременная диагностика ННСТ, реализация комплексного подхода к лечению пациентов с раннего возраста – залог успешной профилактики осложнений и предотвращения прогрессирования заболевания.

Образ жизни при ННСТ включает правильное чередование физических и эмоциональных нагрузок с активным отдыхом, полноценным сном.

Физическая активность предполагает аэробные нагрузки, их вид и продолжительность зависят от сте-

пени подготовленности пациента и функциональных нарушений, обусловленных изменениями, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. Предпочтение в выборе спорта следует отдавать низко- и среднединамическим видам: бильярд, боулинг, гольф, настольный теннис; из высокодинамических: бадминтон, спортивная ходьба. Предварительный *скрининг для допуска к занятиям профессиональным спортом* должен включать семейный анамнез (преждевременная смерть до 50 лет вследствие сердечно-сосудистого заболевания у близкого родственника; заболевания сердца у близких родственников молодого (до 50 лет) возраста; наличие у близких родственников сердечно-сосудистых заболеваний, включающих кардиомиопатию правого желудочка, синдром Марфана, синдром удлиненного или короткого интервала QT, синдром Бругада, жизнеугрожающие аритмии сердца, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, болезнь Лева–Ленегра); жалобы и анамнез, указывающие на патологию сердечно-сосудистой системы; данные физического осмотра, свидетельствующие о шуме над областью сердца, признаках синдрома Марфана или коарктации аорты [3].

Положительно влияют на состояние здоровья при ННСТ следующие

непрофессиональные спортивные занятия: езда на велосипеде, лыжах, игра в теннис, бадминтон, регби, плавание. При ННСТ не рекомендуются занятия тяжелой атлетикой, борьбой, прыжки с парашютом, дайвинг, горные лыжи, футбол, хоккей, баскетбол [4].

Лечебная физкультура показана в случае снижения физической работоспособности и включает комбинации форм и средств для достижения основной цели – укрепление и/или восстановление физического здоровья, повышение тренированности и трудоспособности человека. Методику лечебной физкультуры выбирает врач, обобщивший результаты физикального, инструментального и лабораторного исследований, заключений консультантов. Физическая нагрузка во время занятий лечебной физкультурой направлена на улучшение функций опорно-двигательного аппарата, укрепление околосуставных тканей (связки, мышцы); активизацию нейрогуморальных механизмов с включением дополнительных гуморальных регуляторов метаболизма, тканевых гормонов, гормонов желёз внутренней секреции и других биологических активных агентов. В результате занятий лечебной физкультурой регулируется равновесие процессов возбуждения и торможения; улучшается деятельность двигательного, вести-

булярного, слухового, зрительного и тактильного анализаторов; улучшается функциональное состояние сердечно-сосудистой, респираторной, пищеварительной, эндокринной, мочевыделительной и нервной системы [2, 5].

Рекомендуются следующие формы лечебной физкультуры: плавание, ходьба, гимнастика, массаж.

Диетотерапию назначают с достаточным содержанием белка, углеводов, жиров, витаминов, макро- и микроэлементов; вместе с тем конкретные рекомендации зависят от степени вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта и ассоциированных с ННСТ заболеваний, т.е. от клинических проявлений и результатов инструментальных исследований органов пищеварения. Калорийность пищи должна соответствовать характеру и степени энергетических затрат и массе тела. Рекомендуется дробное питание (4 основных и 2 дополнительных приема пищи) с рациональным ограничением потребления насыщенных жиров, включением в рацион продуктов питания с высоким содержанием пищевых волокон, магния, калия, антиоксидантов [5]. Т.И. Кадурина и соавт. отметили у большинства детей с ННСТ снижение уровня макро- и микроэлементов (кремния, селена, калия, меди, кальция, марганца, железа, магния),

принимающих участие в синтезе и созревании коллагена, минерализации костной ткани [2].

В лечении ННСТ широко используют многие *физиотерапевтические методы*, оказывающие непосредственное влияние на метаболизм соединительной ткани: магнито-, лазеротерапию, ионофорез с лекарственными препаратами, бальнеологические др. [5].

Психотерапевтические методы занимают значительное место в комплексном подходе к лечению пациентов с ННСТ в связи с наличием у большинства пациентов дисфункции вегетативной нервной системы. Важным этапом достижения эффективности в лечении является понимание самим пациентом сущности возникающих симптомов, желание сотрудничать с врачом и готовность к выполнению всех врачебных рекомендаций. Оказание психологической поддержки и помощи близких людей, родственников способствует достижению эффекта в лечении. Психотерапевты применяют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, начиная часто с рациональной психотерапии, ориентированной на понимание пациентом связи своих жалоб с психогенными факторами и на возможность их коррекции. Медикаментозное лечение включает препараты растительного проис-

хождения (выбор которых в большей степени эмпирический), психотропные, нейрометаболические, вегетотропные, энерготропные средства и антиоксиданты; средства, стимулирующие центральную нервную систему [6,7].

Медикаментозная терапия ННСТ направлена на стимуляцию коллагенообразования, коррекцию нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизацию минерального обмена, улучшение биоэнергетического состояния организма, купирование патологических симптомов, лечение ассоциированных заболеваний и осложнений [2, 4].

Нарушения развития соединительной ткани вследствие генетически измененного фибриллогенеза обуславливают применение средств, участвующих в образовании фибрилл коллагена. Известно 27 типов коллагена, из которых основными (мажорными) являются I, II и III типы. Молекулы коллагена состоят из трех полипептидных цепей, называемых α -цепями. Идентифицировано более 20 α -цепей, большинство которых имеет в своем составе 1000 аминокислотных остатков, но цепи несколько отличаются аминокислотной последовательностью. В структуре α -цепей коллагена каждая третья аминокислота представлена глицином, 1/4 – пролином или 4-гидроксипролином, каждая

десятая – аланином. В составе первичной структуры α -цепи коллагена содержится также нестандартная аминокислота гидроксизин, происходящая из пищевого лизина и отсутствующая в большинстве других белков млекопитающих. Каждая из этих аминокислот имеет большое значение для формирования коллагеновых фибрилл. В случае дефицита одной из аминокислот изменяются свойства коллагена [8].

Биосинтез коллагена – сложный многоступенчатый процесс, который осуществляется в присутствии атмосферного кислорода, ионов железа, аскорбиновой кислоты и D-кетоглутарата (активатора ферментов). Нарушение стадий процесса биосинтеза коллагена, в случае недостаточного поступления в организм вышеперечисленных факторов, приводит к синтезу неполноценных фибрилл, теряющих свои основные свойства.

В качестве *средств, стимулирующих коллагенообразование* при ННСТ, рекомендуют аминокислоты L-лизин и L-пролин, пиаскледин 300, солкосерил [4, 9].

Свободный лизин участвует в образовании поперечных сшивок при созревании коллагена, образующихся при участии медьсодержащего фермента лизилоксидазы. Пролин – основная аминокислота коллагена, его концентрация в клетке и наличие

кофакторов ферментов во многом определяют синтез полноценного коллагена на стадии трансляции. Исследования Т.И. Кадуриной по метаболической коррекции биохимических нарушений при ННСТ показали взаимосвязь между сниженным содержанием лизина и/или пролина в сыворотке крови и длительностью и/или тяжестью заболевания [9]. Предложенная автором комплексная схема лечения, включающая три этапа метаболической коррекции с использованием на третьем этапе L-лизина, L-пролина и хондропротекторов, позволила достичь стабилизации состояния у большинства пациентов. Продолжительность курса лечения выбирается индивидуально, в среднем курс составляет 2–4 месяца. После проведенного лечения и перерыва (2 месяца и более) повторяют курс метаболической коррекции.

Пиаскледин 300 – неомыляемые соединения авокадо и масла бобов сои, замедляет развитие дегенеративных изменений в хрящевой ткани суставов, обладает анальгезирующим и противовоспалительным эффектом. Препарат стимулирует синтез коллагена; увеличивает экспрессию трансформирующего фактора роста β_1 в хондроцитах, обладающего анаболическим эффектом, тем самым способствует регенерации хрящевой ткани; усили-

вает синтез ингибитора активатора плазминогена; регулирует синтез макромолекул межклеточного вещества суставного хряща и является стимулятором синтеза макромолекул гиалинового хряща; подавляет выработку индуцированных металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина) и воспалительных цитокинов (интерлейкина 1, простагландина E₂) [10]. Курс лечения пиаскледином 300 составляет 6 месяцев [2].

Солкосерил – депротеинизированный диализат из крови молочных телят, содержит широкий спектр низкомолекулярных компонентов клеточной массы и сыворотки с молекулярной массой 5000 D (в том числе гликопротеиды, нуклеозиды и нуклеотиды, аминокислоты, олигопептиды). Препарат улучшает транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, находящимся в условиях гипоксии, повышает синтез внутриклеточного АТФ и способствует увеличению доли аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования, активизирует репаративные и регенеративные процессы в тканях, стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена стенки сосудов [10].

Вместе с коллагеностимулирующими препаратами назначают *кофакторы синтеза коллагена*, включающие витамины С, Е, группы В, макроэлементы (магний, кальций,

фосфор, калий) и микроэлементы (медь, цинк, селен, кремний, бор, марганец).

Витамин С (аскорбиновая кислота) необходим для биосинтеза коллагена и проколлагена, стимулирует пролиферацию фибробластов, ингибируя коллагеназы, наряду с витамином Р, содержащим бифлавоноиды, способствует стабилизации молекулы коллагена. Витамин С – антиоксидант, регулирует окислительно-восстановительные процессы, участвует в активации ферментов, репаративных процессах и выработке глюкокортикостероидов, улучшает усвоение кальция и железа, увеличивает устойчивость витаминов В_{1,2}, А, Е, пантотеновой и фолиевой кислоты в организме человека. Препарат регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, С₃-компонента комплемента, интерферона), способствует фагоцитозу, повышает сопротивляемость организма к инфекциям. Витамин С тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления и аллергических реакций, проявляет антиагрегантные свойства, уменьшает сосудистую проницаемость, повышает синтез протромбина [10].

При ННСТ витамин С применяют (при отсутствия оксалурии и мочекаменной болезни) в больших дозах:

0,5–1,0–2,0 г в сутки в течение 3–4 недель [11, 12].

Для пациентов с ННСТ необходим магний, участвующий во многих биохимических реакциях, регулирующих синтез и катаболизм коллагена, энергетический, пластический и электролитный обмены. Концентрация магния в организме человека зависит от содержания иона в пище и воде, при недостаточном его поступлении в организм человека развивается дефицит магния с неспецифическими клиническими синдромами, подобными распространенным заболеваниям. Современные представления об участии магния в развитии ННСТ свидетельствуют об измененных молекулярных механизмах формирования соединительной ткани при гипомагниемии. При дефиците ионов магния наблюдают дестабилизацию транспортной РНК, дезактивацию гиалуронансинтеза и повышение активности гиалуронидаз, активацию матриксных металлопротеиназ, инактивацию эластаз, активацию трансклутаминазы и лизилоксидазы [13]. Среди пациентов, госпитализированных в стационары по поводу различных заболеваний, частота дефицита магния достигает 47,8% в виде явных либо скрытых субклинических синдромов, указывающих на поражение сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, репро-

дуктивной, опорно-двигательной системы [14].

С целью профилактики и лечения дефицита магния для улучшения структуры соединительной ткани (активация процесса синтеза коллагена) применяют магнийсодержащие препараты в виде органических соединений: лактата, цитрата, пидолата, оротата, аспаргината (**Панангин**). Органические соли магния отличает высокая абсорбция в желудочно-кишечном тракте: цитрат и аспаргинат – 30–37%, оротат и лактат – 38–40%, пидолат – 43% [15]. Комбинированные препараты, содержащие пидолат и лактат магния, а также пиридоксин – витамин В₆ (**Магне-В₆**), рекомендованы к применению у детей и взрослых. Витамин В₆ способствует повышению всасывания магния в кишечнике, улучшает его транспорт в клетки и процессы внутриклеточного накопления, потенцирует фармакологические эффекты магния. Витамин В₆ имеет важное значение для нормального метаболизма в организме человека: он участвует в обмене аминокислот, синтезе нейромедиаторов и многих ферментов, обладает нейро-, кардио- и гепатотропным, а также гемопоэтическим действием. Сочетание магния и витамина В₆ усиливает физиологические эффекты компонентов и расширяет показания для их применения [16, 17].

Магне В₆ применяют в рекомендованных возрастных дозах (для взрослых по 2 таблетке или по 1 ампуле 3 раза в день), продолжительность лечения составляет от 2 до 4 месяцев, курсы повторяют 2–3 раза в год [17].

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

Коррекция метаболизма гликозаминогликанов осуществляется хондроитина сульфатом и глюкозамина сульфатом. Глюкозамина сульфат стимулирует синтез физиологических протеогликанов и снижает активность катаболических ферментов, включая металлопротеиназы. Хондроитина сульфат – группа структурно подобных полисахаридов, состоящих из сульфатированных и несulfатированных остатков глюкуроновой кислоты, являющихся главным компонентом экстрацеллюлярного матрикса многих тканей, включая хрящ, кость, кожу, связки и сухожилия. Препараты назначают в дозах, рекомендуемых производителями, продолжительность курса лечения составляет от 3 до 12 месяцев [1, 12, 18].

Минеральный обмен у пациентов с ННСТ стабилизируют, применяя препараты, нормализующие

концентрацию фосфора и кальция. Препараты витамина D играют важную роль в поддержании гомеостаза кальция и костного ремоделирования. Назначают нативные витамины и активные метаболиты витамина D. При остеопорозе применяют препараты алендроновой, ризендроновой, ибандроновой кислоты, стронция ренелат [19].

Результаты исследований свидетельствуют о структурных нарушениях сердечно-сосудистой системы при ННСТ, сопровождающихся вторичной митохондриальной недостаточностью [20, 21].

С целью коррекции биоэнергетического состояния организма применяют препараты, содержащие фосфорные соединения – фосфаден, коэнзим Q10, Lкарнитин, лецитин, эликсир янтарной кислоты, а также милдронат.

Фосфаден входит в состав важнейших коферментов, участвующих в активации ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в клетках и тканях организма; является фрагментом АТФ, осуществляющей эндотермические реакции, обеспечивающие мышечную активность и синтез белка. Улучшает макро- и микроциркуляцию, что в сочетании с улучшением тканевого метаболизма оказывает благоприятное воздействие на трофику тканей и процессы регенерации [10].

Коэнзим Q10 (биологически активная добавка) – антиоксидант, поставщик электронов в дыхательной цепи, участвует в тканевом дыхании, поддерживает транспорт кальция.

Карнитин стимулирует метаболические процессы, регенерацию, участвуя в различных звеньях энергетического обмена, оказывает анаболическое, антигипоксическое действие. Карнитин способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (в т.ч. пальмитиновой) с образованием ацетил-КоА, необходимого для обеспечения активности пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ. Препарат активизирует аэробные процессы и угнетает анаэробный гликолиз [10].

Милдронат® – структурный аналог гамма-бутиробетаина, вещества, присутствующего в каждой клетке организма человека, снижает транспорт длинноцепочечных жирных кислот (через мембрану митохондрий) и их карнитинзависимое окисление, уменьшая потребление кислорода и препятствуя накоплению в клетках активных радикалов ацилкарнитина. За счет двоиного механизма действия милдронат в условиях ишемии и гипоксии восстанавливает равно-

весие процессов доставки кислорода и его потребления, предупреждает нарушение транспорта АТФ; устраняет накопление токсических продуктов обмена, защищая клетки от повреждения, одновременно заставляя их активно использовать в гликолитическом цикле энергетически выгодный пируват. Милдронат способен стимулировать активность эндотелиальной NO-синтазы, в результате вызывая расширение периферических сосудов и улучшение функции эндотелия [22].

Милдронат является универсальным цитопротектором с механизмом действия, направленным на оптимизацию процессов выработки и потребления кислорода, предотвращение повреждения клеточных мембран, возобновление внутриклеточного транспорта АТФ, индукцию биосинтеза белков, ответственных за энергообеспечение и сохранение ишемизированной ткани различных органов (сердце, головной мозг, периферические регионы) [23].

У пациентов с ННСТ отмечают снижение эффективности работы сердца: при дозированной физической нагрузке на фоне исходно высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышения индекса напряжения миокарда определяется увеличение энергетических затрат и невысокий объем выполненной работы. При увеличении ЧСС происхо-

дит сокращение времени сердечного цикла, сопровождающееся укорочением диастолы, в течение которой происходит кровоток в коронарных артериях. Потребность миокарда в кислороде повышается с увеличением ЧСС, а перфузия сердечной мышцы ухудшается в связи с укорочением времени диастолического расслабления и неполноценностью коронарного кровотока. Возникают метаболические нарушения, исходом которых является дистрофия миокарда, создавая субстрат для развития сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца. Коррекция метаболизма милдронатом у пациентов с ННСТ позволяет сохранить структуру и функцию внеклеточного матрикса и кардиомиоцитов [24].

Милдронат применяют в капсулах: 250 мг 4 раза в сутки или 500 мг 2 раза в сутки, в течение 5–10 дней, затем дозу снижают до 500 мг в сутки и продолжают лечение в течение 4 недель. В виде инъекций милдронат назначают по 5,0 мл внутривенно в течение 10–14 дней. Курс лечения повторяют 2–3 раза в год [10, 25].

Симптоматическое лечение направлено на улучшение качества жизни, замедление прогрессирования и предупреждение осложнений ННСТ. Лечебные мероприятия проводят в зависимости от доминиру-

ющих клинических проявлений синдрома или фенотипа.

Сердечно-сосудистые аномалии часто определяют у пациентов с ННСТ. Пролапс митрального клапана как самостоятельный синдром или проявление системного вовлечения соединительной ткани относится к наиболее распространенным аномалиям. Назначение медикаментозного лечения зависит от степени пролабирования, митральной регургитации; вегетативной дисфункции, во многом определяющих субъективные ощущения пациентов; характера нарушений ритма и проводимости сердца; функционального класса сердечной недостаточности.

Препараты выбора в лечении пациентов с пролапсом митрального клапана – β -адреноблокаторы [26]. Бета-адреноблокаторы вызывают конкурентную блокаду β -адренорецепторов миокарда, сосудов и других органов и тканей. В результате блокады β_1 -адренорецепторов миокарда снижается сократимость миокарда и ЧСС, уменьшается возбудимость водителя ритма, замедляется скорость проведения импульса по проводящей системе сердца. Уменьшение ЧСС под влиянием β -адреноблокаторов обуславливает удлинение диастолы и время коронарной перфузии. Препараты имеют антиоксидантные свойства, улучшают метаболизм

миокарда за счет ингибирования выброса свободных жирных кислот из жировой ткани, вызванного катехоламинами. Под действием β -адреноблокаторов улучшается функция левого желудочка, уменьшается размер его полости и увеличивается фракция выброса. Важный эффект препаратов – подавление прямых кардио-токсических влияний катехоламинов на миокард [27].

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

Результаты исследований влияния препаратов магния при длительном применении у лиц с ННСТ и пролапсом митрального клапана показали, что улучшается структура соединительной ткани, нормализуется сосудистый тонус и функция вегетативной нервной системы, уменьшается степень пролабирования створок и повышается качество жизни пациентов [28].

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

Хирургические методы лечения показаны при высокой (более III) степени митральной регургитации, возникающей нередко при миксоматозе створок, дилатации и систолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса (по Симпсону менее 60%) [29].

Расширение и диссекция торакальной аорты, нередко становящиеся причиной смерти пациентов с ННСТ, встречаются при синдроме Марфана, Луис–Дитца, бicuspidальном аортальном клапане, семейной торакальной аневризме аорты, синдроме аневризмы-остеоартроза и др. Всем пациентам с синдромом Марфана и расширением аорты (более 50% нормального диаметра сосуда) рекомендуют назначение β -адреноблокаторов в стандартных дозах для возможного предупреждения прогрессирования расширения корня аорты, постоянного контроля АД (поддержание АД систолического на уровне 120, в случае диссекции – 110 мм рт. ст.), поддержания ЧСС менее 60 уд/мин. Препарат второй линии – ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан, третьей линии – блокатор кальциевых каналов [30].

Результаты клинических исследований применения **лозартана** в дозе 100 мг/сут при синдроме Марфана

показали предотвращение прогрессирования расширения торакальной аорты на уровне корня и синотубулярного соединения в результате подавления активности сигнальных путей трансформирующего фактора роста β [31].

На фармацевтическом рынке Беларуси представлен лозартан (**Сентор**, ОАО «Гёдеон Рихтер»), который помимо системной вазодилатации и снижения общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения ЧСС оказывает антипролиферативное действие на миокард и сосудистую стенку, при длительном приеме ослабляя пролиферативные свойства ангиотензина II в отношении гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток, фибробластов. Следует отметить антиоксидантные свойства лозартана, снижающего продукцию супероксидных радикалов, оказывающих повреждающее действие на эндотелиальную выстилку сосудов и модулирующее влияние на функцию эндотелия вследствие увеличения синтеза NO и повышение концентрации эндотелиальной NO-синтазы [32]. Сентор успешно применяют в лечении распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и в случае расширения аорты при синдроме Марфана.

Хирургические методы лечения аневризмы торакальной аорты при синдроме Марфана рекомендуют

при ширине аорты более 50 мм или при меньшем диаметре, но увеличении показателя более 2 мм в год. При размере аорты 46–50 мм оперативное вмешательство выполняют в случае тяжелой аортальной или митральной недостаточности, планируемой беременности или данных семейного анамнеза о расслоении аорты. При синдроме Луис–Дитца хирургическое лечение рекомендуют при ширине корня аорты ≥ 42 мм (по результатам эхокардиографического исследования) и подтвержденной мутации в генах трансформирующего фактора роста β_1 [30].

Таким образом, наследственный характер изменений, многообразие синдромов, особенности клинических проявлений ННСТ – полисиндромность, прогрессирующее течение, в большинстве случаев непрогнозируемое появление осложнений и ассоциированных заболеваний – объясняют отсутствие сравнительных клинических рандомизированных исследований по выбору и доказанной эффективности многих перечисленных выше лекарственных препаратов. Вместе с тем, известные теоретические обоснования и практический опыт клиницистов, посвятивших не один десяток лет изучению патологии, обусловленной ННСТ, влиянию немедикаментозного воздействия и эффективности лекарственных препаратов,

реабилитации и диспансерному наблюдению за пациентами, являются отправной точкой для выбора лечения. Дальнейшие исследования позволят расширить знания по профилактике, диагностике и оказанию эффективной помощи пациентам с ННСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: рук-во для врачей. – СПб.:ЭЛБИ-СПб., 2009. – 774 с.
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Н.П. // Леч. врач. – 2010. – №4: <http://www.lvrach.ru/2010/04/12839563/>
3. Pelliccia A., Fagard R., Björnstad H.H. et al. // Eur. Heart.J. – 2005. – Vol.26. – P.1422–1445.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рос.рекоменд. (I пересмотр). Москва, 2012 г. // Рос.кардиол. журн. – 2013. –Т.1(99). – С.2–32.
5. Чернышева Т.Е., Кильдиярова Р.Р., Бутолин Е.Г. Основы реабилитации при дисплазии соединительной ткани: учеб.-метод. пособие /под ред. Т.Е.Чернышовой. – Ижевск, 2012. – 104 с.
6. Неудухин Е.В., Моренко И.Г. Соматоформные расстройства и вегетосудистая дистония у детей и подростков:метод.рекоменд. – М., 2010. – С.69.
7. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика /под ред. А.М.Вейна. – М.:Мед.информ. агентство, 2000. – 752 с.
8. Биохимия: учеб.для вузов / под ред. Е.С.Северина. – М., 2003. – 779 с.
9. Кадурина Т.И. Патогенетическое обоснование и опыт применения биологически активных добавок компании ВИТАМАКС в реабилитации больных детей с дисплазией соединительной ткани:www.vitamax.ru/media/47388/diplaziyasoedinitelnoitkani.doc
10. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 20.2012.
11. Воропай Л.А., Пирожкова Н.И., Воропай Н.Г. // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №3:<http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=748>
12. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. // Леч.врач. – 2010. – №4. –С.17–19.
13. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. // Magnes Res. – 2003. – Vol.16(1). – P.70–74.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. // Фарматека. – 2013. – №6. – С.116–129.
15. Saris N.E.L., Mervaala E., Karppanen H. et al. // Clin.Chim.Acta. – 2000. – Vol.249. – P.1–26.
16. Ranade V.V. // Am. J. Therapeutics. – 2001. – Vol.8. – P.345–357.
17. Рачин А.П., Сергеев А.В., Михайкина О.В. // Фарматека. – 2008. – №5. – С.54–60.
18. Richy F, Bruyere O, Ethgen C. et al. // Arch. Int. Med. –2003. – Vol.163. – P.1514–1522.
19. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение /под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 176 с.
20. Сухоруков В.С. // Рос.вестн. перинатологии педиатрии. – 2002. – №5. – С.44–50.
21. Белозеров Ю.М., Магомедова Ш.М., Османов И.М. // Трудный пациент. –2011. – февраль:<http://t-patient.ru/articles/6636/>
22. Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T. // Res.Comm. Chem.Phamol.Pharmacol. – 1999. – Vol.64. – P.157–160.
23. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. //Кардиол. журн. – 2006. –Vol.1. – P.1–6.
24. Трисветова Е.Л. Малые аномалии сердца (клиника, диагностика, экспертное значение у мужчин молодого возраста). – Мн.: Ковчег, 2005. – 200 с.
25. Дубилей Г.С., Нечаева Г.И., Друк И.В. и др. // Рос.кардиол. журн. – 2011. – №3. – P.55–57.
26. Bonow R.O., Caraballo B.A., Chatterjee K. et al. // Circulation. –2008. – Vol.118. – P.e523–e661.
27. Schaal S.F.//Cardiovasc.Clin. – 1992. – Vol.22. – P.307–316.
28. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Николин О.П. // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2012. – Vol.3. – P.30–35.
29. Perier P., Hohenberger W, Lakew F.etal. // Ann. Cardiothorac.Surg. – 2013. – Vol.2(6). – P.833–838.
30. Booher A.M., Eagle K.A. //Am. Heart.J. – 2011. – Vol.1(162). – P.38–46.
31. Brooke B.S., Habashi J.P., Daniel P. Judge D.P. et al. //N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.358. – P.2787–2795.
32. Flammer A.J., Hermann F, Wiesli P. et al. // J.Hypertens. – 2007. – Vol.25(4). – P.785–791.

Поступила 06.05.2014 г.