ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Земцовский Э. В.[1,2], Малев Э. Г.[1], Реева С. В.[1,2], Лунева Е. Б.[1], Парфенова Н. Н.[1,2], Лобанов М. Ю.[2], Беляева Е. Л.[2], Вютрих Е. В.[2], Тимофеев Е. В.[1,2], Белоусова Т. И.[2], Бергмане О. А.[2], Зарипов Б. И.[1,2], Коршунова А. Л.[1,2], Панкова И. А.[1]

Рассмотрены общие закономерности, формирующие многообразие клинических проявлений наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). Предпринята попытка приведения используемой для обозначения ННСТ терминологии в соответствие с принятыми международными подходами. Предложено рассматривать распространенный в России термин дисплазия как синоним ННСТ, делить все ННСТ на наследственные синдромы (НС) и диспластические фенотипы (ДФ). На примере фибриллинопатий рассмотрены варианты клинического полиморфизма и генетической гетерогенности НС, обсуждена клиническая значимость марфаноидной внешности как фенотипа.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 38-44

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, наследственные синдромы, диспластические фенотипы, пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность.

[1]ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; [2]Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский Университет, Санкт-Петербург, Россия.

Земцовский Э. В.* – д. м.н., профессор, заведующий НИЛ соединительнотканных дисплазий, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Малев Э. Г. – к. м.н., докторант, ведущий научный сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий, Реева С. В. – к. м.н., ст. науч. сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Лунева Е. Б. – ст. науч. сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий, Парфенова Н. Н. – к. м.н., ведущий науч. сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Лобанов М. Ю. – к. м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Беляева Е. Л. – к. м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Вютрих Е. В. – к. м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Тимофеев Е. В. – к. м.н., науч. сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Белоусова Т. И. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Бергмане О. А. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Зарипов Б. И. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Коршунова А. Л. – науч. сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Панкова И. А. – науч. сотрудник НИЛ соединительнотканных дисплазий.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zemtsovsky@mail.ru

АТАК – асимметрия трехстворчатого аортального клапана, ДГМС – доброкачественная гипермобильность суставов, ДСТ – дисплазия соединительной ткани, ДФ – диспластические фенотипы, КМП – кардиомиопатия, ЛЖ – левый желудочек, МАС – малые аномалии сердца, МВ – марфаноидная внешность, МР – митральная регургитация, ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани, НС – наследственные синдромы, ПМК – пролапс митрального клапана, СВСТ – системное вовлечение соединительной ткани, СМ – суточное мониторирование, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс.

Рукопись получена 17.07.2013
Принята к публикации 16.08.2013

Подводя итоги изучения проблемы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) за прошедшие десять лет, следует отметить, что отечественные исследования этой, одной из наиболее сложных проблем клинической медицины, тесно связанной с генетикой, внесли значительный вклад в развитие данной области знаний. Начнем с того, что ещё в начале XXI века в России господствовала концепция дисплазии соединительной ткани (ДСТ), согласно которой наличия нескольких признаков дисэмбриогенеза или условно избранного порога баллов, рассчитанных с помощью формальной математической процедуры, было достаточно, чтобы поставить диагноз “синдром ДСТ”. Распространение такого подхода стало причиной невероятной гипердиагностики ННСТ, которая выявлялась сторонниками этой концепции у 85% практически здоровых лиц молодого возраста [1].

Медицинская общественность страны до 2007г не была знакома с международными консенсусами по проблемам диагностики и тактики ведения больных с наиболее распространенными менделирующими синдромами ННСТ. Лишь после публикации нашей монографии “Диспластические синдромы и фенотипы” [2] стало возможным конструктивное обсуждение проблемы ННСТ и разработка первых национальных рекомендаций, которые были впервые представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2009г [3]. Отметим, что работа над первыми рекомендациями, учитывая междисциплинарный характер поднятой проблемы, потребовала участия специалистов разных специальностей и в Комитет Экспертов вошли кардиологи, терапевты, педиатры, акушеры-гинекологи, гематологи, иммунологи и др. Первые Национальные рекомендации создали базу для использования единых подходов к изучению проблемы ННСТ специалистами различных медицинских специальностей. Пересмотр Российских национальных рекомендаций был ориентирован уже на решение кардиологических проблем, связанных с ННСТ [4].

Сегодня, согласно принятым рекомендациям, ННСТ (термин “дисплазия соединительной ткани” рассматривается как не вполне удачный синоним ННСТ) принято делить на синдромы и фенотипы. Все моногенные (менделирующие) синдромы, относящиеся к группе ННСТ, (а их к настоящему времени известно 256) вызваны мутациями генов белков внеклеточного матрикса, ферментов их биосинтеза, а также белков, участвующих в регуляции

морфогенеза соединительной ткани [5]. Исходя из сегодняшних реалий и широкого распространения в нашей стране термина ДСТ, мы считаем возможным использовать понятие “диспластический” как синоним понятия “наследственный” применительно к соединительной ткани, разделяя всю группу ННСТ на генетически детерминированные наследственные синдромы (НС) и диспластические фенотипы (ДФ), которые имеют многофакторную природу [4]. Собственно говоря, НС являются уже в течение многих лет объектом глубоких клинических и молекулярно-генетических исследований во всем мире. Значительное отставание молекулярной генетики в нашей стране стало причиной широкого распространения упрощенного подхода к диагностике ННСТ на основе подсчета количества признаков дисэмбриогенеза, что привело к гипердиагностике наследственных нарушений.

Нами издан авторизованный перевод Пересмотра Гентской нозологии [6] и выполнен первый пересмотр Российских национальных рекомендаций по ННСТ [4]. Мы приступили к созданию регистра больных с этим крайне важным и достаточно распространенным наследственным синдромом, что позволяет надеяться на быстрое накопление знаний в этой области, возможность профилактики фатальных осложнений и продление жизни больных с СМ.

Что касается изучения ДФ, то здесь речь идет о пограничных состояниях, и именно эта область стала приоритетной для наших исследований. На основе изложенного подхода было проведено обследование практически здоровых лиц молодого возраста, которое показало, что наиболее распространенными внешними признаками дисэмбриогенеза, относящимися к группе нарушений со стороны соединительной ткани, являются изменения костной системы (скелетопатии). Надо отметить, что скелетопатии являются особенно частой находкой не только среди практически здоровых лиц молодого возраста, но и среди лиц, страдающих наследственными моногенными заболеваниями соединительной ткани. Разница лишь в частоте выявления и степени выраженности самих скелетопатий.

Интересным и важным для понимания клинической значимости и молекулярно-генетической природы скелетопатий является установленный в работах нашей исследовательской группы 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. Удалось выявить взаимосвязь между некоторыми из малых аномалий сердца (МАС) и их количеством и числом и степенью выраженности скелетопатий [7]. Специальное исследование было посвящено изучению асимметрии трехстворчатого аортального клапана (АТАК), которое позволило разработать четкие количественные ЭхоКГ критерии диагностики этой аномалии и доказать её взаимосвязь со скелетными признаками, сопутствующими марфаноидной внешности [8]. Математическое моделирование функции аортального клапана при асимметрии его створок позволило прийти к заключению, что наименьшая по площади створка испытывает наибольший механический стресс и в первую очередь подвергается склеро-дегенеративным изменениям [9].

Что касается вопроса о распространенности различных диспластических синдромов и фенотипов, то, как показали наши исследования, результаты во многом зависят от того какими диагностическими критериями пользуется исследователь. Речь идет о том, что для оценки системного вовлечения как признака синдрома Марфана, согласно Гентской нозологии [10], принято пользоваться достаточно жесткими диагностическими критериями скелетопатий. Для выявления марфаноидной внешности считается допустимым использование более мягких критериев [11]. Вопрос о том, каким критериям следует отдать предпочтение при проведении популяционных исследований, является далеко не отвлеченным, поскольку от его решения зависит оценка клинической значимости того или иного НС или ДФ.

При оценке распространенности НС и ДФ среди лиц молодого возраста нами использованы “мягкие” критерии диагностики, подробное описание которых не входит в ограниченные рамки статьи [3]. Отметим только, что первичный пролапс митрального клапана (ПМК) диагностировался по ЭхоКГ при выпадении одной или обеих створок митрального клапана за уровень митрального кольца на 2 мм и более при проведении трансторакального ЭхоКГ-исследования в парастернальной позиции по длинной оси. Марфаноидная внешность диагностировалась при наличии не менее 4 костных признаков, хотя бы один из которых был коэффициентом долихостеномелии. Понятно, что при выявлении признаков ПМК или расширения аорты, выявленные отклонения трактовались как соответствующий НС с марфаноподобным фенотипом. Результаты оценки распространенности НС и ДФ представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка, наиболее распространенным НС является ПМК, который при использовании ЭхоКГ диагностического порога в 2 мм и более диагностируется у лиц молодого возраста в 10% случаев. Очевидно, что столь высокая встречаемость ПМК обусловлена избранным порогом ЭхоКГ диагностики, а также возрастными особенностями выборки. При использовании ЭхоКГ-критерия 3 мм

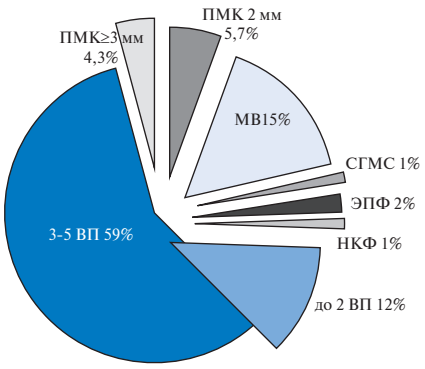

Рис. 1. Результаты оценки распространенности НС и ДФ.

и более на том же контингенте 234 лиц молодого возраста ПМК был выявлен у 10 обследованных (4,3% случаев). Классический ПМК (с утолщением створок в 5 мм и более, свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации) выявлен у трех из них (1,3%), что соответствует результатам Фремингемского исследования (1,3%, p=1,0) [12].

Неклассический ПМК (пролабирование более 2 мм, без утолщения створок) встречался в обследованной нами молодой популяции достоверно чаще (7 человек, 3% случаев), чем в популяционном Фремингемском исследовании (1,1% случаев, p<0,01) [11]. Сам факт выявления неклассического ПМК среди лиц молодого возраста с частотой, явно превышающей частоту этой патологии среди лиц зрелого и пожилого возраста, не может не настораживать и дает основание для предположения о возможности влияния на частоту ПМК других факторов, не связанных с мутациями генов белков ЭЦМ.

Во взрослой российской популяции (средний возраст – 50,1±19,5 лет), согласно нашему исследованию, в котором было ретроспективно проанализировано 16185 эхокардиограмм, выполненных по клиническим причинам в консультативно-диагностическом центре ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова с 2008 по 2011гг, распространенность ПМК составила 1,3% [13–15].

Ни в коей мере не ставя под сомнение необходимость использования современных подходов к диагностике первичного ПМК, отметим важный и интересный факт, полученный в наших исследованиях. Даже при использовании мягкого ЭхоКГ критерия диагностики ПМК (прогиб в 2 мм и более) суточное мониторирование позволило выявить у обследованных с таким пролапсом склонность к тахикардии, а также изменения временны*х* и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма, характерные для повышения симпатического тонуса [16]. Эти данные лишь подтверждают точку зрения тех авторов, которые подчеркивают необходимость, помимо ЭхоКГ критериев диагностики ПМК для оценки его клинической значимости, использовать другие клинические и фенотипические критерии. Речь идет о необходимости оценки выраженности признаков системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ), признаков вовлечения костной системы и выраженности вегетативной дисфункции (см. ниже).

Среди обследованных нами лиц молодого возраста в 1% случаев был выявлен синдром гипермобильности суставов. Другие НС не были выявлены и это понятно, поскольку их распространенность, как известно, составляет лишь доли процента.

Наиболее распространенным диспластическим фенотипом среди обследованных, если использовать для его определения критерии Бейтона (4 и более баллов) оказалась доброкачественная гипермобильность суставов (ДГМС), – 44% случаев. Столь высокая распространенность этого фенотипа среди лиц молодого позволяет говорить о необходимости пересмотра диагностических подходов для ДГМС с учетом возраста. Другим весьма распространенным диспластическим фенотипом среди обследованных оказалась марфаноидная внешность – 15% всех обследованных (рис. 1), элерсоподобный фенотип выявлялся всего у 2% обследованных.

Необходимо отметить, что большинство исследований первичного ПМК посвящено изучению молекулярно-генетических, клинических и инструментальных показателей у симптомных больных с выраженной митральной регургитацией. Исследований, посвященных анализу морфометрических данных и показателей центральной гемодинамики, у бессимптомных больных с ПМК ранее не проводилось.

При обследовании 78 бессимптомных молодых пациентов с ПМК (средний возраст –19,7±1,6 лет) с помощью кластерного анализа нам удалось выделить два кластера пациентов с ПМК [16]. Важно отметить, что ПМК, отнесенный к 1 кластеру, характеризовался более выраженными признаками системного вовлечения, большей частой выявления миксоматозной дегенерации, экстрасистолических аритмий.

В первом кластере (17 человек, 28% от всей группы ПМК) наблюдалось значимое снижение глобальной продольной деформации миокарда (–15,5±2,9%) по сравнению со вторым кластером (61 человек, 72%) (–20,6±3,8%, p=0,00001) и контрольной группой из 80 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола (–19,6±3,4%, p=0,00001). При этом систолическая (ФВ: 67,3±5,4% vs. 67,4±6,6%, p=0,94) и диастолическая функции ЛЖ (E/e': 4,9±1,7 vs. 4,8±1,2, p=0,79) не были изменены. Известно, что определение деформация миокарда при анализе двухмерного серошкального изображения с помощью методики speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных "крапинок" в толще

миокарда) повышает чувствительность выявления субклинической дисфункции ЛЖ. У пациентов 2 кластера наблюдалось снижение деформации только в септальных сегментах по сравнению с контрольной группой (–14,4±3,6% vs. –20,7±3,1%, p=0,00001) [17, 18].

Данные изменения, выявляемые с помощью современных высокотехнологичных методов исследования, могут быть первыми признаками ухудшения систолической функции ЛЖ и существования кардиомиопатии при ПМК. При ряде НС, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы, например, при синдромах Марфана и Луиса-Дитца, ранее было обнаружено нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Такие нарушения классифицировались авторами как кардиомиопатия [19, 20].

Генез такой вторичной кардиомиопатии, по всей видимости, связан с патологией соединительной ткани миокарда, которая не изолирована, а представляет собой единый континуум с соединительной тканью створок МК [21]. Функция миокарда при этом в значительной степени зависит от соединительной ткани, которая не только определяет пространственное расположение кардиомиоцитов, но и ограничивает их растяжение в диастолу, а также обеспечивает передачу усилия и сохранение энергии при сокращении в систолу [22, 23].

Влияние миксоматозных изменений соединительной ткани на функцию миокарда ЛЖ было продемонстрировано нами и на группе из 233 пациентов (средний возраст – 53,8±12,9 лет), которым по поводу тяжелой митральной регургитации (МР) вследствие ПМК была выполнена пластика или протезирование МК. По результатам патоморфологического исследования резецированных сегментов МК, пациенты были разделены на две группы. Выраженный миксоматоз створок МК 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±2,2% против –16,6±2,3%; p=0,008) и ранней диастолической скорости деформации (1,14±0,20 с-1 против 1,34±0,18 с-1; p=0,04) по сравнению с пациентами с ФЭН [24]. Таким образом, пациенты с выраженным миксоматозом створок митрального клапана имеют худшую систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, что может быть обусловлено поражением интрамиокардиального экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ).

Основное регулирующее влияние на строение ЭЦМ оказывает трансформирующий фактор роста – β (TGF-β), который, являясь профибротическим цитокином, приводит к повышению экспрессии генов белков ЭЦМ, что может сопровождаться ухудшением сократительной способности миокарда ЛЖ [25].

Таблица 1

Некоторые размеры сердца и показатели центральной гемодинамики у практически здоровых лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью

Показатели	МВ (n=90)	Контроль (n=90)	p
ЧСС (уд/мин)	88±7,0	68±6,0	0,00000002
Корень аорты, мм	29,5±2,9	27,2±1,8	0,0000002
УО, мл	55,8±2,7	65,6±2,1	0,000002
ФВ,%	61,3±2,3	68,9±1,3	0,00000002
МЖП, мм	9,4±2,5	8,1±1,2	0,00000002
Задняя стенка, мм	8,5±2,7	7,5±1,3	0,0000005
ИММ, г/м^2	95,9±11,6	87,6±7,3	0,000005

Уровни ТГФ-β1 и ТГФ-β2 в сыворотке крови были достоверно выше у молодых пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой (ТГФ-β1: 15,2±12,3 против 9,3±7,7 нг/мл, p=0,004; ТГФ-β2: 3,0±1,9 против 2,5±1,2 нг/мл, p=0,04). Повышение концентрации обеих изоформ ТГФ-β у пациентов с ПМК оказалось взаимосвязанным с морфологией МК. Так, повышение TGF-β1 коррелировало с толщиной задней створки МК (r=0,43; p=0,01), а концентрация TGF-β2 – с глубиной пролабирования створок МК (r=0,32; p=0,05). Также наблюдалась сильная корреляция между концентрацией TGF-β2 и глобальной продольной диастолической скоростью деформации (r=0,76; p=0,0001) [26].

У прооперированных пациентов с ПМК, концентрация обеих изоформ TGF-β также оказалась взаимосвязанной с морфологией МК после операции. В подгруппе прооперированных пациентов с высоким содержанием TGF-β1 и/или TGF-β2 наблюдалось достоверное снижение продольной систолической и диастолической деформации и скорости деформации миокарда по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения TGF-β1/2. Эти данные указывают на существенное влияние TGF-β на прогрессирование миксоматозных изменений митрального клапана и снижение сократительной способности ЛЖ у всех групп пациентов с ПМК [27].

Таким образом, наши исследования позволили получить новые данные о распространенности ПМК, критериях его диагностики, роли трансформирующего фактора роста – β в его патогенезе, впервые выявить ранние признаки вторичной кардиомиопатии у бессимптомных больных при данной патологии.

Суммируя результаты проведенных нами исследований ПМК, можно заключить, что имеющие место у определенной части больных с первичным

ПМК признаки нарушения глобальной и региональной сократимости связаны с дефектами строения и функции ЭЦМ сердца. Такие изменения вполне укладываются в клиническую картину вторичной кардиомиопатии (КМП), вызванной этим наследственно детерминированным НС. Кроме того, результаты проведенного исследования дают основание сделать важный вывод о необходимости выделения клинически значимой формы первичного ПМК, протекающего с признаками системного вовлечения соединительной ткани или с марфаноподобным фенотипом. Последний отражает системный дефект соединительной ткани, что не может не влиять на клиническую картину и прогноз заболевания.

Крайне важные и перспективные для дальнейших научных исследований данные получены при анализе марфаноидной внешности (МВ) как фенотипах [28]. Как известно, к МВ принято относить случаи выявления определенного набора скелетопатий, не сопровождающегося сколько-нибудь значимыми изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы и зрительного анализатора.

Наши исследования показали, что практически здоровые лица молодого возраста с МВ характеризуются более высоким уровнем активности симпато-адреналовой системы по сравнению с контролем [28]. Это подтверждается результатами анализа вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ и АД (СМАД). 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.

Впервые использованная нами для изучения вегетативной регуляции в процессе СМАД у практически здоровых лиц молодого возраста батарея тестов Ивинга позволила выявить при МВ существенно более частые нарушения вегетативных реакций на тесты, характеризующие реактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы в сторону его повышенной реактивности [29].

Не менее важные результаты были получены нами при изучении особенностей морфометрических показателей и параметров центральной гемодинамики у лиц молодого возраста с МВ [30]. В таблице 1 представлены результаты сопоставления ЭхоКГ показателей в группах лиц с МВ и в контроле.

При анализе таблицы, прежде всего, обращает на себя внимание различие в исходной частоте сердечных сокращений и отчетливая склонность к тахисистолии, характерная для лиц с МВ (88 уд/мин). Несмотря на то, что все приведенные в таблице показатели не выходят за рамки диапазона допустимых колебаний, нельзя не отметить выраженные различия всех приведенных показателей в группах лиц с МВ по сравнению с контролем.

Таким образом, склонность к тахикардии, выявленная при МВ и характеризующая повышенную симпато-адреналовую активность у таких пациентов, подтверждается не только результатами СМ ЭКГ и АД, но и данными, полученными при ЭхоКГ исследовании. Вероятно, выявленное нами у лиц с МВ снижение ФВ и УО можно отчасти объяснить включением регуляторных механизмов поддержания гомеостаза в ответ на увеличение ЧСС, однако увеличение размеров корня аорты, толщины стенок и массы миокарда, обнаруженное нами у лиц с МВ, очевидно, имеет иное объяснение.

Речь, по всей видимости, может идти о характерном для лиц с МВ нарушении структуры и функции ЭЦМ сердца. Косвенным подтверждением такого нарушения может служить то обстоятельство, что половина всех признаков, отобранных для оценки выраженности СВСТ авторами пересмотра Гентской нозологии, составляют признаки, в той или иной мере характеризующие скелетопатии. Заметим, что максимальное число баллов, которое может набрать пациент с марфаноидной внешностью при использовании только скелетных признаков, составляет 10 (десять). Речь идет об арахнодактилии – 3 балла, килевидной деформации грудной клетки – 2 балла, вальгусной деформации стопы – 2, долихостеномелии – 1 балл, сколиозе или кифозе – 1 балл, лицевых дизморфиях – 1 балл. Таким образом, лица с МВ могут и часто имеют признаки СВСТ, существенно превышающие диагностический порог в 7 баллов, предложенный для диагностики выраженного системного вовлечения.

Если наши рассуждения верны и ЭЦМ сердца и магистральных сосудов у лиц с МВ действительно характеризуется нарушениями его структуры и функции, становятся понятными причины увеличения размеров корня аорты и массы миокарда левого желудочка. Исходя из знаний об участии TGF-β сигнального пути в формировании синдрома Марфана и других синдромов с марфаноподобным фенотипом, можно предположить, что повышенная продукция TGF-β и других профиброгенных цитокинов способствует нарушению диастолической функции сердца и развитию гипертрофии. Другой причиной формирования нерационального пути адаптации сердца может быть гиперадренергия, характерная, в целом, для синдрома Марфана и других синдромов с марфаноподобным фенотипом.

Выявленные нами признаки повышенной симпатической активности и нерациональной адаптации сердечно-сосудистой системы практически здоровых лиц молодого возраста с МВ кажутся нам не слу-

чайными и хорошо соотносятся с данными, полученными при обследовании лиц старших возрастных групп с МВ. Эти исследования дали нам основание рассматривать марфаноидную внешность в качестве предиктора развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и склеро-дегенеративных поражений аортального клапана [8, 31].

Суммируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что усилиями научного коллектива удалось выйти на понимание необходимости четкого разделения наследственных синдромов, среди которых наиболее распространен первичный ПМК, и диспластических фенотипов, среди которых наиболее распространенным и клинически значимым является марфаноидная внешность. Дальнейшие клинические и молекулярно-генетические исследования НС, сопровождающихся марфаноподобным фенотипом, и марфаноидной внешности, позволят существенно расширить наши представления об этой наследственно детерминированной патологии и найти ключи к профилактике целого ряда ассоциированных с ними заболеваний.

Литература

1. Nechayeva G. I. Viktorova I. A., Druk I. V., et al. Connective tissue dysplasia: Pulmonary aspects. Pulmonologiya. 2004; 2:116–20. Russian (Нечаева Г. И., Викторова И. А., Друк И. В., и др. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология. 2004; 2:116–20.
2. Zemtsovsky E. V. Dysplastic syndromes and phenotypes. Dysplastic heart. St. Petersburg. Olga, 2007, 80p Russian (Земцовский Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб. “Ольга”. 2007.80с.
3. Zemtsovsky E. V. et al. Connective tissue hereditary disorderser. Russian recommendations. Russian Society of Cardiology, a section of connective tissue dysplasia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009; 6 (8). Appendix 5:1–24 Russian (Земцовский Э. В. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов, секция дисплазии соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (8). Приложение 5. С. 1–24).
4. Zemtsovsky E. V., Malev, E. G., Berezovskaja G. A. Connective tissue hereditary disorders in cardiology. Diagnostics and treatment. Russian recommendations (first revision). Russ J Cardiol. 2013; 1 (99). Appendix 1. p. 1–32. Russian (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. 1 (99). Приложение 1. с. 1–32).
5. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Connective tissue dysplasia. A guideline for doctors. “ELBI.” 2009. 714p. Russian (Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. “ЭЛБИ”. 2009. 714с).
6. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. translation from Journal of Medical Genetic. Editor in charge Zemtsovsky EV. Bulletin FTSSKE V. A. Almazova 2011; 1:5–18. Russian (Пересмотренные Гентские критерии диагностики синдрома Марфана, перевод текста JMG 2010, 47:476–85 под ред. Э. В. Земцовского. Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова 2011; 1:5–18).
7. Zemtsovsky E. V., Malev E. G. Minor abnormalities of the heart and dysplastic phenotypes. St. Petersburg.: Publishing House “IVESEP”, 2011. 160p Russian (Земцовский Э. В., Малев Э. Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во “ИВЭСЭП”, 2011. 160 с).
8. Parfenova N. N., Hasanova S. I., Mitrofanova L. B., et al. The role of genetic mechanisms in the degenerative aortic valve event. Russ J Cardiol. 2013; 1 (99):50–3. Russian (Парфенова Н. Н., Хасанова С. И., Митрофанова Л. Б., и др. Роль наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99):50–3).
9. Pavlovsky V. A., Chechitova Y. S., Chistov A. A., et al. Mathematical modeling of the mechanical stress occurs in the asymmetric aortic valve. – Bulletin of the St. Petersburg State University. 2008. Series 10; 4:75–84. Russian (Павловский В. А., Чечитова Ю. С., Чистов А. А., и др. Математическое моделирование механического стресса, возникающего в процессе функционирования асимметричных аортальных клапанов. Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. 2008. Серия 10; 4:75–84).
10. Loeys B. L, Dietz H. C., Braverman A. C. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J. Med. Genet. 2010. 47: 476–85.
11. Malfait F., Hakim A. J., De Paepe A., et al. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. Rheumatology 2006; 45:502–7.
12. Freed L. A., Benjamin E. J., 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; 40:1298–304.
13. Zemtsovsky EV. Mitral Valve Prolapse: monograph. St. Petersburg: Society “Znanie” of St. Petersburg and the Leningrad Region, 2010. 1–160p. Russian (Земцовский Э. В. Пролапс митрального клапана: монография – СПб.: Общество “Знание” Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. 1–160).
14. Malev E. G., Reeva S. V., Timofeev E. V., et al. The modern approaches to diagnostics and assessing the prevalence of mitral valve prolapse in young adults. Russ J Cardiol. 2010; 1:35–41. Russian (Малев Э. Г., Реева С. В., Тимофеев Е. В., и др. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. Российский кардиологический журнал 2010; 1:35–41).
15. Malev E. G., Zhelninova T. A., Puliti V. V. et al. The prevalence of mitral valve prolapse in the Russian population. Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology. Almazova V. A. 2011; 5:113–8. Russian (Малев Э. Г., Желнинова Т. А., Пулит В. В. и соавт. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 2011; 5:113–8).
16. Zemtsovsky E., Reeva S. V., Timofeev E. V. About rhythm disturbances and rhythm variability in young patients with marfanoid habitus. Russian. Vestnik of arhythmology 2010; 59: 47–52. Russian (Земцовский Э. В., Реева С. В., Тимофеев Е.В и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. Вестник аритмологии 2010; 59:47–52).
17. Malev E., Zemtsovsky E., Pshepiy A., et al. Cardiomyopathy in Mitral Valve Prolapse. Journal of Cardiac Failure 2012;18 (8): S30.
18. Malev E. G., Reeva S. V., Timofeev E. V. et al. Systolic and diastolic function of the left ventricle in mitral valve prolapse. Journal of cardiac failure. 2012; 1 (13):26–31. Russian (Малев Э. Г., Реева С. В., Тимофеев Е. В. и др. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Журнал сердечная недостаточность. 2012; 1 (13):26–31).
19. Eckman P. M., Hsich E., Rodriguez E. R., et al. Impaired systolic function in Loeys-Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy? Circ Heart Fail 2009; 2 (6):707–8.
20. Kiotsekoglou A., Saha S., Moggridge J. C., et al. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. Echocardiography 2011; 28 (4):416–30.
21. França H. H. An interpretation – mitral valve prolapse syndrome. Arq Bras Cardiol 2000; 74 (5):453–8.
22. Kapelko V. I. Extracellular matrix of myocardium and heart disease. Cardiology. 2000; 9:78. Russian (Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология. 2000; 9:78–90).
23. Pope A. J., Sands G. B., Smaill B. H., et al. Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008 Sep; 295 (3): H1243–52.
24. Malev E. G., Kim G. I., Mitrofanova L. B., et al. The function of the left ventricle in mitral valve prolapse complicated by severe mitral insufficiency. Russ J Cardiol 2013; 1 (99):37–42. Russian (Малев Э. Г., Ким Г. И., Митрофанова Л. Б., и др. Функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана, осложненном тяжелой митральной недостаточностью. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99):37–42).
25. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. Immunology. 2006; 118 (1):10–24.
26. Malev E. G., Pshepy A. R., Vasin L. V., et al. Ventricular remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in mitral valve prolapse. Russian Journal of Cardiology 2013; 2 (100):12–7. Russian (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):12–7).
27. Malev E. G., Zemtsovsky E. V., Omelchenko M. Yu., et al. The role of β-transforming growth factor in the pathogenesis of mitral valve prolapse. Cardiology. 2012; 12:34–9. Russian (Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Омельченко М. Ю., и др. Роль трансформирующего β-фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. Кардиология. 2012; 12:34–9).
28. Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Reeva S. V., et al. About the frequency of cardiac arrhythmias, and its variability in individuals with marfanoid habitus. Arrhythmology vestnik

2010; 59:47–52. Russian (Земцовский Э..В., Малев Э..Г., Реева С. В., и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. Вестник аритмологии 2010; 59:47–52).
29. Reeva S. V., Malev E. G., Pankova I. A., et al. Autonomic nervious system dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and marfanoid habitus. Russ J Cardiol. 2013; 1 (99):23–7 Russian (Реева С. В., Малев Э. Г., Панкова И. А., и др.. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99):23–7).
30. Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Korshunova A. L., et al. Systemic involvement of connective tissue as predictor of cardiomyopathy in mitral valve prolapsed and marfanoid habitus//18th World Congress on heart disease annual scientific sessions 2013 Vancouver, BC, CANADA, July 26–29, 2013.
31. Zemtsovsky E. V., Lobanov M. Y., Davtyan K. U. Dysplastic syndromes and phenotypes as predictors of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. Arrhythmology Bulletin 2009, 56:14–9. Russian (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; 56:14–9).

Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions

Zemtsovskyi E. V.[1,2], Malev E. G.[1], Reeva S. V.[1,2], Luneva E. B.[1], Parfenova N. N.[1,2], Lobanov M. Yu.[2], Belyaeva E. L.[2], Vyutrikh E. V.[2], Timofeev E. V.[1,2], Belousova T. I.[2], Bergmane O. A.[2], Zaripov B. I.[1,2], Korshunova A. L.[1,2], Pankova I. A.[1]

The paper reviews general factors underlying the variety of clinical manifestations of inherited connective tissue disorders (ICTD). The authors make an attempt to harmonise the existing ICTD terminology with the standard international classification. It is proposed to use the Russian term “dysplasia” as a synonym of ICTD and to divide all ICTD into inherited syndromes (IS) and dysplastic phenotypes. An example of fibrillinopathies is used to consider the clinical polymorphism and genetic heterogeneity of IS. The clinical significance of Marfanoid habitus as a phenotype is also discussed.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 38-44

Key words: inherited connective tissue disorders, inherited dysplastic syndromes and phenotypes, mitral valve prolapse, Marfanoid habitus.

[1]V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg; [2]St. Petersburg State Medical Pediatrics University, St. Petersburg, Russia.