

ЛОГО ЮНЕСКО ЛОГО СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**Инновационные стационар-сберегающие
технологии диагностики и лечения в педиатрии**

2009

Авторы: Шиляев Р.Р., Громова О.А., Нечаева Г.И., Друк И.В., Вершинина М.В., Яковлев В.М., Викторова И.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Гоголев А.Ю., Лялюкова Е.А., Морозов С.Л., Дубилей Г.С., Киселева Д.С., Моисеева Н.Е.

Данная коллективная монография подготовлена на основе аналитической работы по оценке 30-летнего опыта наблюдений за развитием и результатами лечения дисплазии соединительной ткани у детей и подростков ведущей российской научных школ профессоров В.М. Яковлева, Г.И. Нечаевой, школы академика РАМН А.И. Мартынова. Монография создавалась в тесном сотрудничестве с научными школами педиатров и фармакологов Ивановской государственной медицинской академии, где работы по дисмикрозлементозам у детей и подростков проводились с 1930х годов и активно развиваются в настоящее время активно развиваются.

Цель настоящей книги – ознакомить врачей первичного звена с основными принципами диагностики и лечения наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. В монографии отражены критерии диагностики дисплазии соединительной ткани, классификация, современные подходы к немедикаментозному и медикаментозному лечению больных. Приведены алгоритмы действий врача первичного звена при диагностике определенного синдрома ДСТ, схемы беседы с пациентом, описания комплексов лечебной физкультуры.

Данная коллективная монография представляет результаты многолетних оригинальных исследований. Книга является актуальной прежде всего для педиатров, врачей общей практики и терапевтов, под наблюдение которых передаются подростки. Учет фактора дисплазии и, прежде всего, в молодом возрасте – важный резерв для формирования здорового поколения россиян.

Содержание:

1. Представление
2. Молекулярная биология соединительной ткани
3. Определение дефицита соединительной ткани
4. Этиологические факторы ДСТ
5. Магний и ДСТ: молекулярные механизмы
6. Эпидемиология ДСТ
7. Фенотипические проявления ДСТ
8. Классификация ДСТ
9. Место ДСТ в МКБ-Х
10. Примеры формулировки диагноза
11. Диагностика фенотипических проявлений ДСТ
12. Диагностика основных клинических синдромов ДСТ
13. Диагностика дифференцированных форм ДСТ
14. Лечение ДСТ
15. Прогноз
16. Медико-социальная экспертиза
17. Военно-медицинская экспертиза
18. Профилактика ДСТ до зачатия и во время беременности
19. Контрольные вопросы
20. Приложения
21. Список литературы

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ

В последние годы, многие медицинские специалисты самого высокого уровня обращают внимание на настораживающее нарастание отклонений в состоянии здоровья детей, неудовлетворительное физическое развитие и состояние здоровья призывников в армию, увеличивающуюся инвалидизацию и смертность трудоспособного населения, что прямо указывают на несовершенство существующих профилактических стратегий.

Одним из перспективных направлений здоровье-сберегающих медицинских технологий может быть оказание своевременной медико-профилактической помощи пациентам с *дисплазиями соединительной ткани (ДСТ)*. Следует отметить очевидность широкого популяционного распространения ДСТ, в том числе и среди лиц, считающих себя практически здоровыми. Обследование современных школьников в наименьшем проценте случаев выявляет гиперстенический конституциональный тип, нормостенический и астенический сравнялись по частоте и стали преобладающими.

На сегодняшний день установлено, что диспластико-зависимые морфо-функциональные изменения систем органов существенным образом сказываются на течение сопутствующих заболеваний, определяя затяжное течение и хронизацию острых процессов, меньшую эффективность традиционных схем лечения, более длительный период реконвалесценции и т.д.

Соединительная ткань – структурная основа практически всех тканей человеческого организма. Очевидно, что недооценка значимости ДСТ ведет к несвоевременной диагностике прогностически важных состояний, неполноценности профилактических мероприятий, неверному выбору тактики ведения пациентов, что, в конечном счете, отрицательно сказывается на состоянии здоровья значительной части российского населения и причиняет значительный социально-экономический ущерб стране.

Благодаря многолетним исследованиям Омской научной школы, накоплен

уникальный опыт изучения дифференцированных и недифференцированных форм ДСТ. Эти бесценные практические знания должны послужить будущим поколениям врачей и пациентов.

Практическому врачу необходимо четко знать алгоритм наблюдения этой категории пациентов, располагать полной информацией о возможностях немедикаментозной и медикаментозной коррекции диспластико-зависимых изменений. Настоящая монография представляет собой попытку систематизировать имеющиеся на сегодняшний день данные о структуре соединительной ткани и соответствующих фундаментальных молекулярных механизмах, этиологии ДСТ, методах диагностики, профилактики и терапии. Предполагается, что предлагаемые в этой работе рекомендации будут весьма полезны практикующим врачам и будут совершенствоваться вами, российские педиатры, по мере накопления собственных научных знаний и практического опыта.

На педиатров возложена ответственная миссия медицинского просвещения семьи. Детство и подростковый возраст представляют громадный резерв для формирования здоровых программ развития. Диагностика и лечение ДСТ с детства, рациональное питание и культура движения могут полностью предотвратить развитие заболеваний соединительной ткани в зрелом возрасте или, по крайней мере, значительно облегчить их течение.

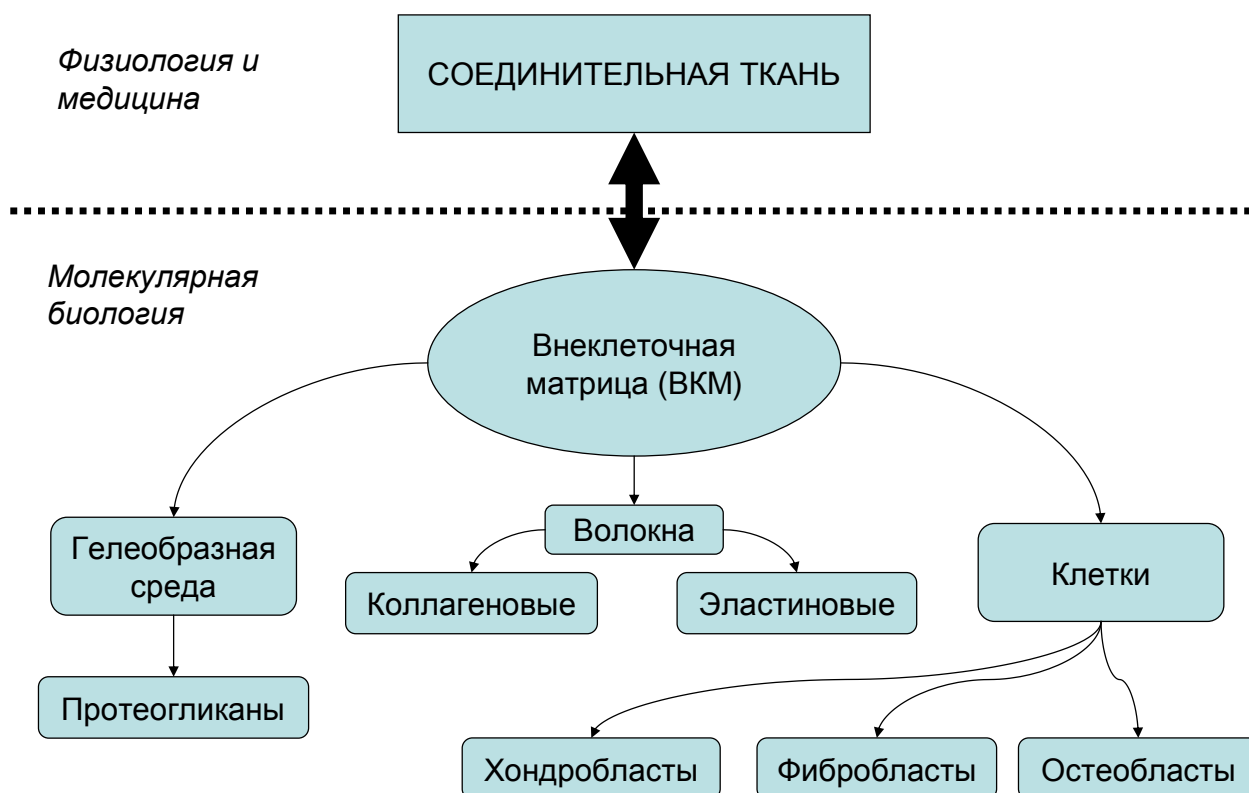
А.А. Баранов
*академик РАМН, вице-президент РАМН,
директор Научного центра здоровья детей РАМН,
главный специалист-эксперт педиатр
Министерства здравоохранения и социального развития РФ,
председатель Исполкома Союза педиатров России,
вице-президент Европейской педиатрической ассоциации*

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Составляя около 50% массы тела, соединительная ткань (СТ) является одним из четырех основных типов ткани в традиционных классификациях (в дополнение к эпителиальной, мышечной и нервной ткани). *Основная функция СТ - это структурная поддержка, своего рода «экзоскелет» для всех других тканей организма (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2008).* Хрящ и кость являются основными разновидностями соединительной ткани, другие типы включают ареолярную соединительную ткань, скрепляющую органы и плотную соединительную ткань, формирующую связки и сухожилия.

В отличие от эпителия, в котором клетки плотно связаны вместе посредством механизмов межклеточной адгезии посредством интегринов и кадхеринов, *соединительная ткань демонстрирует избыток внеклеточной матрицы при достаточно небольшом числе клеток.* В молекулярной биологии, внеклеточная матрица (ВКМ) определена как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (такими как *протеогликаны, коллагены, и эластин*). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают структурную целостность тканей (*Alberts B, 2002*). Именно внеклеточная матрица помогает держать клетки и ткани вместе. Именно матрица обеспечивает организованную среду в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. ВКМ состоит из принципиально необходимых компонентов: *гелеобразной среды, волокон и клеток* (фибробластов, остеобластов или хондробластов, в зависимости от конкретного типа соединительной ткани).

Рис. 1. Структурные компоненты соединительной ткани.



Гелеобразная среда. Наиважнейший компонент внеклеточной матрицы - это гелеобразная среда, формируемая *протеогликанами* - чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями *гликозаминогликанов*, присоединенных посредством ковалентных связей (Рис. 2.).

Рис. 2. Основные компоненты протеогликановых комплексов.

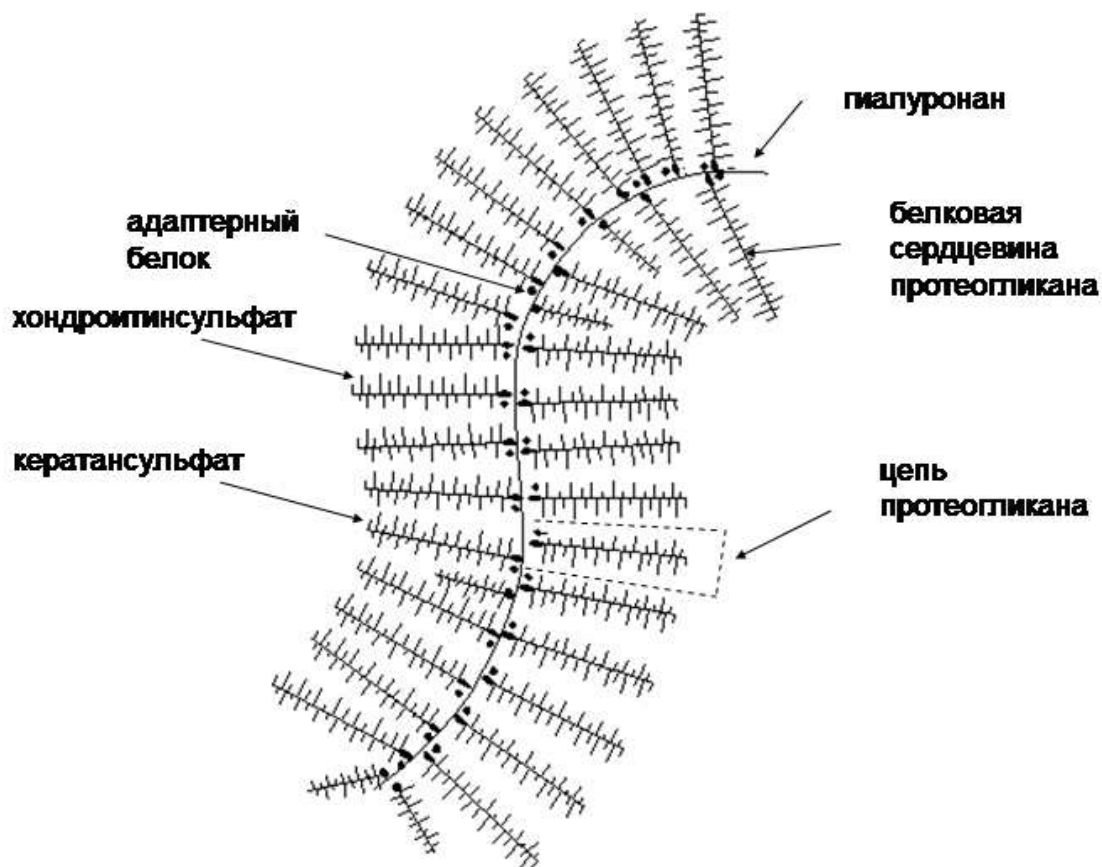
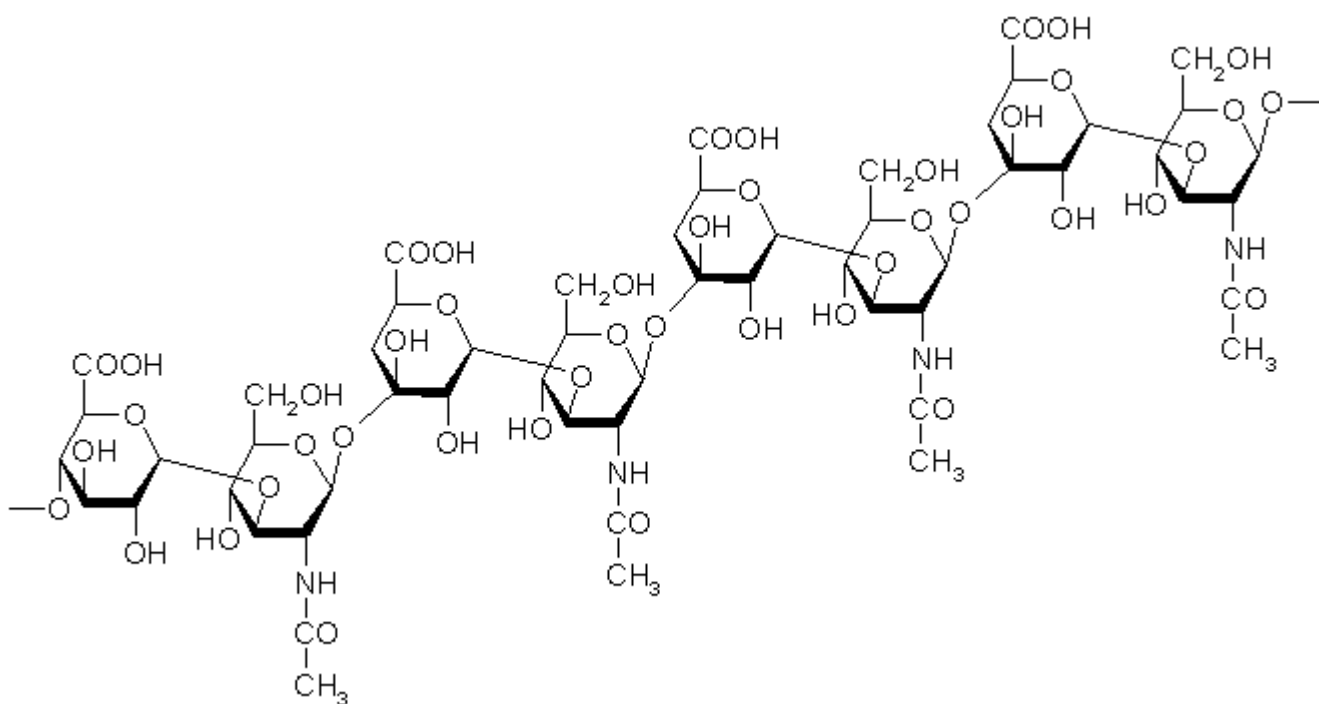


Рис.3. Фрагмент цепи гиалуронана.

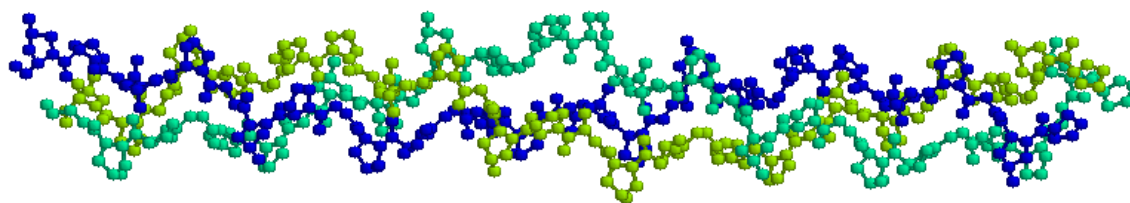


Многочисленные цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду глюкозаминогликана- полимеру гиалуроновой кислоты называемому *гиалуронаном*. Нити гиалуронана скрепляют структуру геля в единое целое и этот полисахаридный "гель" может противостоять сжатию и растяжению ВКМ и, в то же время, обеспечивает быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов и гормонов между кровью и клетками соединительной ткани. Гиалоуронан синтезируется посредством *гиалоуронансинтетаз* (гены HAS1, HAS2 и HAS3) и деградируется посредством гиалуронидаз (гены HYAL2, HYAL3, HYAL4 и HYALP).

Ферменты, участвующие в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов, могут значительно влиять на структуру внеклеточной матрицы. Например, *дефицит ксилозил бета-1,4-галактозилтрансферазы 7* (ген B4GALT7) связан с одной из форм ДСТ - синдрома *Элерса-Данло* (*Okaïma T, 1999*) который проявляется как склонность к вывихам, хрупкая или гиперэластичная кожа, хрупкие кровяные сосуды и т.д. (номер по OMIM 130000).

Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Каждое коллагеновое волокно несколько микрометров в диаметре и состоит из тысяч индивидуальных полипептидных цепей коллагенов плотно упакованных вместе. Коллагены (Рис.) - одни из наиболее обильных белков во внеклеточной матрице и в соединительной ткани.

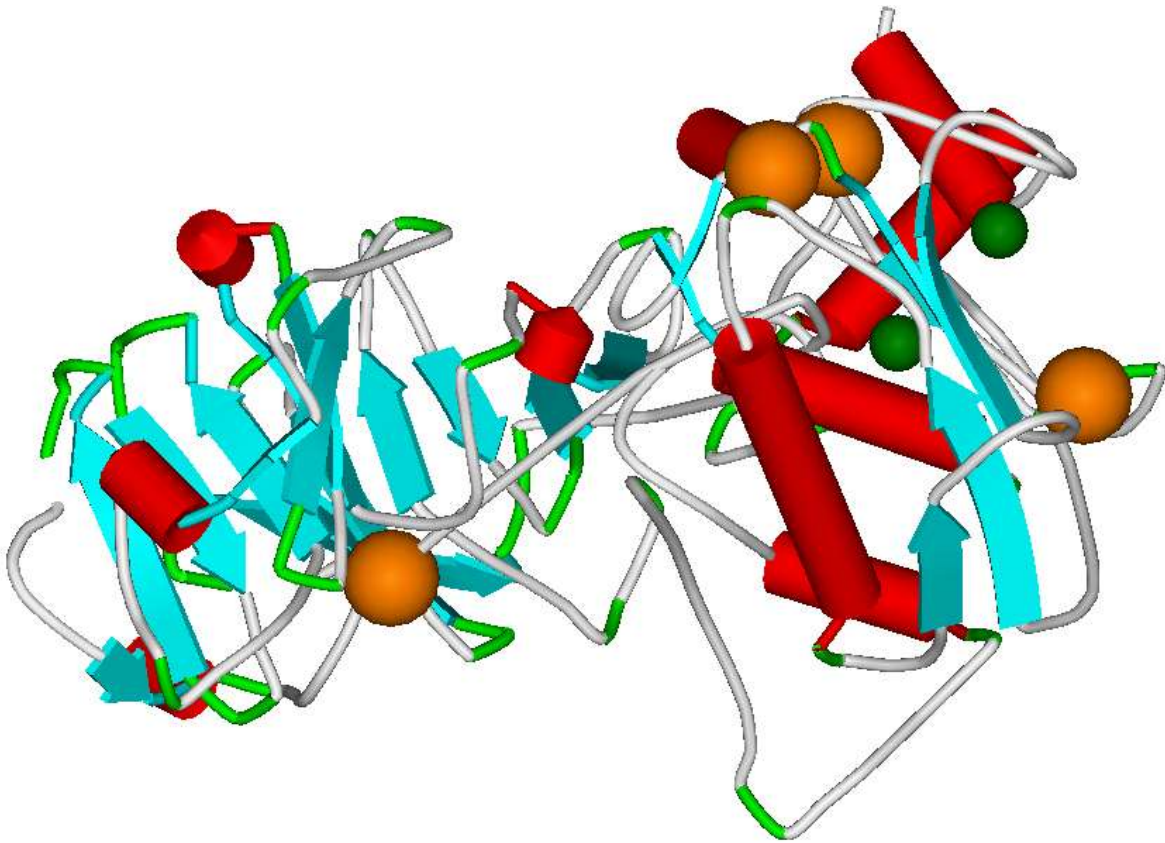
Рис.4. Тройная спираль коллагена, основного компонента коллагеновых волокон (PDB код 1cag).



Унаследованные мутации в этих и других коллагенах приводят, в большинстве случаев, к дисплазиям типа *Элерса-Данло*. Однако, коллагенные болезни чаще всего возникают не столько из-за генетических дефектов в коллагенах, сколько вследствие дефектов в десятках генов, которые влияют на биосинтез, посттрансляционные модификации, секрецию, самосборку и ремоделирование коллагенов. Например, лизилоксидаза (ген LOX), а также лизилоксидазе-подобные ферменты (гены LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена таким образом усиливая механическую прочность фибрил. Дефицит активности LOX обнаруживался у пациентов с синдромом Элерса-Данло (*Di Ferrante N, 1975*).

Деградация (ремоделирование) коллагеновых волокон производится посредством матриксных металлопротеиназ (ММП). Специфические ММП, который деградируют коллагеновые волокна таким образом удаляя основные структурные опоры соединительной ткани известны под названием коллагеназ. Практически все внеклеточные ММП характеризуются весьма схожей полноатомной структурой индивидуальных глобул и каждая глобула фермента включает четыре обязательных Ca^{2+} и два Zn^{2+} иона (Рис).

Рис.5. Трехмерная структура профермента MMP1 человека. Глобула (PDB код 1su3) фермента содержит четыре иона Ca^{2+} (большие сферы) и два иона Zn^{2+} (малые темные сферы) необходимых для катализа и стабилизации белка.



Клетки (фибробласты, хондробласты, остеобласты) – активный компонент внеклеточного матрикса и соединительной ткани. Именно клетки ВКМ синтезируют и поддерживают структурную целостность всех вышерасмотренных компонентов соединительной ткани – протеогликанов гелеобразной среды, коллагеновых и эластиновых волокон. Клетки синтезируют белки и полисахариды из которых формируются эти механические опоры соединительной ткани. Клетки ВКМ также секретируют все ферменты, необходимые для формирования и ремоделирования соединительной ткани – металлопротеиназы и др.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕФИЦИТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В связи с выраженной фенотипической протяжённостью наследственных заболеваний соединительной ткани в России последние двадцать лет наиболее часто используется термин «дисплазия соединительной ткани». Однако, в отечественной литературе появилось более двух десятков других терминов,

характеризующих различные «неклассифицированные», «недифференцированные», «несиндромные» формы врождённой патологии соединительной ткани, кроме того часто упоминается маловыраженная, лёгкая ДСТ, наследственные коллагенопатии (Калинкина О.М. , 1988; Яковлев В.М., Г.И. Нечаева, Е.В. Желтухова, С.М. Мажбич, 1990; И.Б. Гордон и др. , 1984; Яковлев В.М., Г.И. Нечаева , 1994; Яковлев В.М., Г.И. Нечаева, 2001).

Отдавая дань уважения позиции авторов, предлагающих использовать термины с более широким, либо, наоборот, с более узким значением, представляется целесообразным сохранить и рекомендовать для практического здравоохранения термин «дисплазия соединительной ткани».

Дисплазия соединительной ткани – нутрициально и генетически детерминированное состояние, обусловленное нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и характеризующееся аномалиями структуры компонентов внеклеточного матрикса (волокон и основного вещества гелеобразной среды) с прогрессивными морфо-функциональными изменениями различных систем и органов.

ЭТИОЛОГИЯ

В основе развития как синдромных, так и несиндромных форм ДСТ лежат (1) нутрициальные факторы и (2) генетические факторы. Обе группы факторов вносят существенный вклад в этиологию ДСТ.

К нутрициальным факторам развития ДСТ относятся, прежде всего, витамины, макро- и микроэлементы. Анализ молекулярных механизмов указал на непреходящую важность различных микроэлементов и, прежде всего, магния для функционирования ферментов, обеспечивающих поддержку структуры соединительной ткани.

Ионы калия, магния и цинка способствуют росту кости и поддерживают

минеральную плотность костной ткани (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2009). Калий важен для поддержания кислотно-основного баланса кости. Уровни магния связаны с эффективностью воздействия витамина D на костную ткань. Магний необходим для внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов витамина D, что способствует более эффективному усвоению кальция в кости. Длительный дефицит магния, особенно в сочетании с гиподинамией и дефицитом кальция - одно из условий для формирования сколиоза и остеохондроза позвоночника. Рахит - одна из основных нозологических форм, связанных с патологией обмена кальция и витамина D в кости. Уже более 30 лет медицина рассматривает рахит не только как нарушение обмена кальция и витамина D, но и как следствие дефицита магния (Reddy V., Sivakumar B., 1974).

К генетическим факторам развития ДСТ относятся редкие мутации и более часто встречающиеся нуклеотидные полиморфизмы в генах, продукты которых отвечают за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов внеклеточного матрикса, нарушения фибриллогенеза (Яковлев В.М., Нечаева Г.И. 1998, Кадурина Т.И., 2000). Реализация генетических детерминант либо мало зависит от внешних условий, как в случае моногенных наследственных синдромов (редких мутаций), либо в наибольшей степени внешними условиями определяется, как в случае несиндромных форм ДСТ.

В части случаев для возникновения заболевания достаточно мутации в одном гене (наследственные болезни), например, мутация в гене фибриллина 15q21 приводит к развитию синдрома Марфана, мутации в коллагенах COL3A1, COL1A1, COL1A2 ассоциированы с определенным типом синдрома Элерса-Данло и т.д. Однако, такие мутации достаточно редки в популяциях (менее 1:1000). Гораздо более часто встречаются нуклеотидные полиморфизмы (частота встречаемости более 1:100), приводящие к пониженной активности соответствующих генов и их продуктов (ферментов и других белков поддерживающих структуру ВКМ и, следовательно, соединительной ткани).

Подробный список этих нуклеотидных полиморфизмов приводится в Приложении.

Генетический дефект или полиморфизм могут проявляться в любом возрасте в соответствии с особенностями пенетрантности и характером средовых факторов, что принципиально отличает фенотипические проявления ДСТ от врожденных аномалий развития. В определенном смысле, временная динамика формирования признаков ДСТ может служить отражением степени «значимости» генетического дефекта или полиморфизма.

МАГНИЙ И ДСТ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

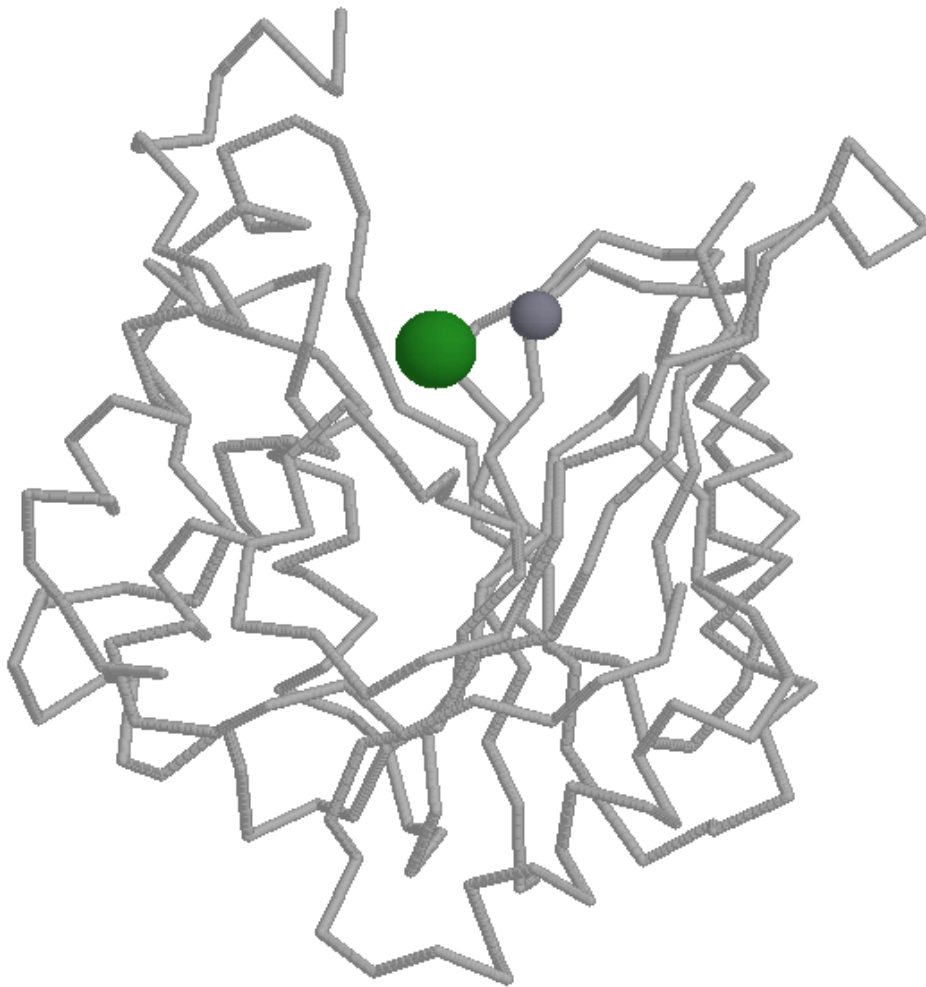
Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) представляет собой разнородную группу патофизиологических процессов, которые, в свою очередь, могут предрасполагать к широко распространенным хроническим болезням органов. Роль магния для функции соединительной ткани долгое время недооценивалась. Можно сказать, что магний является одним из основополагающих нутрициальных факторов, определяющих физиологическое развитие и рост соединительной ткани. Далее, мы вкратце рассмотрим молекулярные механизмы воздействия магния на метаболизм и структуру соединительной ткани. Более подробный обзор представлен в работах (*Торшин И.Ю., Громова О.А., 2008-2009*).

Наиболее общий эффект воздействия Mg^{2+} на любую ткань заключается в том, что ионы Mg^{2+} необходимы для стабилизации некодирующих РНК. В частности, ион Mg^{2+} стабилизируют структуру транспортной РНК и дефицит магния приведет к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, таким образом снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза.

Далее, ионы Mg^{2+} могут модулировать активность соответствующих биосинтетических ферментов. Например, упомянутые ранее *гуалоуронансинтазы* HAS1, HAS2 и HAS3 содержат ион магния в активном центре (Рис.). Дефицит магния приведет к понижению активности

гиалоуронансинтетаз и, как следствие, к ухудшению механических свойств нитей гиалоуронана гелеобразной среды внеклеточного матрикса.

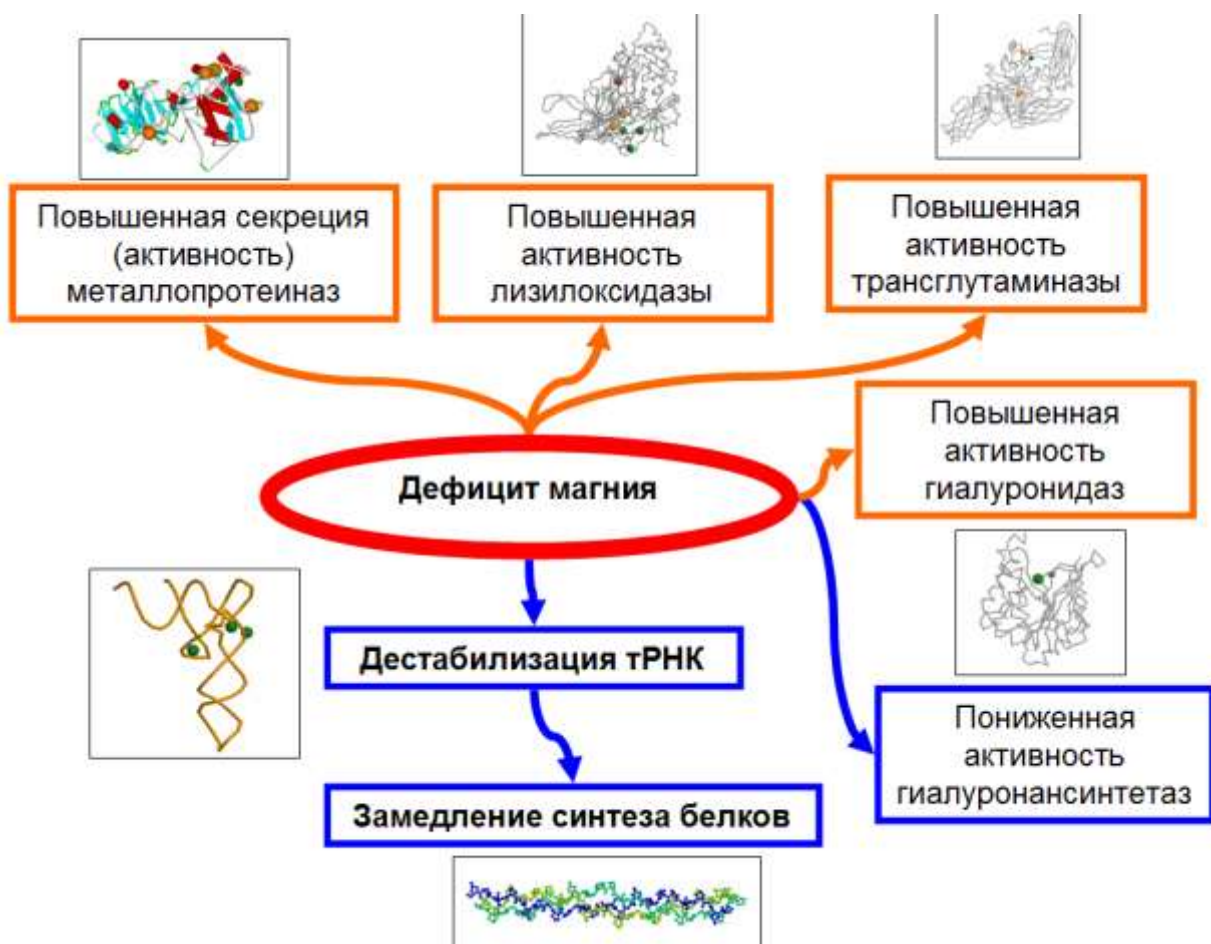
Рис. 6. Модель трехмерной структуры гиалоуронансинтетазы 1. Показаны ион Mg^{2+} (большая, более темная сфера) и ион Mn^{2+} (меньшая сфера) размещенные в активном центре фермента. Модель приготовлена на основании структуры полисахаридсинтетазы (PDB 1qgq).



Известно также, что магний способствует снижению уровней металлопротеиназ (Ueshima K, 2003). Соответственно, дефицит магния приведет к увеличению суммарной активности металлопротеиназ и более агрессивной деградации коллагеновых волокон, что также ухудшит механическую прочность соединительной ткани. Другими возможными механизмами влияния магния являются изменение активности эластаз

(деградирующих эластичные волокна), трансглутаминазы (формирующей поперечные глутамин-лизиновые сшивки эластина), лизилоксидазы (поперечная сшивка цепей эластинов и/или коллагенов) и увеличение аутоиммунных реакций у носителей варианта Bw35 гена HLA-B. Эти механизмы суммированы на рис.

Рис. 7. Предлагаемые механизмы связывающие дефицит магния со структурой соединительной ткани



При отсутствии общепринятых критериев для постановки диагноза, имеющиеся на сегодняшний день данные о частоте встречаемости ДСТ неоднозначны.

Распространенность дифференцированных форм ДСТ невелика. Так, частота синдрома Марфана в популяции 1:10000 - 1:15 000. Напротив, недифференцированная ДСТ диагностируется в России достаточно часто: около 1:5, по данным *Нечаевой Г.И.*, 1986; 8,5% в выборке из 400 человек (*Головской Б.В.*, 2002). Данных распространенности нДСТ по другим странам не имеется и российские исследователи являются лидерами в данной области в области диагностики, фундаментальных молекулярных исследований и терапии нДСТ.

Имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют, что частота встречаемости ДСТ зависит от возраста обследованных лиц. Признаки нДСТ проявляются в течение жизни: в период новорожденности выявление признаков нДСТ минимально; в возрасте 4-5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов сердца, в 10-12 лет – торако-диафрагмальный синдром (деформации грудной клетки и позвоночника), плоскостопие, миопия, в подростковом и молодом возрасте - сосудистый синдром (*Нечаева Г.И., Яковлев В.М. и др.*, 2008).

Критическим периодом является подростковый возраст, когда прирост количества признаков дисморфогенеза соединительной ткани может составлять более 300% (*Викторова И.А.*, 2004)! Как правило, у абсолютного большинства пациентов с недифференцированной формой ДСТ в возрасте старше 40 лет риск появления нового признака минимален, в данной возрастной группе основную проблему составляют осложнения диспластических синдромов, определяющие инвалидизацию пациентов и летальные потери в группе (*Викторова И.А.*, 2004).

Подобная динамика объясняется прогрессивным характером манифестации признаков ДСТ в периоде максимального роста организма, связанной с увеличением общей массы соединительной ткани. Несомненно, что

проведение полномасштабных эпидемиологических исследований распространенности ДСТ в популяции является насущной задачей ближайшего будущего.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Фенотипические проявления ДСТ условно можно разделить на группы в зависимости от органов и систем, вовлеченных в диспластический процесс. Перечисленные ниже отдельно взятые признаки не являются строго специфичными для ДСТ и нуждаются в клинической оценке и проведении при необходимости уточняющего дифференциально-диагностического поиска.

1. Костно-суставные изменения

Астенический тип конституции

Долихостеномелия

Арахнодактилия

Деформации грудной клетки (воронкообразные и килевидные)

Деформации позвоночника (сколиоз, синдром прямой спины, гиперкифоз, гиперлордоз, спондилолистез)

Деформации черепа (acroцефалия, арковидное небо, микрогнатия, скученность зубов)

Деформации конечностей (вальгусная, варусная)

Деформации стопы (плоскостопие, полая стопа и др.)

Гипермобильность суставов

2. Изменения кожи и мышц

Растяжимая кожа

Тонкая кожа

Вялая кожа

Заживление в виде «папиросной бумаги»

Келлоидные рубцы

Геморрагические проявления (экхимозы, петехии)

Мышечная гипотония и/или гипотрофия

Грыжи

3. Признаки ДСТ органа зрения

Миопия

Плоская роговица

Подвывих (вывих) хрусталика

4. Признаки ДСТ сердечно-сосудистой системы

Пролапсы клапанов

Миксоматозная дегенерация клапанных структур

Дилатация фиброзных колец

Расширение корня аорты

Аневризмы межпредсердной, межжелудочковой перегородки

Расширение и аневризмы сосудов (аорта, легочная артерия, церебральные артерии)

Варикозное расширение вен, флебопатии

5. Признаки ДСТ бронхолегочной системы

Трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия

Трахеобронхиальная дискинезия

Бронхоэктазы

Апикальные буллы и первичный спонтанный пневмоторакс

6. Признаки ДСТ пищеварительной системы

Моторно-тонические нарушения (рефлюксы)

Нарушения фиксации органов (гастроптоз, колоноптоз)

Изменения размеров и длины полых органов (мегаколон, долихосигма и др.)

7. Признаки ДСТ мочевыделительной системы

Нефроптоз, рефлюксы

8. Признаки ДСТ системы крови

Тромбоцитопатии, коагулопатии

Гемоглобинопатии

9. Признаки ДСТ нервной системы

Вегетососудистая дистония

МАЛЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ

Особенностью диспластического фенотипа является частое сочетание ДСТ с пороками развития и/или малыми аномалиями развития (МАР) со стороны различных органов и систем. Попытки расценить порочное развитие органов или малые аномалии развития как признаки ДСТ приводят к гипердиагностике ДСТ и дезориентируют исследователей и практических врачей.

Малые аномалии развития

Голова: Аномальный рисунок роста волос	Область рта и ротовой полости: Расщепление язычка
Орбитальная область: Эпикантные складки	Аберрантные уздечки преддверия рта
Монголоидный разрез глаз	Микроденция
Антимонголоидный разрез глаз	Аномально растущие зубы
Короткие глазные щели	Шея: Крыловидная шея
Дистопия наружных углов глаза	Кисти: Рудиментарная полидактилия
Гипотелоризм умеренный	Аномальная дерматоглифика
Гипертелоризм умеренный	Клинодактилия мизинцев
Птоз легкий	Укорочение 4—5 пальцев
Ушные раковины: Примитивная форма	Гипоплазия терминальных фаланг
Дарвинов бугорок	Стопы: Синдактилия 2—3 пальцев
Аномальная форма завитка	Сандалевидные щели
Оттопыренные	Короткий 1 палец
Отсутствие козелка	Наложение пальцев (4-5)
Расщепление мочки	Утолщенные ногти
Отсутствие мочки	Кожные покровы: Гиперпигментации кожи и невусы
Аурикулярные ямки	Монголоидные пятна (у белой расы)
Нос и фильтр: Гипоплазия крыльев носа	Депигментации кожи
Уплощенный фильтр	Добавочные соски или ареолы
Выступающий фильтр	

Согласно общепринятому определению, врожденный порок развития — морфологический или анатомический дефект органа, части органа или области тела в результате генетически детерминированного нарушения эмбриональной дифференцировки (*Spranger J., Benirschke K., Hall J. G. et al., 1982*).

Малые аномалии развития (признаки дисморфогенеза) – анатомические врожденные изменения, выходящие за пределы нормальных вариаций, но не нарушающие функцию органа.

МАР – результат нарушений дифференцировки в период эмбриогенеза, аномальные варианты морфологии отдельных органов или тканей, не имеющие медицинского значения, т. е. не требующие лечения. МАР - чрезвычайно важный диагностический признак, особенно когда их насчитывается более трех, свидетельствующий о высокой вероятности серьезных нарушений морфогенеза в виде врожденных пороков развития, требующих специальной

диагностики и нередко последующих хирургических вмешательств (*Spranger J., Benirschke K., Hall J. G. et al., 1982, Leppig K.A., Werler M.M. et al. 1987*).

МАР являются неспецифическими признаками эмбрионального диморфогенеза и указывают на необходимость более внимательного обследования больного на предмет врожденной или наследственной патологии.

Внедрение в широкую практику методов эхокардиографического исследования сердца привело к выделению группы МАР сердца, под которыми понимают *врожденные* анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, не приводящие к грубым нарушениям функций сердечно-сосудистой системы:

- увеличенный евстахиев клапан,
- открытое овальное окно (в раннем детском возрасте),
- пролабирующие гребенчатые мышцы в правом предсердии,
- погранично узкий корень аорты,
- асимметрия створок клапана аорты;
- трабекулы левого желудочка (поперечная, продольная, диагональная);
- эктопическое крепление хорд,
- нарушенное распределение хорд,
- «порхающие» хорды,
- дополнительные и аномально расположенные папиллярные мышцы.

Сочетание врожденных МАР сердца и изменений клапанного синдрома, обусловленных нарушением метаболизма соединительной ткани (ДСТ), в современной литературе чаще обозначают как «дисплазия сердца» и сходными терминами.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДСТ

Классификация ДСТ – один из самых обсуждаемых научных вопросов. Отсутствие единой, общепринятой классификации ДСТ отражает разногласие мнений исследователей по данной проблеме в целом. Учитывая, что

классификация любой патологии несет важный «прикладной» смысл – используется как основа для формулировки диагноза - решение классификационных вопросов являются очень важными с точки зрения клинической практики.

В зависимости от особенностей этиологического фактора выделяют дифференцированные и недифференцированные формы ДСТ.

К *дифференцированным (синдромным) ДСТ* относят болезни монофакторного характера с установленным генным дефектом, известным типом наследования и, как правило, с выраженной и четко очерченной клинической симптоматикой. Классическим примером синдромных ДСТ являются синдромы Марфана и Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и некоторые другие редкие генетические синдромы.

Недифференцированные формы ДСТ имеют полигенно-мультифакториальную природу, т.е. в их возникновении играют роль как полиморфизмы или мутации большого числа генов в различных сочетаниях, так и воздействие разнообразных факторов внешней среды.

Клинические проявления недифференцированной ДСТ не укладываются ни в одну из известных дифференцированных наследственных болезней, хотя иногда могут их напоминать. Принято выделять марфаноидный, элерсоподобный и MASS-подобный фенотип (по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков ДСТ – англ. «Mitral valve», «Aorta», «Skeleton», «Skin»), предполагая единую генетическую сущность данных состояний.

МЕСТО ДСТ В МКБ-10

В номенклатуре болезней ВОЗ, недифференцированные варианты ДСТ не выделены в отдельную рубрику, что несомненно затрудняет работу практического врача.

Однако, при внимательной работе с классификацией МКБ можно найти

соответствующий код для любого проявления ДСТ. В качестве основного целесообразно выбирать код ведущего клинического проявления, послужившего непосредственной причиной обращения за медицинской помощью. Необходимо также учитывать требования нормативных документов, регламентирующих порядок оплаты страхового случая в рамках обязательного медицинского страхования.

Примеры кодирования наиболее частых фенотипических признаков ДСТ приведены ниже.

- **Рубрика I 00-99 «Болезни системы кровообращения»:**
 - I 34.1 Проллапс митрального клапана,
 - I 71.2 Аневризма и расслоение аорты,
 - I 27.1 Кифосколиотическая болезнь сердца,
 - I 83 Варикозное расширение вен нижних конечностей;
- **Рубрика G 00-99 «Болезни нервной системы»:**
 - G90.9 Расстройство вегетативной нервной системы;
- **Рубрика H00-99 «Болезни глаза и его придаточного аппарата»:**
 - H52.1 Миопия,
 - H27.1 Подвывих (вывих) хрусталика;
- **Рубрика J00-99 «Болезни органов дыхания»:**
 - J93.1 Спонтанный пневмоторакс,
 - J43 Эмфизема;
- **Рубрика K00-99 «Болезни органов пищеварения»:**
 - K07 Аномалии прикуса,
 - K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс,
 - K40 Паховая грыжа,
 - K41 Бедренная грыжа,
 - K42 Пупочная грыжа,
 - K43 Грыжа передней брюшной стенки,
 - K59.3 Мегаколон,
 - K63.4 Энтероптоз;
- **Рубрика L00-99 «Болезни кожи и подкожной клетчатки»:**
 - L90 Атрофические поражения кожи,
 - L91.0 Келоидный рубец;
- **Рубрика M00-99 «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»:**
 - M35.7 Гипермобильный синдром,

- M40.0 Кифоз позиционный,
 - M40.3 Синдром прямой спины,
 - M40.4 Другие лордозы,
 - M41.1 Юношеский идиопатический сколиоз,
 - M42.0 Юношеский остеохондроз позвоночника;
- **Рубрика N00-99 «Болезни мочеполовой системы»**
 - N28.8 Нефроптоз;
- **Рубрика Q00-99 «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» представлены**
 - Q21.9 Аневризма межжелудочковой перегородки,
 - Q25 Врожденные аномалии пороки развития крупных артерий,
 - Q32.0 Врожденная трахеомалияция,
 - Q32.2 Врожденная бронхомалияция,
 - Q67 Врожденные костно-мышечные деформации головы, лица, позвоночника и грудной клетки,
 - Q76 Врожденные аномалии позвоночника и костей грудной клетки,
 - Q78.0 Несовершенный остеогенез,
 - Q87.4 Синдром Марфана,
 - Q79.6 Синдром Элерса-Данло и т.д.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Пациент А, 15 лет. Основное заболевание: синдром WPW (I 45.6). Пароксизмальная мерцательная аритмия.

Фоновое заболевание. ДСТ: торако-диафрагмальный синдром (килевидная деформация грудной клетки I степени, кифосколиоз грудного отдела позвоночника II степени). Астенический вариант торако-диафрагмального сердца. Пропалс митрального клапана II степени без регургитации; метаболическая кардиомиопатия I степени; вегето-сосудистая дистония; миопия средней степени тяжести; плоскостопие.

Осложнения: ХСН ПА, ФКП

Пациент Б, 17 год. Основное заболевание: ДСТ, пролапс митрального клапана II степени с регургитацией I степени (I 34.1).

Фоновое заболевание: вегето-сосудистая дистония. Долихостеномелия. Воронкообразная деформация грудной клетки II степени. Констриктивный вариант торако-диафрагмального сердца, метаболическая кардиомиопатия I степени, диастолическая дисфункция. Миопия средней степени тяжести.

Осложнения основного: ХСН I, ФКП

Пациент В, 45 лет. Основное заболевание: хронический необструктивный бронхит, обострение (J41.0).

Фоновое заболевание: ДСТ, торако-диафрагмальный синдром (килевидная деформация грудной клетки, кифосколиоз грудного отдела позвоночника, правосторонний реберный горб). Торако-диафрагмальное легочное сердце, компенсация. Пропалс митрального I степени без регургитации, трикуспидального клапана 2 степени с регургитацией, метаболическая кардиомиопатия II степени. Правосторонняя паховая грыжа.

Осложнения: Пневмосклероз. ДН I, ХСН IIА, ФК II.

ДИАГНОСТИКА ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДСТ

Диагностика ДСТ и последующее обследование включает следующие этапы: Сбор анамнеза; Физикальное и лабораторно-инструментальные обследование; Генеалогический анамнез. Тщательно собранный анамнез обеспечивает получение важной информации о манифестации, темпах прогрессирования ДСТ, наличии факторов риска, признаках поражения того или иного органа или системы.

---врезка

Рекомендации по сбору анамнеза у пациентов с ДСТ

1. Данные, свидетельствующие о диспластикозависимых изменениях органов и систем
2. Возраст проявления того или иного синдрома ДСТ
3. Данные, свидетельствующие о наличии сопутствующей патологии
4. Наследственная отягощенность: Наличие ДСТ у родственников первой линии родства; Наследственная отягощенность по синдромным формам ДСТ
5. Факторы риска неблагоприятного прогноза ДСТ: Синдромная форма ДСТ; Наличие МАР, пороков развития; Выраженные проявления клапанного, аритмического, сосудистого синдромов недифференцированной ДСТ; Наследственная отягощенность по случаям ранней или внезапной смерти; Реанимация или интенсивная терапия в анамнезе; Курение; Нерациональное питание и/или гипотрофия; Низкая физическая активность; Хронические воспалительные заболевания;
6. Предшествующая терапия, ее эффективность и переносимость
7. Характеристика трудоспособности (в динамике)

Важным компонентом структурного анализа состояния ДСТ является *проведение генеалогического исследования*. Выяснение состояния здоровья родственников нередко помогает распознаванию ДСТ, особенно при ограниченных ее проявлениях в отдельной системе или даже органе, определению типа наследования этого заболевания в данной семье, величины риска повторного заболевания и медико-генетического прогноза. Сбор родословной должен быть максимально исчерпывающим и информативным. При составлении родословных минимальный объем сведений должен включать информацию о трех поколениях семьи.

Обследование пациентов с ДСТ проводится в строгой последовательности, в соответствии со следующими задачами:

- Выявление МАР и пороков развития;
- Выявление фенотипических признаков ДСТ;
- Дифференциальная диагностика синдромных и несиндромных форм;
- Оценка степени прогрессивности течения;
- Определение риска развития осложнений течения, возникновения ассоциированной патологии, внезапной смерти;
- Оценка степени трудоспособности.

Поиск фенотипических признаков ДСТ должен проводиться при физикальном обследовании целенаправленно и последовательно.

1. Астенический тип конституции

Осмотр: узкая грудная клетка, преобладание роста над весом, эпигастральный угол менее 90°. Индекс Пинье = $\text{рост, см} - (\text{масса тела, кг} + \text{окружность грудной клетки, см})$. При астеническом типе конституции индекс Пинье больше 30.

2. Дефицит массы тела

У детей до 7 лет и лиц среднего и пожилого возрастов используется

индекс Варги. *Индекс Варги = масса тела, г / рост, см² – возраст / 100.*
Величина индекса Варги 1,7-1,5 – умеренное снижение массы тела, менее 1,5 -
выраженный дефицит массы тела.

У взрослых используется индекс массы тела (ИМТ). *ИМТ = масса тела (в
килограммах) /рост² (в метрах).* Величина ИМТ менее 18,5 расценивается как
снижение массы тела, менее 17 – недостаточность питания средней степени,
менее 15 – тяжелая недостаточность питания.

3. Долихостеномелия

(долихо- + греч. stenos узкий + melos часть тела, конечность) - несоразмерно
длинные сегменты тела. Диагностируется при помощи следующих индексов:

1. Отношение размах рук/ рост > 1,03;
2. Отношение верхний/ нижний сегменты тела < 0,89. (верхний сегмент -
рост сидя от стула до макушки; нижний сегмент – разность роста стоя и
роста сидя);
3. Отношение длина стопы/рост > 15%
4. Отношение длина кисти/рост > 11%

4. Арахнодактилия

(арахно- + греч. daktylos палец) - удлинение и утончение пальцев рук и ног.
Диагностируется с помощью теста «большого пальца», теста «запястья».

Тест «большого пальца» заключается в фиксации его поперёк ладони:
положительным считается, если ногтевая фаланга большого пальца выходит за
ульнарный край ладони.

Тест «запястья» оценивается при обхвате запястья большим пальцем и
мизинцем: положительный в случае, если дистальные фаланги накладываются
друг на друга.

5. Деформации грудной клетки

Деформации грудной клетки идентифицируют как воронкообразные или

килевидные. Кроме того, они разделяются на симметричные и асимметричные.

Воронкообразная деформация представляет собой кратерообразное вдавление в любой части грудины, чаще в нижней трети, или равномерное ладьевидное вдавление по всему длинику грудины. По форме воронкообразные деформации разделяют на обычные и плосковороночные. Плосковороночная деформация представляет собой равномерное уплощение передней грудной стенки с уменьшением передне-заднего размера, может быть симметричной и асимметричной.

Степень воронкообразной деформации определяется при клиническом обследовании: 1 степень - объём вдавления 15 мл (столовая ложка воды); 2 степень - более 15-20 мл; 3 степень - вдавление, занимающее всю переднюю грудную стенку, приближающееся вершиной к позвоночнику. Рентгенологический метод определения степени ВДГК, предложенный I.Gizycka (цит. В.К. Урмонас, Н.И. Кондрашин., 1983), на практике используется редко в связи с необоснованной лучевой нагрузкой.

Килевидная деформация грудной клетки - симметричное или асимметричное искривление кпереди грудины и сочленяющихся с ней ребер. Выделяют манубриокостальный тип – выбухает область сочленения рукоятки и тела грудины; корпорокостальный – выбухает тело грудины и область рёберно-грудинных сочленений; костальный – изгиб вперед реберных хрящей.

6. Деформации позвоночника

Сколиозы занимают первое место среди заболеваний позвоночника у детей и подростков, их частота в популяции превышает 15%, в том числе грубые сколиозы с выраженными косметическими и функциональными нарушениями составляют 1,5–1,7% (Panayotis N., 1997).

По возрасту различают:

инфантильные сколиозы (с момента рождения до 4 лет);

ювенильные сколиозы (от 4 до 10 лет);

подростковые сколиозы (от 10 до 20 лет);

сколиозы взрослых (старше 20 лет).

Сколиоз позвоночника диагностируют клинически при осмотре (асимметрия грудной клетки, разный уровень лопаток, ключиц, плеч поясничных треугольников, ягодичной складки, перекося таза), с помощью пробы с отвесом и теста Адамса (в положении наклона вперед регистрируется асимметричное выбухание ребер и мышечный валик в грудной или поясничной области с одной стороны позвоночника). Мобильность деформации определяют по изменению формы линии остистых отростков при наклоне туловища во фронтальной плоскости (bending test).

При рентгенографии (спондилографии) вычисляют угол сколиоза по В.Д.Чаклину (I степень – 0–5 градусов, II степень – 5–15 градусов, III степень – 15–80 градусов, IV степень – более 80 градусов).

Компьютерная оптическая топография позволяет оценить деформацию позвоночника во фронтальной, сагиттальной и горизонтальной плоскостях, одновременно рассчитав стандартные количественные отклонения показателей от нормативных или симметричных.

Сколиоз считается компенсированным, если у стоящего пациента линия отвеса, вертикально опущенная от остистого отростка CVII-позвонка, проходит по межъягодичной складке. Если отвес отклоняется, то расстояние от него до межъягодичной складки определяют, как величину декомпенсации и измеряют в миллиметрах.

Классификация идиопатических сколиозов подростков (King H. et al., 1993)

Тип деформации	Характеристика деформации
King I	S-образный сколиоз: правосторонняя грудная, левосторонняя поясничная дуга. Величина поясничного искривления превышает величину грудной дуги. Поясничная дуга более ригидная. Основная (первичная) дуга - поясничная L1 – LIV-V. Деформация обычно компенсированная.
King II	S - образный сколиоз: правосторонняя грудная, левосторонняя поясничная дуга. Величина грудного искривления превышает величину поясничной дуги.

	Поясничная дуга более мобильная. Основная (первичная) дуга - грудная TIV-V – TXI – TXII. Деформация обычно компенсированная.
King III	Правосторонний грудной C-образный сколиоз. Поясничное искривление отсутствует или минимально. Дуга - обычно TIV-V – TXII - LI. Декомпенсация незначительна или отсутствует.
King IV	Правосторонний грудопоясничный C-образный сколиоз. Дуга длинная, нижний позвонок – LIII-LIV. Значительная декомпенсация.
King V	S-образный сколиоз с двойной грудной дугой: верхняя левосторонняя TI - TIV, нижняя – правосторонняя TIV-V – TXI-XII. Обе дуги структурные, верхняя - более ригидная.

Синдром прямой спины диагностируется при отсутствии (сглаженности) физиологического шейного лордоза, грудного кифоза или поясничного лордоза.

Гиперкифоз грудного отдела позвоночника регистрируется при усилении физиологического кифоза визуально: спина сутулая, лопатки часто оттопырены.

Гиперлордоз поясничного отдела – усиление физиологического лордоза позвоночника.

Спондилолистез - смещение позвонка относительно нижележащего. Одной из причин развития является ослабление связочного аппарата позвоночника.

Во всех случаях целесообразно подтверждение диагноза с помощью рентгенографии позвоночника или МРТ.

7. Мобильность суставов (тест Beighton-Horan)

Каждому пациенту проводится последовательно 5 тестов:

- Пассивное сгибание метакарпального сустава V пальца 90 градусов в обе стороны.
- Пассивное сгибание I пальца в сторону сгибателей предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
- Переразгибание обоих локтевых суставов свыше 10 градусов.
- Переразгибание обоих коленных суставов свыше 10 градусов.
- Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Оценка: максимальная величина показателя по этим тестам равняется 9, причем 1 балл означает патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне. Показатель от 0 до 3 соответствует физиологической норме, от 4 до 6 – как умеренной гипермобильности, от 7 до 9 баллов – выраженной гипермобильности суставов.

8. Оценка состояния кожи

Проводится при осмотре и с помощью специальных проб. Признаками ДСТ являются: наличие гиперрастяжимости кожи (безболезненное оттягивание кожи на 3 см в области тыла кисти, на лбу, в области локтевых суставов, латеральных концах ключиц, возможность формирования складки кожи на кончике носа); симптомы «тонкой» и «просвечивающей» кожи; появление кровоподтеков, экхимозов, петехий при проведении проб щипка, жгута и манжетки; особый тип заживления, представляющий собой шов в виде папиросной бумажки.

9. Продольное и поперечное плоскостопие

Определяется методом плантографии после нанесения раствора Люголя на подошвы и анализа на бумаге нагрузочного отпечатка стоп. Поперечное плоскостопие (поперечно распластанная стопа) обычно сочетается с натоптышами под вторым, третьим пальцами стопы и часто – с hallux valgus.

10. Вентральные и паховые грыжи

Пациента просят на фазе вдоха натужить живот. Диагностируются также диастаз прямых мышц живота и расширение пупочного кольца как предикторы грыж.

11. Варикозно расширенные вены

Выявляются при осмотре ног и рук в виде подкожных жгутов, имеющих четкообразные расширения.

ДИАГНОСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Диагностика ДСТ основана на анализе жалоб пациента, сборе анамнеза (в том числе генеалогического), детальном клиническом и лабораторно-инструментальном обследовании больных.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Исследования, рекомендуемые обязательно:	Дополнительно рекомендуемые исследования:	Углубленное обследование:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ ОАК и ОАМ ➤ БАК (общий белок, мочевины, креатинин, белковые фракции, липидный спектр, глюкоза, АсАТ, АлАТ, билирубин, макро- и микароэлементы (кальций, магний, цинк, селен)*, показатели метаболизма соединительной ткани: оксипролин сыворотки крови, общий и свободный оксипролин в суточной моче, фибронектин плазмы крови, гликозаминогликаны, уроновые кислоты в осадке мочи и сыворотке крови) ➤ ЭКГ, ➤ ЭхоКГ ➤ УЗИ-абдоминальное ➤ Рентгенография ОГК ➤ ФВД ➤ Осмотр окулиста ➤ Холтер-ЭКГ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ УЗДГ сосудов: нижних конечностей, крупных сосудов висцеральных органов, экстра- и интракраниальных сегментов церебральных артерий ➤ Пульсоксиметрия ➤ ВЭМ ➤ бмWD ➤ Коагулограмма, фактор Виллебранта, фибриноген, активированная агрегация тромбоцитов, гомоцистеин ➤ ФГДС ➤ ФВД (проба с бронхолитиком) ➤ Холтер-АД ➤ УЗИ суставов ➤ плантография 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ УЗДГ экстра- и интракраниальных сегментов церебральных артерий с функциональными пробами ➤ СтрессЭхоКГ ➤ ЧПЭС ➤ Капнометрия альвеолярного воздуха ➤ КТ органов грудной клетки, брюшной полости ➤ ФБС ➤ ФКС ➤ Сила дыхательных мышц ➤ Коронароангиография ➤ Исследование газового состава крови ➤ МРТ позвоночника ➤ Рентгенография суставов ➤ Молекулярно-генетическое исследование

**более информативно определение содержания макро- и микроэлементов в волосах и ногтевой пластинке*

Анализ жалоб проводится в соответствии с синдромальным подходом. При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие признаков ДСТ у членов семьи, время появления отдельных признаков и указания на прогрессивность их течения, наличие сопутствующей врожденной и приобретенной патологии.

Выявление симптомов, характерных для определенного клинического синдрома предполагает составление плана лабораторно-инструментального обследования. С практической точки зрения целесообразно выделить перечень обязательных обследований (должны быть проведены каждому пациенту с ДСТ независимо от выявленного синдрома) и дополнительных обследований, которые назначаются при наличии показаний.

Астенический синдром

Астенический синдром выявляется в дошкольном и, особенно ярко, в школьном, подростковом и молодом возрасте, сопровождая пациентов с ДСТ на протяжении всей жизни. Отмечается зависимость выраженности клинических проявлений астении от возраста больных: чем старше пациенты, тем больше субъективных жалоб.

Особенностью субъективного статуса пациентов с ДСТ является преимущество астенических жалоб. Наиболее универсальны из них: повышенная утомляемость, вялость, общая слабость, особенно по утрам, раздражительность, быстрая истощаемость, трудность сосредоточения и концентрации внимания, снижение работоспособности, снижение памяти, плохой сон, апатия и т.д.

План обследования: Консультация психотерапевта при выраженной симптоматике и/или отсутствии эффекта от лечения.

Косметический синдром

Пациенты с ДСТ часто предъявляют жалобы на дефекты внешности (низкий вес, гипотрофия мышц, необычная форма головы, неправильный рост зубов, деформация грудной клетки, искривление позвоночника, X-образные

или О-образные ноги, варикозно расширенные вены и т.д.). Некоторые из пациентов тяжело переживают свои недостатки, тщательно скрывают их, что служит причиной формирования характерологических особенностей данной группы больных и затрудняет их социальную адаптацию.

План обследования: Консультации специалистов по показаниям

Синдром неврологических нарушений

Проявления вегетативной дисфункции наблюдаются у пациентов с ДСТ с самого раннего детства и являются одной из самых частых причин обращения к врачу. Практически с рождения для пациентов с ДСТ характерны быстрая смена окраски кожи, потливость, метеотропность, зябкость и т.п.

При оценке исходного вегетативного тонуса у пациентов, как правило, выявляется симпатикотония, реже – ваготония.

Пациенты предъявляют жалобы на длительные ноющие или колющие боли в области сердца, связанные с эмоциональной нагрузкой, исчезающие после приема седативных средств или отдыха. Характерно появление болей в раннем юношеском возрасте. Наряду с кардиалгическим синдромом у больных с ДСТ отмечаются колебания артериального давления. Синдром артериальной гипотензии обнаруживается более чем у половины пациентов, при этом больных беспокоят головные боли, тяжесть в голове, общая слабость. Головные боли часто приобретают сосудисто-мигренозный характер, могут сопровождаться ортостатическими проявлениями.

Частым проявлением вегетативной дисфункции являются нейрогенные дыхательные расстройства в виде ощущения нехватки воздуха, неудовлетворенности вдохом, потери автоматизма дыхания. Пациенты пытаются глубоко дышать, открывают окна, чтобы дать доступ свежему воздуху. Характерны периодические глубокие вдохи, зевота. Гипервентиляционные расстройства могут сопровождаться ознобоподобным гиперкинезом, мышечно-тетаническими спазмами, парестезиями. Как проявление вегетативной дисфункции расценивается артериальная гипотензия,

проявляющаяся жалобами на слабость, головокружение, плохую переносимость нагрузок.

Вегетативная дисфункция, как правило, сочетается с невротическими и депрессивными расстройствами.

План обследования: Исследование психовегетативного статуса. МРТ головного мозга, ФВД, ЭКДГ, УЗДГ сосудов головного мозга, капнометрия альвеолярного воздуха, СМАД, консультации невролога, психотерапевта при неэффективности лечения.

Синдром гипермобильности суставов (СГМС)

Сочетание мышечно-скелетных жалоб и избыточной подвижности суставов при отсутствии объективных признаков других системных заболеваний соединительной ткани. Синдром гипермобильности суставов некоторые авторы считают синонимом синдрома Элерса-Данло III типа (гипермобильный тип) Для диагностики СГМС используют Брайтонские критерии (*Keer R., Graham R., 2003*).

Брайтонские критерии синдрома гипермобильности суставов (цит. по Grahame et al. 2000)

Большие критерии	Малые критерии
1. Гипермобильность суставов по шкале Бейтона 4-9 баллов 2. Артралгия продолжительностью не менее 3 месяцев в 4 и более суставах	1. Гипермобильность по шкале Бейтона 1,2 или 3-9 (счёт по Бейтону 1-3 при возрасте 50 или более лет) 2. Артралгия ≥ 3 месяцев в 1-3 суставах или боли в спине ≥ 3 месяцев, спондилолистез, спондилоз 3. Подвывихи, вывихи более чем в 1 суставе или рецидивирующие в 1 суставе 4. Эпикондилит, бурсит, теносиновит 5. Марфаноподобная внешность (астенический тип телосложения, высокий рост, арахнодактилия (положительный тест запястья), отношение

	<p>верхнего сегмента к нижнему < 0.89, отношение роста к размаху рук > 1.03)</p> <p>6. Кожа: истончена, повышенная растяжимость (складка на тыле кисти оттягивается > 3 см), стрии, шов «папиросная бумажка»</p> <p>7. Глазные симптомы: нависающие веки, антимонолоидный разрез глаз</p> <p>8. Варикозные вены, вентральные грыжи, пролапс матки, прямой кишки</p>
<p>СГМС устанавливается при наличии двух больших критериев или одного большого и двух малых, или только четырех малых критериев</p>	

Для детей и подростков с гипермобильностью суставов характерны неспецифические разлитые суставные и мышечные боли, утренняя скованность, щелчки в суставах, подвывихи и вывихи (надколенника, плеча), боль в поясничном и грудном отделах позвоночника, выпот в сустав, рецидивирующие растяжения связок, чувство «уязвимости суставов». Симптомы часто возникают в конце дня, провоцируются или усиливаются при интенсивных, резких движениях или после длительного периода гиподинамии, такой как длительная поездка на автотранспорте, сидение за компьютером. Детям и подросткам с гипермобильностью суставов трудно сидеть на стуле без опоры для спины. Многие дети с гипермобильностью суставов жалуются на нарастающие ночные боли в ногах (*Keer R., Graham R., 2003, Grahame et al. 2000*).

Некоторые исследователи считают, что ГС может быть провоцирующим фактором в патогенезе хондромалиции надколенника, проявляющейся болью в голеностопном, тазобедренном суставах и пояснице (*Al-Rawi Z., Nessian A.N, 1997; Keer R., Graham R., 2003*). Пациенты с ГС предрасположены к протрузии дисков поясничного отдела позвоночника и спондилолистезу. Также характерны синовии, тендиниты, эпикондилиты.

Часто СГМС не диагностируется, а считается, что ребенок имеет повышенную болевую чувствительность или эмоционально-волевые проблемы

(Graham R. et al, 2000).

План обследования: Определение мобильности по P.Beighton et F.Horan. Рентгенография суставов, УЗИ суставов, МРТ суставов по показаниям. Консультация ортопеда. Медико-генетическое консультирование для исключения дифференцированных форм ДСТ по показаниям.

Синдром патологии стопы

Патология стопы, формируясь в детском возрасте, является одним из самых ранних проявлений ДСТ. Пациенты предъявляют жалобы на боли в подошве, в центре свода стопы, на тыле стопы в центральной части, между головками предплюсневых костей. Обычно боли нарастают к вечеру после длительного пребывания на ногах и ослабевают после отдыха. Характерны трудности с подбором обуви. Нередко наблюдается пастозность стоп, отечность в области наружной лодыжки. Поперечно-распластанная стопа (поперечное плоскостопие) часто сочетается с отклонением 1 пальца кнаружи (*hallus valgus*). В результате изменения биомеханики, перенапряжения мышц и фасций, компенсаторного гиперлордоза у этих пациентов отмечаются боли в мышцах голени, в коленном и тазобедренном суставах, в бедре, области поясницы. Наличие синдрома патологии стопы еще больше нарушает физическое развитие пациентов с ДСТ, формирует определенный стереотип жизни и усугубляет психо-социальные проблемы.

План обследования: Плантография. Рентгенография суставов стопы. Консультация ортопеда.

Вертеброгенный синдром

Деформации позвоночника могут выявляться в дошкольном возрасте, но наиболее часто – в возрасте 10-15 лет. Гипермобильность в области позвоночника ведет к формированию функционального болевого синдрома с характерной анамнестической и объективной клинической картиной. Особенности вертеброгенной симптоматики при гипермобильном синдроме

являются ночные и утренние боли в шейном и поясничном отделах позвоночника, усиление боли при ходьбе по асфальту, при длительном удержании позы в неудобном положении. Повышенная эластичность связок при ДСТ способствует формированию спондилолистеза (смещение позвонка относительно нижележащего), и остеохондроза.

Особое внимание у детей и подростков следует уделить такой жалобе, как боль в спине. По мнению Ginzburg, в отличие от взрослых наличие жалоб на боли в спине не характерно для сколиозов детей и подростков. Стойкие, длительностью более 2 недель боли в спине у пациентов этого возраста должны служить поводом к поиску органических причин их возникновения, и только в случае их исключения сколиоз может быть признан причиной болевого синдрома.

В плане определения прогноза прогрессирования сколиоза с формированием сколиотических дуг, превышающих 50°) можно ориентироваться на следующие данные (Казьмин А.И., Кон И.И., Беленький В.Е. 1981):

Сроки первичного выявления	Вероятность формирования сколиотической дуги > 50°
до 3 лет	100%
от 7 до 10 лет	26%
от 10 до 12 лет	12%
старше 12 лет	8%

Lonstein J.E, Carlson J.M. (1984) при оценке риска прогрессирования сколиоза помимо сроков выявления, учитывают степень начальной деформации:

Возраст выявления деформации (годы)	Процент прогрессирующих деформаций	
	5-19 ⁰	20-29 ⁰
до 10 лет	45	100
11-12 лет	23	61
13-14 лет	8	37
старше 15 лет	4	16

План обследования: Рентгенография отделов позвоночника, МРТ отделов

позвоночника, консультация ортопеда.

Необходимость в дополнительных методах лучевой диагностики (МРТ, миелографии, КТ) возникает при выявлении неврологических расстройств, наличие которых не характерно для естественного течения сколиоза у детей и подростков, а также тогда, когда деформация имеет признаки атипичной.

Торако-диафрагмальный синдром

Сочетание деформаций грудной клетки (воронкообразной, килевидной) и изменений позвоночного столба (кифосколиозы, гиперкифозы-гиперлордозы и т.д.) сопровождаются изменением хода ребер, положения диафрагмы с ограничением ее экскурсии. Наличие торако-диафрагмального синдрома определяет уменьшение дыхательной поверхности легких, смещение и ротацию сердца, «перекрут» венозных стволов, уменьшение емкости сосудистого русла легких. Повышение внутригрудного давления способствует повышению давления в системе малого круга кровообращения, возникновению аритмий сердца.

Начальные признаки скелетных деформаций у большинства пациентов формируются в 5-6-летнем возрасте. С возрастом выраженность и количество костно-мышечных признаков нарастает, деформации позвоночника становятся фиксированными, не поддающимися активной и пассивной коррекции.

План обследования: Рентгенография органов грудной клетки, МРТ отделов позвоночника, консультация ортопеда, торакального хирурга. Целенаправленный поиск признаков торако-диафрагмального сердца.

Торако-диафрагмальное сердце

Термин «торако-диафрагмальное сердце» впервые введен Г.И. Нечаевой (1994) для характеристики изменений сердца у пациентов с дисплазией соединительной ткани, имеющих различные варианты торако-диафрагмального синдрома (т.е. различные варианты и степени выраженности деформаций грудной клетки и/или позвоночника) на основе анализа многолетнего

клинического наблюдения 280 пациентов в возрасте от 14 до 35 лет, имеющих признаки НДСТ либо синдромной формы ДСТ (синдромы Марфана, Элерса-Данло, несовершенного остеогенеза, "дряблой кожи", синдром Стиклера).

Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, можно предложить следующее определение данному термину: *торако-диафрагмальное сердце* - комплекс изменений геометрической конфигурации сердца и внутрисердечной гемодинамики, отражающих динамический процесс адаптивного ремоделирования камер сердца при дисплазии соединительной ткани, развивающийся вследствие длительного влияния прогрессирующего течения диспластикозависимых деформаций грудной клетки /или позвоночника.

Астенический вариант торако-диафрагмального сердца характеризуется уменьшением размеров камер сердца при неизменной толщине стенок и нормальном показателе миокардиальной массы («малое сердце»). *Псевдоконстриктивный вариант торако-диафрагмального сердца* («перикардитоподобное сердце») развивается в условиях уменьшения объема грудной полости, характеризуется уменьшением максимальных размеров сердца с изменением геометрии полостей. *Ложностенотический вариант торако-диафрагмального сердца* развивается в результате выраженной деформации грудной клетки при смещении сердца, когда оно "уходит" от механических воздействий костяка грудной клетки, ротируя и сопровождаясь "перекрутом" основных сосудистых стволов. *Псевдодилатационный вариант торако-диафрагмального сердца* («шаровидное сердце») наблюдается у пациентов с килевидной деформацией грудной клетки II и III степени при увеличении устьев аорты и легочной артерии, связанном со снижением упругости сосудов и зависящем от степени тяжести деформации. Изменения геометрии сердца характеризуются компенсаторным увеличением размеров левого желудочка в диастолу либо в систолу, в результате чего полость приобретает шаровидную форму. *Торако-диафрагмальное легочное сердце* развивается при сочетании выраженных деформаций грудной клетки и позвоночника в результате формирования выраженных гемодинамических

расстройств, характеризуется компенсаторным снижением общего периферического сосудистого сопротивления и неуклонным ростом легочного сосудистого сопротивления.

План обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, СМАД, КТ ОГК, функция внешнего дыхания, 6-минутная шаговая проба, стрессЭхоКГ, велоэргометрия. Молекулярно-генетические исследования для исключения дифференцированных форм ДСТ. Консультации кардиолога, кардиохирурга.

Клапанный синдром

Начинает формироваться в детском возрасте (4-5 лет). Длительное время пациенты могут не предъявлять специфических жалоб, за исключением проявлений вегетативной дисфункции. Гемодинамически значимые поражения клапанов приводят к развитию хронической сердечной недостаточности, провоцируют развитие аритмического синдрома, являются фактором риска тромбоэмболических поражений, инфекционного эндокардита. Наиболее характерны изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов. Чаще всего диагностируется пролапс митрального клапана (ПМК) - до 70%, реже - пролапс трикуспидального (ПТК) или аортального клапанов (ПАК).

ЭхоКГ – наиболее информативный неинвазивный метод диагностики ПМК. Пролабирование клапана на 2 мм и более от митрального кольца, регистрируемое в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка и в других позициях, и особенно когда смыкание створок наблюдается на предсердной стороне атриовентрикулярного кольца, демонстрируют высокую вероятность ПМК (*Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, 2008*).

Миксоматозная дегенерация митрального клапана (*Г.И.Сторожиков, Г.С. Верецагина, 1998*):

0 – признаки миксоматозной дегенерации отсутствуют;

I – небольшое (3-5 мм) утолщение одной или обеих створок митрального клапана без нарушения смыкания;

II – значительное утолщение (5-8 мм) и удлинение створок, глубина пролабирования выраженная, расширение митрального кольца умеренное, возможны единичные разрывы хорд, смыкание створок нарушено или отсутствует;

III – утолщение створок более 8 мм, глубина ПМК максимальная, значительное расширение митрального кольца, множественные разрывы хорд, смыкание створок отсутствует.

Важный признак - наличие или отсутствие митральной регургитации (*Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, 2008*). Незначительная митральная регургитация, обусловленная недостаточностью задне-медиальной комиссуры митрального клапана, встречается у 40-60% здоровых лиц (*Шиллер Н., Осипов М.А., 2005*), диагностическое значение имеет только поздняя систолическая или пансистолическая митральная регургитация.

Пролапс аортального клапана (ПАК) может быть изолированным (в том числе, с миксоматозной дегенерацией створок), может сочетаться с расширением корня аорты (в норме диаметр корня аорты не превышает 3,5 см) (*Шиллер Н., Осипов М.А., 2005*). Расширение корня аорты чаще выявляется у пациентов с килевидной деформации грудной клетки.

Пролапс трикуспидального клапана (ПТК) редко бывает изолированным, почти в половине случаев сопровождается ПМК (*Шиллер Н., Осипов М.А., 2005*). Выраженность трикуспидальной недостаточности можно оценить при измерении площади центральной регургитирующей струи: легкая – площадь менее 5 см³; умеренная – площадь 5-10 см³; тяжелая – более 10 см³ (*Шиллер Н., Осипов М.А., 2005*).

План обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтер-ЭКГ, стрессЭхоКГ, велоэргометрия. Молекулярно-генетические исследования для исключения дифференцированных форм ДСТ. Консультации кардиолога, кардиохирурга.

Сосудистый синдром

Поражение артерий в виде идиопатического расширения стенки с формированием аневризмы длительное время может протекать бессимптомно и обнаруживаться при случайном или целенаправленном поиске. Поражение вен (патологическая извитость, варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, геморроидальных и др. вен) приводит к появлению жалоб косметического характера, а затем жалоб на боли и парестезии в ногах, отеки, трофические расстройства, характерные для различной степени хронической венозной недостаточности.

Может выявляться расширение ствола легочной артерии (норма 0,9-2,9 см). Небольшая, функциональная, регургитация через клапан легочной артерии обнаруживается почти у 80% здоровых людей (при аускультации она не слышна, но обнаруживается при доплерографическом исследовании. Выраженность недостаточности клапана легочной артерии можно при измерении длины регургитирующей струи в выносящем тракте правого желудочка: легкая - при длине струи менее 10 мм (*Шиллер Н., Осипов М.А., 2005*). Аневризмы синусов Вальсальвы при ЭхоКГ проявляются несимметричным расширением корня аорты, систолическим выпячиванием расширенного синуса.

План обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтер-ЭКГ, СМАД, КТ ОГК, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, коагулограмма. Молекулярно-генетические исследования для исключения дифференцированных форм ДСТ. Консультации кардиолога, сосудистого хирурга, кардиохирурга, проктолога по показаниям.

Метаболическая кардиомиопатия

Кардиомиопатия при ДСТ не имеет специфических субъективных симптомов и клинических проявлений. Проявляется кардиалгиями, возможно развитие аритмического синдрома вследствие нарушения процессов

реполяризации. Диагностируется при проведении ЭКГ: I степень метаболических нарушений: увеличение амплитуды T V2-V3, синдром T V2 > TV3; II степень: инверсия T, смещение ST V2-V3 вниз на 0,5-1,0 мм; III степень: инверсия T, косовосходящее смещение ST до 2,0 мм (Г.И. Нечаева, 1994).

План обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтер-ЭКГ, 6-минутная шаговая проба, стрессЭхоКГ, велоэргометрия. Консультация кардиолога.

Аритмический синдром

Пациенты предъявляют жалобы на перебои в работе сердца. При инструментальном обследовании чаще всего диагностируются желудочковая экстрасистолия различных градаций, предсердная экстрасистолия, пароксизмальные тахиаритмии, миграции водителя ритма, атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады, синдром удлинения интервала QT. Синдром удлиненного QT как возможный прогностический критерий внезапной смерти описан во многих исследованиях у пациентов с ПМК. Частота его выявления варьирует в широких пределах в зависимости от метода диагностики: при регистрации ЭКГ-покоя - 2,5-26,5%, при Холтер-ЭКГ – до 35,7%, при ЧПЭС – до 42,6% (Г.И. Нечаева, 1994).

План обследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтер-ЭКГ, стрессЭхоКГ, велоэргометрия ЧПЭС. Консультации кардиолога, аритмолога, кардиохирурга.

Бронхо-легочный синдром

Характерны жалобы на хронический кашель, как правило сухой, «лающий», частые затяжные респираторные инфекции. При инструментальном обследовании диагностируются трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомалация, реже – приобретенные бронхоэктазы. Весьма характерным для пациентов с ДСТ является возникновение спонтанного пневмоторакса, который возникает на фоне буллезной эмфиземы и может иметь рецидивирующий характер.

План обследования: КТ ОГК, ФБС, ФВД, проба с бронхолитиком, ЭхоКГ, пульсоксиметрия, капнометрия, исследование газового состава крови. Консультация пульмонолога.

Синдром патологии пищеварительной системы

Характерны жалобы на боли в животе неопределенной локализации, изжогу, отрыжку, вздутие живота, неустойчивый стул. Как правило, в этом случае диагностируются дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикулы пищевода, кишечника, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. птозы органов.

План обследования: ФГДС, ФКС, ирригоскопия, УЗИ абдоминальное, рентгеноскопия желудка. Консультация гастроэнтеролога.

Синдром патологии мочевыделительной системы

Нефроптоз может не иметь клинических проявлений и диагностироваться при инструментальном обследовании. Сочетание нефроптоза и рефлюксов способствует возникновению рецидивирующей и хронической уроинфекции. Со стороны репродуктивной системы наиболее типично развитие пролапса и выпадения женских половых органов.

План обследования: УЗИ абдоминальное (стоя, лежа), УЗИ гинекологическое, исследование мочи по Нечипоренко, бактериологическое исследование мочи, внутривенная урография, Консультация уролога, нефролога, гинеколога.

Синдром патологии органа зрения

Пациенты предъявляют жалобы на снижение зрения. При обследовании у окулиста диагностируется миопия, вывих (подвывих) хрусталика. Миопия проявляется в различные периоды жизни, у большинства обследованных - в школьные годы (8-15 лет) и прогрессирует до 20-25 лет. В некоторых случаях

она ведет к осложнению диспластикозависимых изменений - отслойке сетчатки.

Кроме жалоб на снижение зрение пациентов беспокоит чувство давления, дискомфорта в области глазных яблок, головная боль, связанная с длительным напряжением глаз.

План обследования: консультация окулиста

Синдром иммунологических нарушений

Характерны жалобы на затяжные, хронические либо часто рецидивирующие заболевания инфекционного генеза, торпидные к традиционной терапии (респираторные инфекции, герпетическая инфекция и т.д.). Пациенты с ДСТ более склонны к возникновению аллергических и аутоиммунных реакций.

План обследования: исследование иммунного статуса. Консультация иммунолога.

Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии

Пациенты могут предъявлять жалобы на петехиальные кровоизлияния, легкое образование гематом, кровоточивость десен, носовые кровотечения. При обследовании диагностируются различные гематологические синдромы (гемоглобинопатии, синдром Рандю-Ослера-Вебера, наследственная дисфункция тромбоцитов, синдром Виллебранда, гиперагрегация тромбоцитов, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия и т.д.), может выявляться спленомегалия.

План обследования: Развернутый анализ крови, коагулограмма. Консультация гематолога.

ДИАГНОСТИКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ ДСТ

Дифференцированные формы ДСТ представляют собой довольно

обширную группу моногенных наследственных заболеваний, к которым относят синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром Стиклера, синдром Альпорта, буллезный эпидермолиз и другие.

Ниже приведены международные рекомендации по диагностике синдрома Марфана и Элерса-Данло. Несмотря на достаточно сложный алгоритм диагностики врач первичного звена должен быть знаком с данными критериями для того, чтобы своевременно оценить выраженность признаков ДСТ, заподозрить наличие наследственного заболевания и направить пациента на медико-генетическую консультацию.

Синдром Марфана

Диагностика синдрома Марфана (СМ) сегодня основана на Гентских критериях (*De Paere A. et al., 1996*). В основу алгоритма диагностики положено выделение больших и малых критериев, характеризующих выраженность изменений соединительной ткани в различных органах и системах. Большие критерии свидетельствуют о наличии в соответствующей системе патологически значимых изменений. Малые критерии, а в некоторых случаях — один большой критерий, свидетельствуют о вовлечении той или иной системы в патологию соединительной ткани. Перечень больших и малых критериев приведен ниже.

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

Большие признаки	Малые признаки
Костные	
<p>Наличие 4 признаков из 8 нижеследующих:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Килевидная деформация грудной клетки 2. Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического вмешательства 3. Отношение верхнего и нижнего сегментов тела $< 0,89$ или отношение между размахом рук и ростом $\geq 1,03$ 4. Положительный тест «запястья» и 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренная воронкообразная деформация грудной клетки • Гипермобильность суставов • Арковидное нёбо со скученностью зубов • Деформации черепа (долихоцефалия, гипоплазия скуловых костей, энтофтальм, скошенные глазные щели, ретрогнатия)

<p>«большого пальца»</p> <p>5. Сколиоз более 20° или спондилолистез</p> <p>6. Выпрямление локтевого сустава до 170° и менее</p> <p>7. Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию Протрузия вертлужной впадины любой степени (подтвержденная рентгеновским снимком)</p>	
<p><i>Изменения в костно-скелетной системе соответствуют большому критерию, - патологически значимые изменения, если выявляется не менее 4 из вышеперечисленных 8 больших признаков. Костно-скелетная система вовлечена, если выявляются: не менее 2х больших признаков, или один большой и 2 малых признака.</i></p>	
<p>Зрительная система</p>	
<p>Подвывих хрусталика</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Аномально плоская роговица (по результатам кератометрических измерений) • Удлинение оси глазного яблока (по данным УЗИ) с миопией • Гипоплазия радужной оболочки или мерцательной мышцы, вызывающая миоз.
<p><i>Зрительная система вовлечена, если выявлены два малых признака</i></p>	
<p>Сердечно-сосудистая система</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Расширение восходящей аорты с аортальной регургитацией или без таковой и вовлечением как минимум синусов Вальсальвы; или • Расслоение восходящей аорты 	<ul style="list-style-type: none"> • Пролапс митрального клапана • Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет; • Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет; Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
<p><i>Сердечно-сосудистая система вовлечена, если выявлен один большой и один малый критерий</i></p>	
<p>Легочная система</p>	
<p>Отсутствуют</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Спонтанный пневмоторакс • Апикальные буллы, подтвержденные рентгенограммой грудной клетки
<p><i>Легочная система вовлечена, если выявляется один малый признак</i></p>	
<p>Кожные покровы</p>	
<p>Отсутствуют</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Атрофические стрии, не связанные с выраженными изменениями массы тела, беременностью или частым локальным механическим воздействием • Рецидивирующие или послеоперационные грыжи
<p><i>Кожа вовлечена, если выявлен один малый признак</i></p>	
<p>Твердая мозговая оболочка</p>	

Пояснично-крестцовая дуральная эктазия, выявленная при КТ или МРТ	• Отсутствуют
Отягощенная наследственность	
• Наличие близких родственников, которые удовлетворяют данным диагностическим критериям; – наличие мутации в <i>FBNI</i> , известной в качестве причины возникновения синдрома Марфана; или – наличие ДНК маркеров синдрома Марфана	• Отсутствуют
<i>Вовлечение при наличии одного большого признака</i>	

Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных наследственного анамнеза

Для обследуемого пациента:

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

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

Для лиц, находящихся в родственных отношениях с пациентом, у которого диагностирован синдром Марфана, достаточно наличия большого критерия в семейном анамнезе, а также одного большого критерия в одной системе органов и вовлеченности другой системы органов.

В случае выполнения Гентских критериев диагностики СМ настоятельно рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования для поиска мутаций генов, кодирующих фибриллина.

Напротив, если у обследуемого отсутствуют два больших критерия в двух системах и признаки вовлечения третьей системы, диагноз СМ не может быть поставлен. Из сказанного следует, что большое число пациентов, не отвечающих Гентским критериям, все же имеют признаки вовлечения двух и более систем. Очевидно, что их нельзя отнести к группе здоровых лиц и выраженные отклонения структуры и функции соединительной ткани, следует

обозначать как *марфаноподобный фенотип*.

Помимо СМ, авторы Гентских критериев выделяют фенотипически сходные состояния (*Malfait F. et al., 2006*).

Наследственные расстройства с частично совпадающими фенотипами, родственные синдрому Марфана. В скобках указаны коды заболеваний по базе данных OMIM («Online Mendelian genetics In Man»).

- Врожденная контрактурная арахнодактилия (121050)
- Семейная аневризма грудной аорты (132900)
- Семейное расслоение стенки аорты (132900)
- Семейная эктопия хрусталика (129600)
- Семейная марфаноидная внешность (возможно, 154705)
- MASS -фенотип (157700).
- Синдром наследственного пролапса митрального клапана
- Синдром Стиклера (108300)
- Синдром Шпринтцена — Гольдберга (182212)
- Гомоцистинурия
- Синдром Элерса — Данло (кифосколиотический тип)
- Синдром гипермобильности суставов

Все вышеперечисленные наследственные расстройства соединительной ткани имеют общие клинические черты с синдромом Марфана и потому столь важно строго соблюдать критерии диагностики синдрома Марфана, согласованные экспертами при работе над Гентскими рекомендациями.

Синдром Элерса-Данло

Диагностика синдрома Элерса—Данло (СЭД) основана сегодня на Вильфраншской классификации (*Beighton P. et al., 1998*). В ней вместо ранее признанных десяти выделены шесть типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены

по мере возможности данными лабораторных исследований. Ниже приведены разделы классификации, наиболее распространенных типов СЭД.

Классификация типов Элерса — Данло

Большие критерии	Малые критерии
Классический тип	
<p>Повышенная растяжимость кожи.</p> <p>Широкие атрофические рубцы (проявление слабости тканей)</p> <p>Гипермобильность суставов.</p>	<p>Гладкая, бархатистая кожа.</p> <p>Подкожные кистоподобные узелки.</p> <p>Подкожные сферические образования.</p> <p>Осложнения гипермобильности суставов (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие).</p> <p>Мышечная гипотония, задержка развития моторики.</p> <p>Ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах.</p> <p>Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность).</p> <p>Хирургические осложнения (послеоперационные грыжи)</p> <p>Генетическая предрасположенность к заболеванию.</p>
Гипермобильный тип	
<p>Кожные патологические проявления (гиперрастяжимость и/ или гладкая, бархатистая кожа).</p> <p>Генерализованная гипермобильность суставов</p>	<p>Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов.</p> <p>Хронические боли в суставах / конечностях</p> <p>Генетическая предрасположенность к заболеванию.</p>
Сосудистый тип	
<p>Тонкая, просвечивающая кожа.</p> <p>Артериальная/интестинальная / маточная слабость или разрывы.</p> <p>Обширные кровоподтеки и поверхностное травмирование.</p> <p>Характерный внешний вид лица.</p>	<p>Акрогерия.</p> <p>Гипермобильность малых суставов.</p> <p>Разрыв сухожилий и мышц.</p> <p>Эквиноварусная деформация стопы (косолапость).</p> <p>Варикозные вены в юношеском возрасте.</p> <p>Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула.</p> <p>Пневмоторакс/пневмогемоторакс.</p> <p>Недоразвитие десны.</p> <p>Генетическая предрасположенность к заболеванию, внезапная смерть близких родственников.</p>
Кифосколиотический тип	
<p>Генерализованная гипермобильность суставов.</p>	<p>Слабость тканей, включая атрофические рубцы.</p>

Тяжелая мышечная гипотония с рождения. Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение.	Легко возникающие гематомы. Разрыв артерий. Марфаноидный облик. Роговица чрезмерно малого диаметра.
Слабость склер и разрыв глазного яблока.	Радиологически значимое нарушение остеогенеза.
Семейный анамнез, например, болезнь сибсов.	
Артрохалазия	
Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами. Врожденное двустороннее смещение тазобедренного сустава.	Повышенная растяжимость кожи. Слабость тканей, атрофические рубцы. Легко возникающие гематомы Мышечная гипотония. Кифосколиоз. Легкий остеопороз (радиологическое исследование)
Дерматоспараксис	
Тяжелая форма слабости кожи. Провисающая, излишняя кожа.	Мягкая, рыхлая текстура кожи. Легко возникающие гематомы Преждевременный разрыв плодных оболочек. Большие грыжи (пуповинные, паховые).
Прочие формы	

Требования к диагностике синдрома Элерса — Данло

- Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. Наличие одного или более больших критериев практически гарантирует подтверждение СЭД на лабораторном уровне (речь идет о гистохимическом анализе коллагенов типа I, III, V и молекулярном анализе коллагенов таких как *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* и др).

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

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

Синдром стиклера

Наследственная артроофтальмопатия (OMIM: 108300) (*Ahmad N.N., et al. 1993, Uemura S. et al, 1991*). Это мультисистемное заболевание с поражением

глаз, краниофасциальными дефектами и вовлечением, по крайней мере, ещё одной системы органов. Типичными находками могут быть: высокая миопия, дегенерация стекловидного тела и сетчатки, отслойка сетчатки, глухота; артропатия; умеренная (изредка проявляется на первых годах жизни) спондилоэпифизарная дисплазия; гипермобильность суставов; гипоплазия средней части лица; микрогнатия; аркообразное нёбо, пролапс митрального клапана.

Синдром шпрингзена-гольберга (182212)

Вместе со скелетными аномалиями, напоминающими синдром Марфана, пациенты страдают краниосиностозом и задержкой умственного развития. Может иметь место дилатация аорты (*McKusik V. A., 1992*).

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (*osteogenesis imperfecta*, устар. – врожденная ломкость костей, внутриутробный рахит, остеопороз врожденный, остеопороз фетальный, остеопситироз врожденный, Порака — Дюранта синдром, синдром Вролика, болезнь Лобштейна) – группа наследственных патологических состояний, характеризующихся недоразвитием костной ткани, склонностью к патологическим переломам, иногда голубым цветом склер и отосклерозом. Выделяют врожденную форму (дети рождаются мертвыми или погибают в первые недели жизни, имеют укороченные и деформированные конечности с множественными переломами) и позднюю, которая манифестирует в постнатальном периоде (несовершенный остеогенез Лобштейна, синдром Лобштейна, синдром Лобштейна — Экмана, несовершенный замедленный остеогенез). Заболевание наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, но существует и аутосомно-рецессивная форма. Частота 1:40000-60000. В основе патогенеза лежат мутации генов синтеза коллагена костной ткани – COL1A1 (не менее 50 вариантов) COL1A2 (около 30 вариантов мутаций). Эти изменения приводят к нарушению структуры коллагена –

уменьшению поперечных сшивок, увеличению пролина и др.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В настоящее время, отсутствуют возможность проведения этиотропной генной терапии ДСТ и никакие методы лечения не способны исключить мутантный ген или произвести обратную мутацию патологического аллеля. Однако, вклад наследственности в развитие мультифакториального заболевания, к которым относится и ДСТ, составляет не более 20%. На долю экологических воздействий и возможности клинической медицины в улучшении здоровья приходится около 30%, а основное значение (50%) при развитии заболевания имеет **образ жизни пациента**.

С клинической и прогностической точки зрения, несиндромные дисплазии подразделяются на три отчетливо различимые группы, что требует дифференцированного подхода к реализации лечебно-профилактических технологий (рис.8.).

Рис. 8. Клиническая характеристика, прогнозируемая динамика, содержание лечебно-профилактической работы по группам наблюдения пациентов с дисплазиями соединительной ткани



При выявлении признаков ДСТ в детском возрасте по совокупности клинических проявлений, анамнестических данных (отягощенность фенами ДСТ родственников 1 и 2 линий родства) может оказаться целесообразным раннее генетическое обследование и более интенсивные профилактические вмешательства. В абсолютном большинстве случаев, основная задача наблюдения пациентов молодого возраста - сохранение здоровья и предупреждение прогрессирования диспластических процессов.

Основные принципы лечения пациента с ДСТ:

1. Ранняя диагностика,
2. Индивидуальный подход в зависимости от выявленных клинических синдромов,
3. Преемственность ведения пациента: *акушер-гинеколог — педиатр — подростковый врач — терапевт,*

4. Рациональная диетотерапия,
5. Фармакотерапия, в т. ч. метаболическая терапия,
6. Физиотерапия, лечебный массаж,
7. Психотерапевтическая поддержка,
8. Индивидуально подобранная лечебная физкультура, плавание,
9. Помощь специалиста (кардиолог, офтальмолог, ортопед, гастроэнтеролог и др.) при выявлении соответствующих проявлений ДСТ,
10. Активное участие пациента и семьи в процессе лечения.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ОБУЧЕНИЕ

Цель консультирования и обучения — дать соответствующие знания, обучить необходимым навыкам и умениям, сформировать мотивацию к изменениям нездоровых привычек и поддержать стремление пациента к выполнению рекомендаций и назначений врача.

В каждом конкретном случае необходимо определить индивидуальные психологические, поведенческие особенности пациента, его готовность выполнить совет врача. Успешному консультированию способствуют взаимопонимание и чувство сопереживания, а также эффективная обратная связь (умение слушать, обсуждать, четко разьяснять цели обучения и пр.). Советы воспринимаются лучше и действуют более убедительно, если они проводятся с акцентом на положительные ассоциации, не содержат трудновыполнимых рекомендаций и не воспринимаются пациентами как что-то для них неестественное, требующее усилий и дополнительных средств. Желательно сопровождать советы выдачей письменных рекомендаций, памяток, брошюр, рецептов рекомендуемых блюд и т.д.

В процессе общения с пациентом, лечащему врачу рекомендуется предоставить пациенту следующую информацию:

- *Что такое ДСТ и какие изменения в соединительной ткани при*

этом происходят?

- *Какие признаки ДСТ есть у пациента?*
- *Какие существуют методы лечения?*
- *Какие действия относятся к нездоровому образу жизни и что возможно исправить?*
- *Что дают спортивные тренировки и насколько они безопасны?*
- *Как провести профилактику суставных болей и болей в спине, варикозной болезни, геморроя, плоскостопия, сколиоза?*
- *Каковы симптомы осложнений со стороны сердца, крупных сосудов, глаз?*
- *Какие исследования и в какие сроки необходимо проводить в целях профилактики?*
- *Каковы ограничения в профессиональном выборе?*
- *Что такое выбор супруга по «генетическим предпочтениям»?*

Режим дня

При отсутствии значительных функциональных нарушений пациентам с ДСТ показан общий режим с правильным чередованием труда и отдыха, целесообразны утренняя гимнастика, чередование умственной нагрузки и физической нагрузки, прогулки на свежем воздухе, полноценный ночной сон, короткий отдых днем.

Характер двигательной активности

Необходимо правильно выбрать вид физической активности, адекватную нагрузку и темп тренировки. В идеале, с каждым пациентом должен работать кинезотерапевт, который подбирает индивидуальную программу физических тренировок. Эти тренировки направлены на развитие определенных групп мышц для достижения правильной осанки.

Ориентировочный комплекс упражнений ежедневной гимнастики

1. И.п. (исходное положение) – основная стойка. Поднять руки вверх и в стороны - вдох; опустить руки – выдох (5-6 раз).
2. И.п. – основная стойка, руки на поясе. Поочередное поднимание ног, согнутых в коленях с наклоном головы вперед - выдох; и.п.- вдох (3-4 раза).
3. И.п. – основная стойка, руки в стороны. Подняться на носки, руки дугами вперед (скрестить руки) – выдох; и.п. – вдох (4-6 раз).
4. И.п. – стоя правым боком к опоре, правая рука на опоре, левая в сторону. Поднять левую прямую ногу в сторону – вдох; и.п. – выдох (3-4 раза). Во время упражнения следить за осанкой.
5. И.п. – то же. Мах левой ногой вперед – выдох; мах назад – вдох (3-4 раза). Повторить то же правой ногой. Дыхание не задерживать.
6. И.п. – стоя лицом к опоре, руки на опоре. Мах левой ногой назад – вдох; и.п. – выдох (4-6 раз). Затем то же правой ногой.
7. И.п. – стоя на коленях, сесть на пятки, голову опустить, руки вниз – назад. Медленно подняться на колени, руки вперед – вверх. Возвратиться назад в и.п. (6-8 раз). Дыхание не задерживать.
8. И.п. – основная стойка. Руки вверх – вдох, подняться на носки, полу-присед – выдох (4-6 раз).
9. Прыжки со скакалкой, 30–40 раз.
10. Ходьба на носках, медленно поднимая руки в стороны – вверх – глубокий вдох, опуская руки вниз – выдох (4-6 раз).

В разумных пределах можно заниматься любым видом спорта, создавая определенные условия для каждого случая индивидуально. Пульс во время тренировки не более 110 ударов в минуту, в случае приема бета-блокаторов – не более 100 ударов в минуту.

Предпочтительны: динамические нагрузки (плавание, ходьба, прогулочные лыжи, велосипед, бадминтон, гимнастика ушу).

Нецелесообразны: занятия балетом и танцами, групповые игровые виды спорта, связанные с большой вероятностью травм, профессиональные занятия музыкой, особенно фортепиано (длительное статическое напряжение).

Противопоказаны: тяжелая атлетика, поднятие тяжестей, спринтерские нагрузки, плавание с аквалангом, дайвинг (резкие перепады давления), прыжки

в воду, прыжки с парашютом, горные лыжи, тяжелый физический труд, конные виды спорта, футбол, хоккей и т.д., бесконтрольные растяжки, висы и вытяжения позвоночника. Также, противопоказаны ассиметричные статические (игра на скрипке, ношение тяжестей в одной руке и др.) и динамические нагрузки (ассиметрические физические упражнения, упражнения типа «часов» с наклонами вправо и влево).

Повторим еще раз, что приведенные выше рекомендации имеют достаточно общий характер. Врачам, ведущим пациентов с ДСТ, требуется взять на вооружение персонализированный подход к каждому пациенту. Помощь кинезотерапевта также имеет непреходящее значение для правильного формирования мышечного каркаса, предотвращающего тяжелые клинические последствия ДСТ.

Диетотерапия

Основной целью диетотерапии является предоставление организму достаточных количеств микронутриентов (витаминов, микроэлементов, витамино-подобных веществ и др.), необходимых для поддержания здорового метаболизма соединительной ткани. Диетотерапия дополняется фармакотерапией с использованием витамино-минеральных комплексов и моноформ витаминных (витамины D, C, и др) и/или минеральных препаратов (моноформы магния, цинка, меди, марганца, бора и др). Особенно следует отметить роли витаминов C, E, B₆ и D. Среди минералов, магний имеет особое значение для поддержания структуры соединительной ткани. Все же, следует помнить, что физиологические дозы всех витаминов и всех эссенциальных микроэлементов (Ca, Mg, K, Na, Se, I, F, Cu, Zn, Mn, Cr, V, Ni, Fe, Co, Si) абсолютно необходимы для поддержки метаболизма соединительной ткани.

Витамин С

Витамин С непосредственно участвует в формировании пространственной структуры коллагеновых фибрил, образования лизиновых

мостиков между волокнами коллагена и между волокнами эластина. Потребность в витамине С для поддержания нужд соединительной ткани при ДСТ несколько выше, чем т.н. анти-цинготная доза (60-100 мг): для регуляции синтеза соединительной ткани, необходимая доза витамина С составляет 350-500 мг/сут. Коллаген – основа соединительной ткани и «скрепляет» клетки сосудов, костной ткани, кожи, способствует заживлению ран. Помимо этого, витамин С принимает участие в образовании мукополисахаридов соединительной ткани (гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты).

Витамин С существенно улучшает состояние кожи, устраняет шероховатость, бледность, сухость, препятствует образованию морщин и микрокровоизлияний на теле. При дефиците витамина отмечаются боли в мышцах и суставах, прогрессирует пародонтит, артериальная гипотония, развивается сердечная недостаточность. По данным НИИ питания РАМН на 2008 год, дефицит витамина С лидирует среди гиповитаминозов жителей России.

Монотерапия витаминами не всегда достаточно эффективна и витамин С – не исключение. Кофактором витамина С являются различные растительные биофлавоноиды, которые содержатся в значительных количествах в шиповнике, цитрусовых, горохе, капусте, грецких орехах, зеленом чае, красном перце, винограде и гречихе (рутин). Совокупность таких биофлавоноидов как рутин, кверцетины, катехины называют *витамином Р* (от латинского permeability - проницаемость). Данный фактор значительно усиливает биологические эффекты витамина С, уменьшает расход организмом эндогенных антиоксидантов, способствует иммуностимуляции и, с точки зрения соединительной ткани, укреплению коллагена.

Растительное сырье и продукты со значительным содержанием витаминов С и Р: свежие овощи, фрукты, черноплодная рябина, черная смородина, шиповник, сладкий красный перец, горох, клубника, капуста (кочанная, брюссельская, брокколи), хвоя, клубника, мандарины, апельсины, грейпфрут, помидоры, зелень петрушки, укропа и мн. др. Сохранению

аскорбиновой кислоты в растительных продуктах способствует наличие в них антиоксидантов флавоноидной и полифенольной природы.

Таблица. КОЛИЧЕСТВО ФРУКТОВ, ПОКРЫВАЮЩИХ ЕЖЕДНЕВНУЮ ПОТРЕБНОСТЬ ОРГАНИЗМА В ВИТАМИНЕ С

ФРУКТ Ы	Содержание витамина С в съедобной части	ДЕТИ	
		ВЗР ОС ЛЫ Е	
	мг/100 г	Грамм	
1.Черная смородина	120	25	40
2.Апельсин, клубника	60 около 45	50 70	75 100
3.Лимон, грейпфрут			
4.Красная смородина, крыжовник, мандарины	около 30 25 около 20	100 120	150 180
5.Дыня, тутовая ягода	10	150 300	225 450
6.Ананас, малина	6 4	500 750	750 1100
7.Банан, вишня, абрикос, черника			
8.Персик, слива			
9.Груша, виноград, яблоко			

*Valnet J. Traitement des maladies par les legumes, les fruits et les Cereales. Paris. – 1985. – P.147.

Витамин Р

Давно известно, что монотерапия синтетической аскорбиновой кислотой не купирует все проявления авитаминоза С. Однако, растительные соки, экстракты, свежие овощи и фрукты оказались достаточно эффективны. Еще в

1936 г. А. Szent-György с сотрудниками установили, что экстракты красного перца и лимона гораздо быстрее устраняют повышенную проницаемость и хрупкость капилляров при цинге, чем моноформа аскорбиновой кислоты.

Флавоноиды витамина Р являются спутниками аскорбиновой кислоты в растительном мире и лишь в ее присутствии отмечается положительный эффект их действия. Эти флавоноиды стимулируют синтез коллагена в фибробластах кожи человека, стабилизируют основное вещество соединительной ткани путем ингибирования гиалуронидазы (*Stipcevic T, 2006*). Потребление диеты, богатой кверцетином (в частности, луковый суп), способствует формированию более качественной соединительной ткани, формированию нормального рубца при заживлении ран.

Флавоноиды содержатся в повышенном количестве в следующих продуктах и лекарственных растениях: листья чая (катехины, флавонолы), листья руты пахучей; цитрусовые (флавонолы, флавоны); плоды шиповника (антоцианы, флавоны, флавонолы); плоды рябины черноплодной (антоцианы, флавонолы, флавоны); цветки гречихи, софоры (флавоны, флавонолы); трава горца птичьего, листья подорожника большого, трава володушки многожилчатой, астрагала шерстистоцветкового, листья боярышника кроваво-красного, каштана обыкновенного, дуба (флавоны, флавонолы); плоды черники обыкновенной, калины обыкновенной, земляники лесной, малины обыкновенной (антоцианы).

Витамин В₆ (пиридоксин)

Дефицит витамина приводит к шелушению кожи, перхоти и даже экземе. Основными коферментными формами, в которые превращается пиридоксин, являются пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат. Пиридоксаль-фосфат участвует в трансаминировании, дезаминировании, декарбоксилировании аминокислот и превращениях серу-содержащих аминокислот. Витамин В₆ увеличивает уровень эндогенного цистеина. Цистеин – основная аминокислота в составе *кератина*, главного структурного белка соединительной ткани кожи,

волос и ногтей.

При недостатке витамина B_6 может наблюдаться гипофосфатазия, характеризующаяся низким уровнем щелочной фосфатазы и аномалиями развития скелета (*Iqbal S.J. et al., 1998*). Немаловажное значение имеет тот факт, что витамин B_6 является универсальным переносчиком магния внутрь клетки.

Растительное сырье и продукты со значительным содержанием витамина B_6 : хлеб из муки грубого помола, зерна злаков, бобовые, гречневая и овсяная крупы, бананы, капуста, картофель, мясо, печень, почки, домашняя птица; молоко, творог, сыр, рыба, дрожжи.

Витамин D

Витамин D влияет на общий обмен веществ при метаболизме кальция (Ca^{2+}) и фосфата (HPO_4^{2-}). Витамин D поддерживает уровень неорганического фосфора и кальция в плазме, повышает всасывание кальция в тонкой кишке, имеет существенное значение для минерализации костной ткани.

У детей, недостаток витамина D проявляется развитием рахита с нарушением обызвествления костей, деформацией позвоночника, нижних конечностей, замедленным общим развитием ребенка. У взрослых, гиповитаминоз D проявляется *остеомалацией и остеопорозом*

Биологически-активные формы витамина D синтезируются в коже под действием УФ излучения солнечного света. Этот процесс зависит от длины волны УФ, пигментации кожи и уровня загрязненности атмосферы. Поэтому, недостаток витамина D - преимущественно зимняя проблема.

Растительное сырье и продукты со значительным содержанием витамина D: печень тунца, трески, палтуса, китов, сельдь, лосось, сардины, желтки яйца.

Витамин E

Витамин E поначалу воспринимался исключительно как витамин

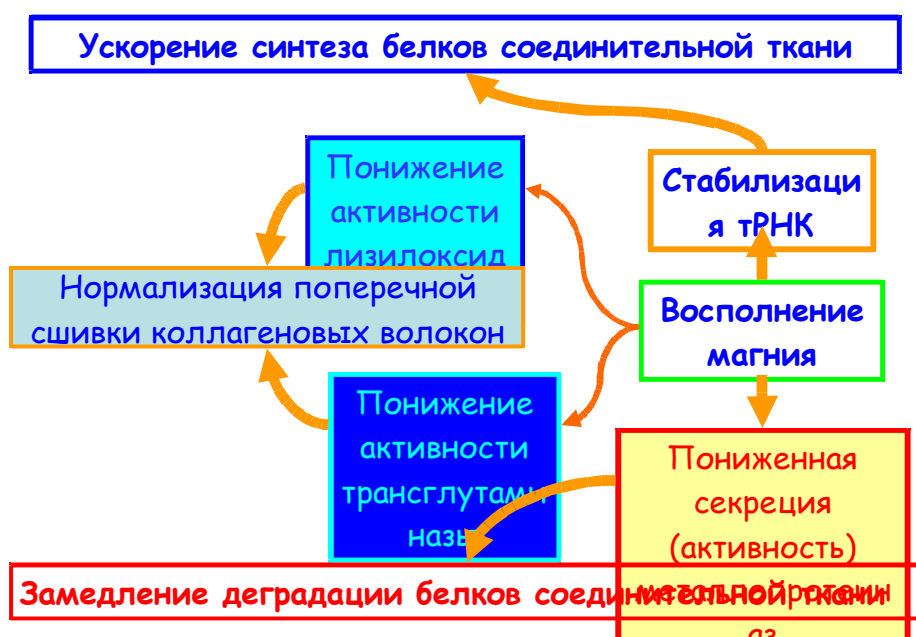
«несущий потомство» (дословный перевод греческого слова «токоферол»). В настоящее время стало известно, что витамин Е важен для здоровья костей и соединительной ткани. Витамин Е объединяет группу соединений-токоферолов, обладающих сходными биологическими свойствами. В пищевых продуктах выявляются α -, β -, γ -токоферолы. Наиболее значительной активностью обладает α -токоферол, содержащийся в свежих овощах. Адекватное потребление α -токоферола связано с предотвращением свободно-радикального повреждения клеток при дисциркуляторных расстройствах, артритах, катаракте и избыточных физических нагрузках (в т.ч. профессиональный спорт).

Как было отмечено ранее, одной из наиболее эффективных стратегий профилактики и лечения ДСТ является создание надежного мышечного корсета, осуществляющего дополнительную поддержку несостоятельной соединительной ткани связочного аппарата и хрящей. Известно, что при мышечной гипотрофии или погранично с нормой развитием мышечного слоя успех терапии ДСТ всеми другими методами мало эффективен. Поэтому то, что витамин Е стимулирует деятельность мышц, способствует накоплению в них гликогена, нормализует обменные процессы в мышцах и препятствует воспалению делает диету насыщенную витамином Е и фармакотерпию альфа-токоферолом очень важной для пациента с ДСТ.

Растительное сырье и продукты со значительным содержанием витамина: зародыши злаковых культур, зеленые органы овощей; кукурузное, оливковое, виноградное, льняное, подсолнечное и другие растительные масла, многие овощи и фрукты, печень, мясо, рыба, сливочное масло и молоко. Витамин Е находится также и в следующих лекарственных растениях: плоды облепихи крушевидной, масло плодов ореха грецкого, плоды рябины черноплодной, смородины черной, ежевики сизой. Количество токоферолов в масле облепихи может достигать 300 мг/100 г. Основным компонентом α -токоферол.

Магний

Среди микроэлементов, магний, медь и марганец особенно важны для поддержания физиологического метаболизма соединительной ткани. Для структуры соединительной ткани, крайне важна роль *магния*, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани (Торшин И.Ю., Громова О.А., 2008). Фундаментальные механизмы влияния магния на соединительную ткань (Рис. 9.) были рассмотрены в пособии ранее.



Растительное сырье и продукты со значительным содержанием магния: палтус, семена тыквы, ячмень, гречка, йогурт, бобовые, шпинат. Высоким содержанием магния отличается т.н. «средиземноморская диета», характеризующаяся низким потреблением животных жиров, высоким потреблением рыбы и др. морепродуктов, включающая обильные количества свежей зелени, свежих фруктов и овощей, нерафинированных круп, хлеба с высоким содержанием отрубей. Несбалансированное питание, увеличение доли животных продуктов за счет растительных, высокое потребление белков и жирная пища повышают потребность в магнии.

При коррекции глубокого магниевого дефицита трудно обойтись только

диетой и, часто, требуется фармакотерапия. Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются лекарственные формы для приема внутрь.

При коррекции магния, как и в коррекции других дисмикроэлементозов, используют различные поколения препаратов. К первому поколению препаратов магния принято относить неорганические композиции: магния оксид, сульфат, хлорид и т. д.; ко второму – органические соединения: магния лактат, оротат, пидолат, глицинат, аспарагинат, цитрат, аскорбинат. Исследования бионакопления различных препаратов магния на крысах дали основание утверждать, что биодоступность органических солей магния почти на порядок выше чем неорганических (*Coudray с соавт. 2006*). При этом, органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными. Неорганические соли магния хуже переносятся и чаще дают диспептические осложнения такие как диарея, рвота, рези в животе (*Grimes, Nanda, 2006*).

Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний и магниофиксатор: витамины В₆ В₁; глицин, оротовую кислоту и, особенно, инсулин - строго по необходимости. Недостатками первого поколения препаратов являются не только низкие всасываемость и усвоение, но и слабое включение в метаболизм, побочные эффекты (привкус металлов во рту, тошнота и рвота). За последние 20 лет, прогрессивные фармакологические компании активно переходят на второе и последующие поколения препаратов, в которых минералы содержатся в виде органических солей, комплексов с аминокислотами (например, лактат магния, аспарагинат цинка, селен-метионин, хрома пиколинат и др.) и экзогенными лигандами биологического происхождения.

Рис. 10. Биоусвояемость неорганических и органических солей магния.

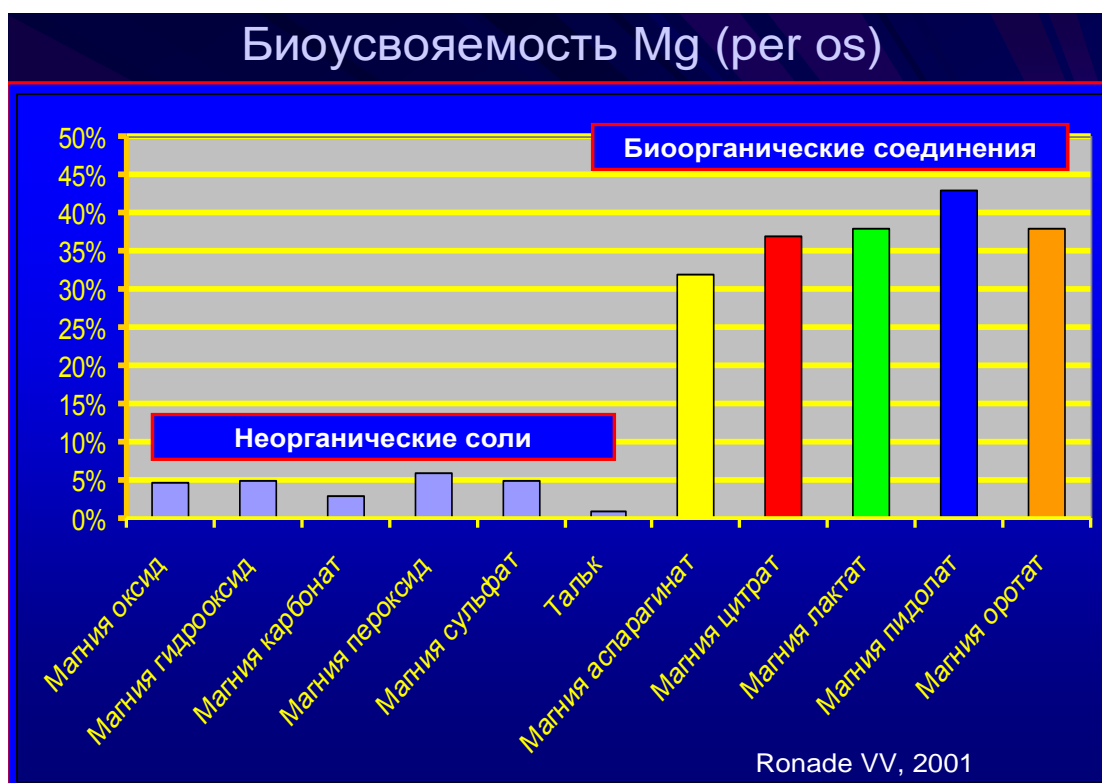


Табл. Содержание элементарного магния в лекарственных формах для приема внутрь

Энтеральные формы магния		
	Лекарственная форма	Элементарный магния в мг в лекарственной форме (табл. раствор для питья)
Магния цитрат	Таб. Шипучие 0,15 г	24,3 мг
Магния глюконат	Таб. 0,5 г	27 мг
Магния оротат	Таб. 0,5 г	32,8 мг
Магния лактат (в составе Магне В6 в табл.)	Таб. 470 мг	48 мг
Магния лактат и магния пидолат (в составе Магне солей)	10 мл раствора (1122 мг солей)	100 мг

В6 в составе раствора для питья .)		
---------------------------------------	--	--

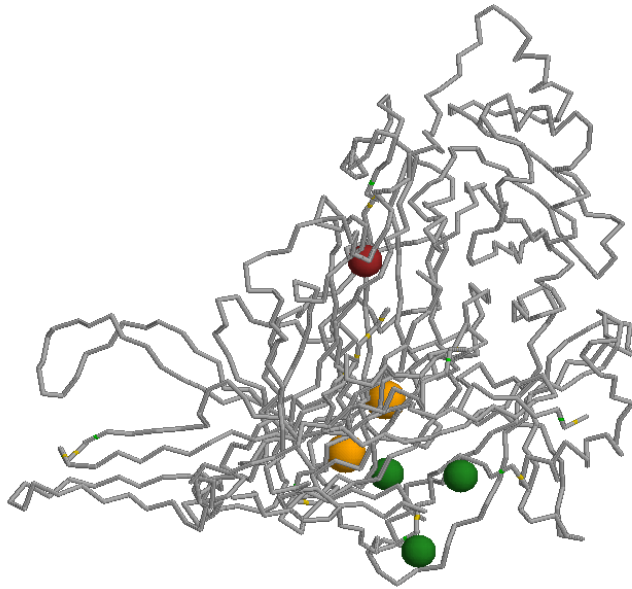
Среди препаратов, используемых для коррекции магниевого дефицита, препарат Магне В6 имеет разрешение для применения в педиатрии. Таблетки Магне В6 разрешены детям старше 6 лет (масса тела более 20 кг), по 4-6 таблеток в сутки. Форма Магне В6 в виде раствора для приема внутрь разрешена к приему у детей старше 1 года (масса тела более 10 кг), 1-4 ампул в сутки.

Медь

Дефицит меди приводит к нарушению формирования сердечно-сосудистой системы, скелета, коллагена и эластина. Нарушение метаболизма при недостаточности меди приводит к различным патологическим синдромам, нередко имеющим генетическую природу (синдром Марфана, СЭД и др.). Для дефицита меди считается характерным развитие дисплазии соединительной ткани, сопровождающейся повышенной растяжимостью кожи, гиперэластозом.

Ион меди является интегральной частью активного центра *лизил-оксидазы*, фермента, обеспечивающего химическую модификацию коллагена и эластина соединительной ткани. Нарушения активности фермента при недостатке меди приводят к нарушениям метаболизма соединительной ткани, проявляющемся в виде васкулита, эритемы, снижения эластичности кожи и т.д.

Рис. 11. Пространственная структура лизилоксидазы (ген LOX). Ион меди (темная сфера, верхняя часть рисунка) находится в активном центре, ионы кальция (две большие сферы) и магния (три малые сферы, внизу) находятся в аллостерических сайтах связывания.



Растительное сырье и продукты со значительным содержанием меди: печень, почки, мозги, морепродукты, гречневая крупа, миндаль, репа, авокадо, шпинат.

Марганец

Марганец - эссенциальный элемент и кофактор более чем 30 ферментов. Важнейшая роль Mn – антиоксидантная путем регуляции Mn-супероксиддисмутазы. Mn участвует в образовании костной и соединительной тканей через регулирование синтеза хондроитин сульфата. Марганец входит в состав трехмерной структуры *гиалуронансинтетазы*, обеспечивающую синтез гиалуронана – желеобразной основы соединительной ткани. Марганец входит в состав ряда витаминно-минеральных комплексов, препарат «Биомарганец» назначается для стимулирования хондроитинсульфата, кератан сульфата, особенно у пациентов с синдромом Элерса-Данло.

Растительное сырье и продукты со значительным содержанием марганца: пророщенная пшеница, орехи фундук, мука пшеничная, хлеб из муки цельного помола, какао-бобы, миндаль, хлеб ржаной, крупа гречневая, фасоль.

Медикаментозная метаболическая терапия

Носит заместительный характер и проводится по следующим направлениям:

1. Стимуляция коллагенообразования (аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты меди, цинка, магния, кальция, антигипоксанты);
2. Коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитинсульфат, хондроксид, ДОНА);
3. Стабилизация минерального обмена (витамин D2 и его активные формы, препараты кальция);
4. Коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин);
5. Улучшение биоэнергетического состояния организма (рибоксин, милдронат, лецитин, лимонтар).

Пример курсовой метаболической медикаментозной терапии:

1-й курс: МагнеВ6 по 2 таблетке 3 раза в день 14 дней, затем, 2 таблетки 2 раза в день до 2 месяцев (с 18 лет, возможно применение препарата Магнерот, по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 недели, далее – 2-3 таблетки в сутки до 2 месяцев), аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день – 4 недели, милдронат 5 мл раствора в/в на аутокрови № 10, далее - по 250 мг 2 раза в день 12 дней;

2-й курс: цинкит по 1 таблетке 2 раза в день 1,5 месяца, рибоксин 10 мл 2% раствора в/в № 10, затем по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца.

3-й курс: сульфат меди 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в день, 4 недели; кальций-сандоз форте 500 мг/сут 1-2 месяца, или кальцемин адванс 1 табл. 2 раза/сут до 4 месяцев (индивидуально)

На фоне указанных курсов, рекомендуется применение лимфотропных трав (корень шиповника, трава манжетки, кровохлебки) в виде отваров 2-3 раза в день с заменой состава сбора каждые 2 недели.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ СИНДРОМОВ

Астенический синдром

Хорошо поддается коррекции с помощью комплексных мероприятий общего характера – лечебной физкультуры, диеты, режима сна-бодрствования и, при необходимости, психотерапии. При недостаточной эффективности возможно курсовое применение антиастенических препаратов (энергон, адаптол и др.), адаптогенов (когитум, цитруллин, аргинин, бемитил), ноотропов (пирацетам), тонизирующих средств (женьшень, элеутерококк, лимонник и др.). Патогенетическим лечением астенического синдрома является восстановления энергообмена (прежде всего, синтеза АТФ в митохондриях). Действуя на это ядро патогенеза, органические препараты магния являются препаратами выбора для лечения астенического синдрома.

Косметический синдром

Основной метод лечения – рациональная психотерапия в рамках комплексного восстановительного лечения, при наличии признаков тревожно-депрессивных расстройств возможно медикаментозное лечение. По возможности проводится плановое обследование и лечение синдромов, послуживших причиной недовольства внешностью (коррекция массы тела, мышечной массы, ЛФК и т.д.). При выраженных косметических дефектах целесообразна консультация косметолога, пластического хирурга.

Синдром неврологических нарушений

Для коррекции имеющейся вегетативной дисфункции могут быть рекомендованы препараты, оптимизирующие метаболизм головного мозга с показанной эффективностью при синдроме вегето-сосудистой дистонии, антигипоксанты. С этой целью может использоваться церебролизин, мексидол.

Для коррекции неврозов и неврозоподобных состояний помимо рациональной психотерапии обоснованным является использование адекватной психофармакотерапии. При тревоге, сопровождающейся вегетативными

проявлениями, показан курс лечения (1-1,5 мес.) препаратами магния (Магне В6 и т.д.), экстрактами валерьяны, пиона, чабреца, успокаивающие травяные сборы и др. Использование транквилизаторов, особенно в детской и подростковой практике, следует проводить крайне осторожно. Произвольное применение препаратов из группы бензодиазепинов (тофизопам (грандаксин), празепам (деметрин), клобазам (фризиум), гидроксизин (атаракс)) вызывает фармакологическую зависимость, что создает условия для развития других видов зависимости.

Синдром гипермобильности суставов

Дети и подростки с гипермобильностью суставов часто отбираются для гимнастики и балета. Необходимо знать, что они подвержены более высокому риску травматизации, чем те, кто имеет обычный диапазон движений суставов. Травмой чаще поражаются колени, стопы и поясничный отдел позвоночника. «Гипермобильные» дети и подростки чувствительны к спортивным травмам также как и взрослые, но на практике чаще травмируются подростки, чем дети. Для осознания генеза травмы особенно важно понимание физических, физиологических и психологических изменений у подростков, когда мы имеем дело с «гипермобильными» спортсменами.

Гипермобильность суставов (ГС) считается качеством, благоприятствующим занятиям музыкой, она улучшает ловкость и позволяет пальцам двигаться максимально быстро. Это нередко приводит к травмам у музыкантов. Поэтому молодые музыканты с ГС должны выполнять разминку, разогревающие, расслабляющие и силовые упражнения (Keer R., Graham R., 2003).

Детям и их родителям необходимо объяснить, что болевой мышечно-суставной синдром купируется *при регулярном выполнении комплекса упражнений, направленных на укрепление мышечного каркаса вокруг сустава и формирование правильной модели движений, которая исключает длительные статические позы и переразгибание в суставах.*

Кроме физических упражнений используют супинаторы для коррекции

плоскостопия, эластические повязки при травмах. Необходимо исключить ношение сумки на одном плече, обустроить рабочее место ребенка (спинка стула с поддерживающим устройством для поясницы, подставка для книг) (Russek L.N., 2000).

Пациентам с гипермобильностью суставов не рекомендуются контактные виды спорта (волейбол, баскетбол, футбол, хоккей и другие), тяжелая атлетика, профессиональное занятие спортивными танцами, балетом.

Первый этап немедикаментозного восстановительного лечения: тренировка диафрагмального дыхания и поперечных мышц живота (пациент должен втягивать нижнюю часть живота), напряжение поясничных мышц с сокращением мышц живота, сохраняя нейтральное положение в поясничном отделе позвоночника (без прогиба). Напряжение следует удерживать 10 секунд. Сокращение мышц должно выполняться с умеренной интенсивностью, и при возникновении усталости или напряжении других групп мышц упражнения необходимо прекратить. Упражнения необходимо выполнять регулярно, как минимум один раз в день.

Второй этап восстановительного лечения. Изокинетические упражнения с использованием гимнастических мячей, эспандеров в игровой форме. Тренировки должны включать гимнастические элементы, которые интересны детям и подросткам, упражнения на равновесие.

Не рекомендуется приём нестероидных и стероидных противовоспалительных средств с обезболивающей целью. Для купирования суставных болей используют электростимуляцию, ручной и вибромассаж, релаксацию. Положительный эффект оказывает плавание.

Синдром патологии стопы

Рекомендации по подбору обуви, упражнениям для укрепления мышц стопы.

Комплекс упражнений для укрепления мышц стопы

1. Ходение на носках, руки соединены на затылке, локти развернуты в стороны (30 секунд).

2.И.п. – сидя на стуле и держась руками за сидение у спинки стула. Выпрямить ноги, носки вытянуты («ножницы»). По 10 раз каждой ногой.

3.И.п. – то же. Вращение стопами. По 10 раз по часовой стрелке и против.

4.И.п. – ноги врозь, руки на поясе. Присесть на ногах, руки вытянуть вперед, вдох, вернуться в и.п., выдох. Повторить 6 раз.

5.И.п. – ноги врозь. Руки через стороны поднять вверх, подтянуться, поднимаясь на носки, посмотреть на кисти рук, вдох. Вернуться в и.п., выдох. Повторить 8 раз.

6.Ходьба по комнате с высоким подниманием бедра (20 секунд), ходьба на носках (20 секунд).

7.И.п. – лежа на коврик на спине, руки вдоль тела. Поднять прямые ноги вверх, опираясь руками о пол. «Велосипед» с вытянутыми носками ног. Дыхание произвольное. По 15 движений каждой ногой.

8.И.п. – то же. Ноги на ширине плеч. Вращение стопами. Дыхание произвольное. По 15 движений по часовой стрелке и против.

9.Хожание попеременно на носках и пятках, 1 минута.

Восстановительное лечение. При необходимости – консультация ортопеда.

Вертеброгенный синдром

Рекомендации по особенностям двигательной активности, комплекс упражнений для укрепления мышц спины и живота, советы по рациональной организации рабочего места (предупреждение длительного статического напряжения).

Схема занятий для пациентов с нарушениями осанки и сколиозом

Раздел занятия	Содержание занятия	Время	Задачи раздела
I часть – вводная	Ходьба. Элементарные общеразвивающие упражнения для верхних и нижних конечностей. Дыхательные упражнения.	5-7 мин.	Постепенно подготовить организм к основной нагрузке
II часть – основная	Режим средних нагрузок при ЧСС 110-130 в мин. Общеукрепляющее и специально корригирующие упражнения (симметричны и ассиметричны). И.п. – исходное положение лежа на спине, животе, боку, стоя на коленях, колено-локтевое положение. В занятиях используются гантели, скамейки, гимнастическая стенка, гимнастические палки, мячи.	30 мин.	Улучшение психо-эмоционального статуса. Закрепление навыка правильной осанки. Формирование «мышечного корсета». Улучшение функционального состояния сердца и органов дыхания.
III часть заключительная	Статистические и динамические дыхательные упражнения на расслабление, ходьба.	10 мин.	Снижение общей нагрузки.

Комплекс упражнений для укрепления мышц спины и живота

№ п/п	Исходное положение	Выполнение упражнения	Дозировка	Методические рекомендации
1.	Лежа на спине, руки вдоль туловища	1 – руки через стороны вверх, вытянутся, 2 – руки через стороны вниз, 3 – 4 – то же	3 – 4 раза	1 – вдох через нос, 2 – выдох, носки ног вытянуть
2.	Лежа на спине, руки в стороны ладонями вниз	1 – поднять голову вверх, не поднимая плеч и рук 2-3 – держать голову в статическом положении, смотреть на носки 4 – и.п.	4 – 6 раз	Дыхание произвольное
3.	Лежа на спине, руки вдоль туловища	1 – руки согнуть в локтевых суставах, стопы ног на себя 2 – и.п. 3-4 – то же	4 – 6 раз	1 – вдох 2 – выдох
4.	Лежа на спине, руки под головой, локти прижаты к полу	Согнуть ноги в коленных суставах – круговое движение ног вперед – имитация езды на велосипеде, то же – назад.	Начинать с 10 счетов, постепенно увеличивая до 60	Выполнять в среднем темпе, дыхание не задерживать
5.	То же, что и в 4 упражнении	Поочередное поднятие прямой ноги вверх. 1 – поднять 2 – опустить	4 – 6 раз	1 – .вдох 2 – выдох через нос
6.	Лежа на спине, руки согнуты в локтях, вдоль туловища	Поднятие грудного отдела позвоночника	4 – 6 раз	Прогнуться только в грудном отделе
7.	Лежа на животе, руки под подбородком	Поочередное поднятие прямой ноги вверх	4 – 6 раз	Дыхание не задерживать
8.	Лежа на животе, руки вперед	1 – поднять плечи, голову и руки вверх	3 – 4 раза	1 – вдох 2 – выдох
9.	Лежа на животе, руки под подбородком	1 – одновременно согнуть ноги в коленных суставах .2 – выпрямить.3 – 4 – то же	3 – 4 раза	
10.	Лежа на спине руки вдоль туловища	1 – руки через стороны вверх, 2 – руки через стороны опустить, 3 – 4 – то же.	2.-3 раза	1 – вдох, носки ног вытянуть 2 – выдох, носки ног на себя

Восстановительное лечение. Обязательная консультация ортопеда.

Торако-диафрагмальный синдром

Общие рекомендации соответствуют рекомендациям при вертеброгенном синдроме. При выраженной деформации грудной клетки возможно принятие решения об оперативном лечении.

Схема занятий для пациентов с деформациями грудной клетки

Раздел занятия	Содержания занятия	Время	Задачи раздела
I часть вводная	Общеразвивающее, дыхательные упражнения, спокойная ходьба	7-10 мин	Подготовить все системы организма к основной нагрузке
II часть – основная	Режим средних нагрузок при ЧСС 110-130 в мин. Работа у стенки "Здоровье" в течении 15 мин. Количество подходов включающих 5-6 упражнений для различных групп мышц индивидуально и определяется темпом их выполнения. Велотренажеры.	30 мин. 15 мин.	Улучшение периферического кровотока. Тренировка кардиореспираторной системы. Улучшение психоэмоционального состояния пациента.
III часть - заключительная	Дыхательные упражнения, ходьба. В летнее время – душ	5 мин.	Снизить общую нагрузку.

Воронкообразная деформация грудной клетки

I. Хирургическое лечение.

Абсолютными показаниями к оперативному лечению ВДГК являются:

1. Деформация III ст.;
2. Деформация II ст. в субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях;
3. Сочетание воронкообразной груди с синдромом «плоской спины» или резко выраженным сколиозом;
4. Наличие гипертрофии правого желудочка сердца, выраженных нарушений гемодинамики малого круга кровообращения и застойных явлений легких;
5. Наличие сердечно-легочной недостаточности;
6. Наличие слипчивого перикардита.

Современные методы торакопластики в большинстве случаев дают хороший или удовлетворительный косметический эффект. Однако в настоящее время нет убедительных данных о положительном влиянии хирургического лечения на состояние кардио-респираторной системы у больных с ВДГК, это еще раз подтверждает мнение о том, что деформация грудной клетки является локальным проявлением системного процесса. Поэтому вопросы лечения ВДГК

не должны сводиться исключительно к хирургическому вмешательству.

II. Консервативные методы лечения и реабилитации:

1. Комплекс немедикаментозных мероприятий: лечебная физкультура, массаж грудной клетки и позвоночника, плавание и другие водные процедуры, психотерапия;
2. Медикаментозная метаболическая терапия;

III. Лечение сопутствующей патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем;

IV. Лечение осложнений (легочная гипертензия, сердечная и дыхательная недостаточность)

Торако-диафрагмальное сердце

Направления лечения определяются формированием легочной гипертензии и сердечной недостаточности, осуществляются в соответствии с существующими стандартами.

Клапанный синдром

Пациенты с ПМК с жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию бета-блокаторами. В ряде случаев достаточно отказаться от таких стимуляторов как кофеин, алкоголь и курение. Ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов.

Прием ацетилсалициловой кислоты (75–325 мг/сут) показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками при синусовом ритме и без тромбов в левом предсердии. Эти пациенты должны избегать употребления оральных контрацептивов и курения. Прием ацетилсалициловой кислоты показан пациентам с ПМК, перенесшим инсульт, но не имеющих признаков

митральной регургитации, фибрилляции предсердий, тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии этих состояний или неэффективности ацетилсалициловой кислоты показан прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0.

У пациентов с ПМК и фибрилляцией предсердий выбор между терапией аспирином и варфарином определяется возрастом (моложе или старше 65 лет), наличием митральной регургитации, утолщения и избыточности створок митрального клапана, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

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

Имеются литературные данные об эффективности препаратов магния при первичном ПМК. Было показано, что через шесть месяцев регулярного приема препарата магнерот (по 1-2 таб. 3 раза в день) не только нормализовались ЧСС и уровень АД, снизилось число эпизодов нарушений ритма, но и достоверно уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана. Кроме того, отмечены значительное уменьшение выраженности изменений кожи и деструкции и дезорганизации коллагеновых и эластических волокон.

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, в особенности, обусловленной разрывом хорд, приводящим к формированию молотящей створки митрального клапана. В большинстве случаев при ПМК эффективна реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана.

Сосудистый синдром

При дилатации аорты показан постоянный контроль за уровнем АД, прием бета-блокаторов независимо от возраста. Имеются данные о положительном влиянии на диаметр аорты периндоприла (*Ahimastos A.A. et al., 2007*);

Профилактическое действие бета-блокаторов наиболее выражено при диаметре аорты более 4 см. Факторами риска расслоения аорты следует считать увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы более 5 см, быстрый темп нарастания дилатации аорты (более 5% или 2 мм в год у взрослых) а также указание на расслоение аорты у близких родственников. Хирургическое вмешательство для профилактики расслоения и разрыва аорты показано при ее расширении на уровне синусов Вальсальвы до 5,5 см у взрослых или 5,0 см у детей.

Варикозное расширение вен нижних конечностей требует выполнения рекомендаций по образу жизни и двигательной активности (избегать длительных статических нагрузок, ношение удобной обуви, использование компрессионного трикотажа, ЛФК, курсовое применение детралекса. После консультации сосудистого хирурга определяются показания к хирургическому лечению.

Аритмический синдром

Устранение причин аритмического синдрома (гипомагниемия, гипокалиемия, гипоксия). Медикаментозное лечение в зависимости от вида нарушения ритма. Консультация кардиолога, аритмолога, кардиохирурга. Препараты магния эффективно способствуют купированию тахикардии.

Бронхо-легочный синдром

Направления лечения: управление кашлем (противокашлевые, муколитики), коррекция бронхообструктивного синдрома (бронхолитики), комплексы упражнений для тренировки дыхательных мышц, профилактика и лечение инфекционных обострений. Наличие буллезной эмфиземы требует консультации торакального хирурга для определения показаний к оперативному лечению.

Синдром патологии пищеварительной системы

Обязательны рекомендации по диете и режиму питания, в соответствии с существующими стандартами проводится лечение ассоциированных кислотозависимых заболеваний, рефлюксной болезни.

Синдром патологии мочевыделительной системы

Рекомендации по диете и питьевому режиму. Предупреждение и лечение острых инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, при пролапсе женских половых органов – хирургическое лечение.

Синдром патологии органа зрения

Наблюдение и лечение у офтальмолога, подключение специализированных витаминно-минеральных комплексов для поддержки функции зрения (Компливит Офтальмо, Лютеин Комплекс и т.д.).

Синдром иммунологических нарушений

Выполнение общих рекомендаций по образу жизни, двигательной активности, диете, восстановительное лечение курсами. Растительные адаптогены. Консультация иммунолога для подбора медикаментозной терапии.

Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии

Консультация гематолога для подбора адекватной медикаментозной терапии.

Тактика ведения пациентов с синдромом Марфана

Патология сердечно-сосудистой системы является причиной смерти у 95% пациентов в молодом возрасте – до 40 лет при несвоевременной диагностике и обращении. Доказано, что скелетопатии участвуют в формировании торакодиафрагмального синдрома, а прогредиентная недостаточность соединительнотканного каркаса сердца приводит к его ремоделированию с развитием сердечной недостаточности в молодом возрасте.

Особое внимание уделяется дилатации аорты с регургитацией, которая

может прогрессировать годами. Наблюдение кардиолога предусматривает ежегодное проведение эходоплеркардиографии, а при расширении более чем на 50% от нормы – каждые полгода с обязательной консультацией кардиохирурга (*Shores J., et al. 1994; Dieckmann C., Nienaber C. A., 1999; Kodolitsch Y. V., Raghunath M., 1998*).

В 1981 году в США организовано общество National Marfan Foundational, объединяющее больных с синдромом Марфана, для распространения положительного опыта по ведению и лечению этой патологии. Тактика ведения этих пациентов «отрабатывалась» в ходе нескольких международных симпозиумов, обобщающих доказательные факты по синдрому Марфана: 1988 год – в Балтиморе, 1992 год – в Сан-Франциско, 1994 год – в Берлине, 1996 год – в Давосе, где и приняты современные диагностические критерии.

В Омске за длительный период наблюдения больных с синдромом Марфана (более 20 лет) пациенты познакомились, активно общаются и поддерживают друг друга в сложных житейских ситуациях. Особенности психологического статуса лиц с синдромом Марфана при выраженных косметических дефектах, ограниченные физические возможности отличают их от других членов общества и диктуют необходимость объединения.

Питание больным с синдромом Марфана назначается с учетом ведущего клинического синдрома. Так, кардиологические проблемы предполагают назначение диеты № 10. При скелетопатиях дефицит некоторых макроэлементов (кальций, магний, цинк, медь) и белков, участвующих в «строительстве» соединительной ткани предполагает назначение биологически активных добавок и комплекса макро- и микроэлементов. Информация об эффективности пищевых добавок при «расстройствах соединительной ткани» размещена на сайте (<http://www.ctds.info>). Для коррекции скелетопатий рекомендуются добавки, содержащие магний, кальций, цинк и медь, а также гиалуроновую кислоту, глюкозамин, хондроитинсульфат, витамин К, витамин D. Искусственное торможение роста костей эстрогенами в подростковом возрасте, рекомендованное ранее институтом Педиатрии и детской хирургии, в

настоящее время не используется.

Активность больных с синдромом Марфана. Необходимо приспособить образ жизни пациента к заболеванию. Регулярная умеренная тренировка у лиц с синдромом Марфана важна для сохранения общего здоровья и поддержания физического и психического благополучия. Основной задачей тренировок является укрепление мышц спины, суставов, костной системы, а также тренировка сердечно-сосудистой системы. Особенно подходящими разновидностями спорта являются те, при которых всегда можно остановиться и отдохнуть, если почувствовал себя устал. Благоприятной физической активностью являются путешествия, ходьба пешком, комфортное катание на велосипеде, легкий баскетбол, настольный теннис и занятия с очень легкими гантелями. Нужно выбирать такую деятельность, которую пациент может исполнять 3-4 раза в неделю по 20-30 минут «шутя».

Однозначно отрицательно решён вопрос о контактных, а также групповых видах спорта, работе с тяжестями. Нужно избегать деятельности, требующей изометрической работы, например, тяжелую атлетику, подъем по крутым лестницам и т. д. При синдроме Марфана особенно подходят такие виды спорта, как плавание, езда на велосипеде и легкий бег, но без участия в каких-либо соревнованиях (*Dieckmann C., Nienaber C. A., 1999; Kodolitsch Y. V., Raghunath M., 1998*). Если пациент принимает β -блокатор или верапамил, то пульс должен быть менее 100 ударов в минуту, если не принимает – до 110 ударов в минуту.

При поднимании тяжестей в быту необходимо обучить пациента использовать как подъемник свои ноги, а не спину. Необходимо избегать резких изменений в атмосферном давлении, например, полетов в самолете, так как имеется склонность к спонтанному пневмотораксу, и подводное плавание. Необходимо заранее подумать о профессиональной ориентации больного. Служба в армии противопоказана (*Raghunath M., 1998*).

Исследование вопроса о влиянии дозированных физических нагрузок (*Яковлев В.М., Дубилей Г.С., 1996; Нечаева Г.И., Яковлев В.М. и др., 1997*) на

состояние кардио-респираторной системы пациентов с синдромом Марфана с толерантностью к физической нагрузке более 50 Вт при велоэргометрии показало возможность занятий в тренирующем режиме по 45 минут 3 раза в неделю при отсутствии противопоказаний: прогрессирующее расширение корня аорты и рост митральной регургитации. В основе построения программ лежит концепция индивидуального подхода к дозированию физических нагрузок в зависимости от адаптационных возможностей организма. Предусматривался режим малых нагрузок от 25 до 50 Вт (150-350 КГм/мин), что увеличивало частоту сердечных сокращений во время занятий до 100-110 в минуту. После 10-недельного курса занятий отмечалась положительная направленность показателей гемодинамики и функции внешнего дыхания на фоне улучшения субъективного состояния.

Схемы метаболической терапии при синдроме Марфана должны включать аскорбиновую кислоту (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза по мочекаменной патологии) в виде коктейлей с молоком, йогуртом; доза – не более 1,0 г в день в зависимости от возраста, у детей - 250-500 мг/сут. Избыток аскорбиновой кислоты, положительно влияя на синтез коллагена и образование поперечных сшивок в его макромолекуле, отрицательно сказывается на гиалуронане (гиалуроновой кислоте), вызывая его деградацию. Использование аскорбиновой кислоты без витамина Р резко снижает ее воздействие на соединительную ткань.

Вторым компонентом схем метаболической терапии являются препараты, содержащие компоненты соединительной ткани (гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, глюкозамин) и магний. Например, глюкозаминсульфат; доза в возрасте 12 лет и взрослых – по 1,5 г 1 раз в день во время еды, запивать большим количеством воды; курс – 1,5 месяца. В следующем курсе можно использовать препараты, содержащие хондроитинсульфат. Доза: детям в возрасте до 1 года – 250 мг, от 1 года до 5 лет – 500 мг, от 6 до 12 лет – 500-750 мг, взрослым – 1,5-2,0 г во время еды; запивать большим количеством воды; курс – 2 месяца. Препарат Магне В6 способствует активации метаболизма

соединительной ткани и рекомендуется для приема длительными курсами (по 6-12 месяцев). Таблетки Магне В6 разрешены детям старше 6 лет (масса тела более 20 кг), по 4-6 таблеток в сутки. Форма Магне В6 в виде раствора для приема внутрь разрешена к приему у детей старше 1 года (масса тела более 10 кг), 1-4 ампул в сутки.

В качестве метаболита в курс можно включить янтарную кислоту (в капсуле 100 мг); по 1-2 капсулы 2 раза в день, курс – 3 недели.

Карнитин хлорид используется внутрь как 20 % раствор; доза детям в возрасте 1 год – по 5-10 капель, от 1 года до 6 лет – по 15 капель, от 6 до 12 лет – по 30-40 капель, старше 12 лет – по 1 чайной ложке 3 раза в день, после еды; курс – 1 месяц. Милдронат – препарат метаболического действия показал хорошие результаты по восстановлению физической адаптации, иммунного статуса у лиц с дисплазиями соединительной ткани, включая синдром Марфана (*Яковлев В.М., Дубилей Г.С., 1996; Нечаева Г.И., Яковлев В.М. и др., 1997*).

В терапии рекомендуются витаминно-минеральные комплексы: «Компливит Актив», «Биомакс» курсами по 1 месяцу ежеквартально; акти-5, либо биологически активная добавка, содержащую L-лизин; доза – в зависимости от возраста; кратность приема – 2 раза в день; курс – 1 месяц.

Применение антиоксидантов является традиционным: витамин Е (α -токоферол или смесь токоферолов); доза в возрасте 12 лет и взрослым от 400 до 800 МЕ в сутки; курс – 3 недели.

В нашей клинике хорошие результаты показал антигипоксант актовегин при пероральном (по 200 мг 3 раза в день перед едой) и парентеральном назначении (по 5-20 мл ежедневно 2-3 недели).

Применение β -блокаторов показано для профилактики аневризмы аорты в случае расширенного корня аорты при наличии регургитации, и особенно лицам с аневризмой синуса Вальсальвы. В 1994 году установлена их эффективность для предотвращения прогрессирования аневризмы аорты (*Shores J., et al. 1994; Roman M.J. et al; 1993*). β -адреноблокаторы уменьшают выброс в аорту и соответственно нагрузку на стенки восходящего отдела,

корректируют сопутствующую гемодинамическую артериальную гипертензию.

Регургитация при ПМК, а также симптомы гиперкатехоламинемии, сердечные аритмии предполагают назначение β -адреноблокаторов. Считается, что β -адреноблокаторы **предотвращают риск внезапной смерти** у пациентов с пролапсом митрального клапана (*Silverman D.I., et al, 1995; Roman M.J. et al; 1998*). Доза пропранолола может быть от 40 до 200 мг/сутки. Целесообразнее использовать длительно действующие β -адреноблокаторы, например, атенолол в дозе от 25 до 150 мг/сутки или метопролол 50-200 мг/сутки. Дозу у детей и взрослых наращивают до тех пор, пока отношение период предвыброса к периоду выброса не увеличится на 20%.

В настоящее время показано, что β -адреноблокаторы при ПМК нередко приводят к ухудшению самочувствия, так как большинство пациентов с ПМК имеют нормальное или пониженное артериальное давление. Усиление головокружения, слабость, снижение работоспособности, депрессия, снижение потенции на фоне усугубления гипотонии приводят к отказу от традиционного лечения. Отличный эффект у таких пациентов имеют правильно подобранные дозированные физические нагрузки по схеме, описанной выше (*Яковлев В.М., Дубилей Г.С., 1996; Нечаева Г.И., Яковлев В.М. и др., 1997*). Однако некоторые больные имеют низкую толерантность к физической нагрузке – достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений на нагрузке 50 Вт, что не позволяет проводить физическую реабилитацию. Предложена методика патогенетической коррекции гипокинетического типа гемодинамики с помощью вентонического препарата **диосмин (детралекс-500)**, нормализующего структуру венозного притока у лиц с низкой толерантностью к физическим нагрузкам и ПМК. После приема препарата по 2 таблетке в два приема в течение 4 недель в 100% отмечалось улучшение самочувствия, снижение утомляемости, увеличение работоспособности, в 62% случаев – уменьшение проявлений вегетативной дисфункции (синусовой тахикардии и дыхательной аритмии) с отчетливой тенденцией к увеличению ударного и минутного объемов правого и левого желудочков.

Кардио-васкулярные осложнения при синдроме Марфана

Наиболее специфичным и тяжелым осложнением со стороны сердца и крупных сосудов при синдроме Марфана является аневризма аорты, которая чаще всего начинается с синусов Вальсальвы (*Steinhalber W., 1996; Raghunath M., 2000*).

Аневризма аорты без лечения может привести к недостаточности аортального клапана или к расслоению аорты. Пациенты с расслоением аорты обычно жалуются на боль в грудной клетке (за грудиной или в спине, между лопатками, последнее более характерно), хотя при аневризме нисходящей и брюшной аорты (что бывает значительно реже) боль локализуется в эпигастральной области. Ранним признаком расслоения аневризмы восходящей аорты, кроме болей в грудной клетке, являются охриплость голоса, дискомфорт в грудной клетке, кашель, одышка, дисфагия, рвота или кровохарканье (при спаянности с бронхом). При расслоении или прогрессировании аневризмы аорты может происходить окклюзия отходящих от аорты сосудов, что приводит к обморокам, параплегии, ишемии лимбальных структур, асимметрии пульса. ЭКГ выявляет повышение сегмента ST в правых грудных отведениях, имитируя острый период инфаркта миокарда передне-перегородочной области левого желудочка. Возможны небольшие колебания ферментов: креатинфосфокиназы, трансаминаз, лактатдегидрогеназы. В такой ситуации необходима экстренная ЭХОКГ, а затем аортография для уточнения распространенности поражения. Лечение только хирургическое – протезирование аорты эндо- или экзопротезом. Хирургические методы при синдроме Марфана показаны, если аневризматически расширенная аорта составляет более 6 см или отмечается быстрое прогрессирование расширения до 5-6 см (*Steinhalber W., 1996; Raghunath M., 2000*).

В случае отсутствия адекватной помощи при расслоении аорты смерть наступает у 80% нелеченных пациентов в течение 14 дней. Наиболее яркий пример - случай со звездой американского волейбола, членом олимпийской

сборной Flo Human, который умер от этого осложнения в 1986 г.

Посредством своевременной диагностики и профилактики возможно предупреждение опасных для жизни осложнений. Основой профилактики является информирование пациента о возможной физической активности, правильной профессиональной ориентации, регулярной дозированной нагрузке при адекватной медикаментозной поддержке. При этом контрольные исследования сердечно-сосудистой системы следует проводить ежегодно.

В своевременной диагностике различных осложнений помогает **мониторирование оксипролина и гликозаминогликанов суточной мочи**, экскреция которых при резком прогрессировании дилатации значительно увеличивается (в 1,5-3 раза). Достоинствами исследования метаболитов соединительной ткани в суточной моче является то, что это простой и дешевый метод по сравнению с инструментальными, высоко чувствительный, недостатком – то, что он не столь специфичен для конкретного осложнения. Его можно рекомендовать как скрининговый метод диагностики различных осложнений. Увеличенная экскреция метаболитов соединительной ткани позволяет предсказать не только осложнения со стороны аорты, но и прогрессирование пролабирования клапанов после инфекции и лихорадки, отслойку сетчатки, обострение хронического пиелонефрита, обострение остеоартроза, лёгочные осложнения – спонтанный пневмоторакс, пневмонию и некоторые другие (Лисиченко О.В., 1986; Викторова И.А., 1993)

Хирургические методы лечения при синдроме Марфана имеют свои показания. К протезированию эндо- или экзопротезом аневризматического отдела аорты прибегают в случае расширения его более 6 см (Shores J., et al. 1994; Roman M.J. et al; 1993). В 1968 году профессор Ventall впервые описал способ операции на аорте со сложной открытой трансплантацией.

По литературным данным известно, что при ПМК, даже в случае выраженной стабильной регургитации, протезирование клапана не проводят, так как он имеет относительно благоприятное течение и прогноз в отсутствии осложнений (Pyeritz R.E., Wappet M.A., 1983; Silverman D.I., et al., 1995;

Devereux R.V., et al., 1987).

Хирургическая коррекция деформаций грудной клетки и позвоночника широко не применяется вследствие недостаточной эффективности и большой травматичности, нередких осложнениях плевритами, перикардитами, пневмониями в раннем и позднем послеоперационных периодах. В нашей практике отмечались рецидивы воронкообразных деформаций, даже после фиксации грудной клетки специальными штифтами в течение года.

Сравнение показателей гемодинамики до и после оперативного вмешательства по поводу деформаций грудной клетки 2-3 степени у лиц, прооперированных в областной травматологической больнице г. Омска, показало, что ожидаемого улучшения гемодинамики в позднем послеоперационном периоде не получено, хотя отмечались некоторые положительные сдвиги в раннем послеоперационном периоде. Это ещё раз подтверждает мнение о том, что выявляемые кардио-респираторные нарушения при ДСТ в большей степени связаны с собственно органообразующим дефектом соединительной ткани, чем с механическим влиянием деформированной грудной клетки на внутриторакальные органы.

Вопрос о целесообразности торокопластики многократно обсуждался на симпозиумах в Омске, посвящённых дисплазиям соединительной ткани. Было принято решение об ограничении хирургической коррекции случаями воронкообразной деформации 3 степени с тяжёлыми кардио-респираторными нарушениями: сдавлением лёгких, смещением сердца и перекрутом крупных сосудов. Операции по восстановлению поверхности грудной клетки с косметической целью в настоящее время не применяются. В зарубежной литературе имеются аналогичные показания к торокопластике: большие степени воронкообразной деформации (*Paere A. Et al., 1996*).

Профилактика инфекционного эндокардита при хирургических вмешательствах должна проводиться у лиц с синдромом Марфана при миксоматозно изменённых створках клапанов и ПМК с регургитацией

(Dieckmann C., Nienaber C. A., 1999; Kodolitsch Y. V., Raghunath M.; 1998).

При средней степени риска (стоматологические вмешательства: удаление зуба, лечение периодонтита, вскрытие каналов): амоксициллин 2 г внутрь (у детей по 0,06 на кг массы тела) за 1 час до вмешательства или ампициллин 2 г в/м или в/в (у детей 200 мг/кг массы тела) за 30 минут до вмешательства.

При непереносимости пенициллинового ряда применяют ванкомицин 1 г (у детей 20 мг/кг массы тела) в/в, инфузия проводится в течение 60 мин и заканчивается за 30 минут до вмешательства, однократно.

При высокой степени риска (операции на брюшной полости и мочеполовых путях, кардиохирургические операции): парентеральное применение ампициллина 2 г в/м или в/в (у детей 200 мг/кг массы тела) за 30 минут до вмешательства, а затем половинную дозу от первоначальной в/м или в/в через 6 часов после первого введения необходимо сочетать с гентамицином по 1,5 мг/кг, но не более 120 мг в/в или в/м за 30 минут до процедуры однократно. При аллергии на пенициллин применяют ванкомицин по схеме, описанной выше, вместе с гентамицином.

Исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что при искусственном повреждении аорты баллоном и в последующем диете с высоким содержанием магния, идет более быстрое восстановление дефекта, чем при диетах с нормальным и низким содержанием магния (Dietz H.C. et al., 1998). Применение магне-В6 (по 1 таблетке 3 раза в день или 10 мл – 1 ампула питьевого раствора 1 раз в день 3 недели), магнерота (по 1 таблетке 3 раза в день) или других препаратов магния сопровождалось улучшением субъективного статуса и уменьшением симптомов вегетативного дисбаланса.

ОСОБЕННОСТИ КУРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДСТ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Курация детей в периоде новорожденности должна включать мероприятия, направленные на предупреждение появления новых признаков

ДСТ прогрессируют имеющие признаки ДСТ. Дифференцированные режимы выхаживания предусмотрены для коррекции сопутствующих ортопедических проблем. Родителей необходимо информировать о том, что инфекции, аденоидные вегетации, нерегулярное и неполноценное питание являются факторами риска манифестации генетически запрограммированного состояния.

Курация детей школьного возраста, подростков, молодых лиц с признаками ДСТ должна проводиться с выделением угрожающих жизни и трудоспособности синдромов: сердечно-сосудистых, бронхо-легочных, психосоциальной дезадаптации. Курация включает экспертизу годности к службе в армии, профориентацию и комплексное восстановительное лечение подростков и молодых лиц. Должны рекомендоваться правила физической активности, выбор предпочтительного партнера в браке, определяться возможность беременности и родов, проводится экспертиза трудоспособности. Основой программы восстановительного лечения должны являться немедикаментозные методы воздействия: физические аэробные тренировки кардио-респираторной системы в сочетании с индивидуализированной гимнастикой, физиотерапией, ручным массажем в зависимости от локомоторных и органных проявлений ДСТ, психокоррекция (дважды в год по 12 недель с поддержанием достигнутого результата между курсами занятий плаванием, катанием на лыжах, на велосипеде в темпе, комфортном для пациента).

Особенностями курации пациентов среднего и пожилого возраста являются необходимость тщательной дифференциации у них признаков ДСТ и ассоциированной патологии, экспертиза трудоспособности, психическая и физическая реабилитация. Значимость реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, массаж, нормализация массы тела, ношение специальных стелек при плоскостопии и другие) у лиц с ДСТ с возрастом не уменьшается, а даже возрастает, учитывая присоединение ассоциированной

патологии и значительное снижение качества жизни с возрастом.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ДСТ определяется характером и выраженностью диспластических проявлений, сформировавшихся клинических синдромов, особенностью воздействия факторов внешней среды и образа жизни пациента.

Наиболее полно изучен прогноз при ПМК. Толщина створок митрального клапана 5 мм и более ассоциируется с повышением суммарного риска внезапной смерти, эндокардита и эмболии церебральных сосудов (R.A. Nishimura et al., 1985), риска эндокардита (3.5% vs. 0%, $p < 0.02$), умеренной и тяжелой митральной регургитации (11.9% vs. 0%, $p < 0.001$) и необходимости операции по замене митрального клапана (6.6% vs. 0.7%, $p < 0.02$), не влияя достоверно на риск инсульта (Marks A.R. et al., 1989). По данным Zuppiroli et al. (1994) существует связь с повышенным риском желудочковых аритмий ($p < 0.001$). При ПМК в 8 раз чаще, чем у здоровых, встречается WPW-синдром (Гладких Н.Н., Ягода А.В., 2007).

Стратификация риска. Общие и диспластикозависимые факторы, определяющие повышенный риск осложнений, ранней и/или внезапной смерти (Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В.)

Общие факторы риска неблагоприятного прогноза	ДСТ с легкими или умеренными функциональными изменениями. Небольшой или умеренный риск осложнений*	ДСТ с выраженными морфофункциональными нарушениями. Высокий риск осложнений и/или ранней и внезапной смерти
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Наличие пороков развития ➤ Наличие МАР ➤ Пол ➤ Семейный анамнез ранней и/или внезапной смерти ➤ Нерациональное питание и/или гипотрофия 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Вегетативная дисфункция ➤ Торако-диафрагмальный синдром без рестриктивных нарушений ФВД ➤ Пролапсы клапанов без миксоматозной дегенерации, с регургитацией 1 степени или без таковой, 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Синдромная форма ДСТ ➤ Пролапсы клапанов с миксоматозной дегенерацией (толщина створок 3 мм и более) и/или регургитацией 2-4 степени ➤ Расширение корня аорты, синуса Вальсальвы, устья легочной артерии ➤ Аневризмы церебральных сосудов, аорты ➤ Жизнеугрожающие нарушения ритма: синдром слабости синусового

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Низкая физическая активность ➤ Курение ➤ Хронические воспалительные заболевания ➤ Реанимация или интенсивная терапия в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Метаболическая кардиомиопатия I степени ➤ Нарушение ритма: синусовая тахикардия, SV-экстрасистолия, единичные желудочковые экстрасистолы, миграция водителя ритма, транзиторная АВ – блокада I степени ➤ Астенический, псевдоконстриктивный варианты торако-диафрагмального сердца ➤ Флебопатии ➤ Трахеобронхиальная дискинезия ➤ Дискинезии ЖКТ 	<ul style="list-style-type: none"> узла; желудочковая тахикардия уязвимого периода и полиморфная ЖТ; желудочковые экстрасистолы, представляющие собой сочетание III-V-й градаций (по классификации Лауна и Вольфа); короткие, спонтанно прекращающиеся эпизоды фибрилляции или асистолии желудочков ➤ Метаболическая кардиомиопатия 2-3 степени ➤ Торако-диафрагмальное сердце: ложностенотический, псевдодилатационный варианты, легочное сердце ➤ Рестриктивные или обструктивные вентиляционные нарушения с ДН 2-3 степени ➤ Буллезная эмфизема, трахеобронхомалация ➤ Варикозная болезнь вен нижних конечностей, малого таза с ХВН 2-3-степени ➤ Значительное снижение variability сердечного ритма ➤ ХСН с диастолической и/или систолической дисфункцией Дивертикулез полых органов ЖКТ
--	---	--

* степень риска повышается при наличии общих факторов риска неблагоприятного прогноза

Риск инфекционного эндокардита при ПМК без регургитации почти такой же, как и в общей популяции – 0,0046%, при ПМК с изолированным позднее- или голосистолическим шумом – 0,059% (*Гладких Н.Н., Ягода А.В., 2007*). Абсолютный риск развития этого осложнения в целом чрезвычайно низок (*Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, 2008*).

Острая митральная недостаточность у пациентов с ПМК может быть следствием отрыва миксоматозно измененных хорд. По данным *Takamoto et al. (1991)* толщина створок митрального клапана 3 мм и более, избыточность длины, низкая Эхо-плотность – повышают риск разрыва хорд (48% vs. 5%).

Внезапная смерть – редкое осложнение ПМК, зарегистрированное по данным проспективных исследований менее чем в 2% известных случаев (*Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, 2008*).

Г.И. Сторожаков с соав. (2001) предложил выделять группы больных по степени риска развития осложнений:

Группа низкого риска – пациенты с наличием изолированного систолического щелчка, глубина ПМК менее 10 мм, миксоматозная дегенерация 0, клинические проявления отсутствуют или являются проявлениями синдрома психовегетативной дисфункции.

Группа среднего риска – пациенты с наличием изолированного систолического щелчка, глубиной ПМК более 10 мм, при ЭхоКГ выявляется миксоматозная дегенерация I–II ст., митральная регургитация 0–I ст., возраст старше 45 лет.

Группа высокого риска – пациенты с наличием систолического щелчка и позднего систолического шума, при ЭхоКГ глубина ПМК более 12 мм, миксоматозная дегенерация II–III ст., митральная регургитация II–III ст., возраст старше 50 лет, наличие мерцательной аритмии, артериальной гипертонии. Выявляется умеренное расширение полостей сердца без значительного снижения показателей сократимости, сердечная недостаточность не в выше II ФК.

Группа очень высокого риска – пациенты с систолическим щелчком и поздним систолическим шумом или изолированным систолическим шумом, миксоматозной дегенерацией III ст., митральной регургитацией III ст., ЭхоКГ-признаками разрыва хорд, мерцательной аритмией, увеличением камер сердца, сердечной недостаточностью III–IV ФК, транзиторными ишемическими атаками или перенесенным ОНМК, перенесенным инфекционным эндокардитом или признаками текущего эндокардита.

По данным, приведенным в *Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease (2008)* факторами риска развития осложнений при ПМК являются толщина створки 3 мм и более с признаками миксоматозной дегенерации (риск разрыва хорд); толщина створки 5 мм и более (суммарный риск внезапной смерти, эндокардита и эмболии церебральных сосудов ($p < 0.02$); риск эндокардита ($p < 0.02$); риск умеренно тяжелой митральной регургитации

($p < 0.001$); необходимость замены митрального клапана ($p < 0.02$); риск комплекса желудочковых аритмий ($p < 0.001$); внутренний диаметр левого желудочка 60 мм и более (необходимость замены митрального клапана ($p < 0.001$)).

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Вопросы медико-социальной экспертизы у пациентов с ДСТ решаются индивидуально в зависимости от изменений, выявленных при клинико-инструментальном обследовании. Необходимо помнить, что основаниями для признания гражданина инвалидом являются:

1) нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами;

2) ограничение жизнедеятельности (полная или частичная утрата лицом способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься трудовой деятельностью);

3) необходимость осуществления мер социальной защиты гражданина.

В связи с тем, что в настоящее время ДСТ не имеет статуса самостоятельной нозологической формы, при направлении на МСЭ в качестве основного диагноза целесообразно указывать ведущее заболевание или синдром, послуживший непосредственной причиной утраты трудоспособности (варикозная болезнь нижних конечностей, пролапс митрального клапана, буллезная эмфизема, сколиотическая деформация позвоночника и т.д.). При этом необходимо подчеркнуть полиорганный характер патологии и перечислить все остальные проявления ДСТ в графе «сопутствующие заболевания». Для того, чтобы предоставить в бюро МСЭ максимально полную информацию о состоянии больного, перечень необходимых обследований целесообразно расширить в соответствии с алгоритмом диагностики ДСТ. В медицинских документах больных, направленных на МСЭ, важно

охарактеризовать течение заболевания и оказание медицинской помощи при нем, сроки диагностики, длительность заболевания, частоту обращений за медицинской помощью, объем и качество медицинской помощи, диспансеризации, госпитализации, а также результаты проведенных реабилитационных мероприятий.

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Пригодность к военной службе определяется в соответствии с расписанием болезней и таблицей дополнительных требований к состоянию здоровья граждан призывного возраста. В расписании болезней предусматриваются требования к

- состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу (I графа),
- военнослужащих, проходящих военную службу по призыву (II графа);
- военнослужащих, проходящих военную службу по контракту и офицеров запаса (III графа);
- граждан, предназначенных для прохождения военной службы на подводных лодках (IV графа).

Несмотря на то, что в нормативных документах отсутствует упоминание о ДСТ как об отдельной нозологической форме, многие диспластикозависимые изменения ограничивают годность к военной службе.

Например, наличие пролапса митрального клапана с признаками сердечной недостаточности (1 ФК) обуславливает принятие решения о годности освидетельствуемых лиц к военной службе и к поступлению в училища и военно-учебные заведения.

В то же время, наличие стойких нарушений ритма сердца и проводимости, пароксизмальных тахиаритмий, а также синдрома WPW при освидетельствовании по I и II графам определяют негодность к военной

службе; по III графе – ограниченную годность к военной службе. При этом, сердечная недостаточность 1-2 ФК должна быть подтверждена кардиогемодинамическими показателями, выявляемыми при эхокардиографии, результатами велоэргометрии для оценки индивидуальной переносимости физической нагрузки и анализом клинических проявлений заболевания.

В нормативных документах содержатся сведения об экспертизе при деформациях позвоночника, плоскостопии, миопии, дефиците массы тела, вегетативной дисфункции, астеническом синдроме и т.п.

В задачи врача первичного звена входит знание нормативных документов, детальная диагностика фенотипических признаков ДСТ, обследование призывника в соответствии с выявленным синдромом и тщательное оформление медицинской документации с учетом системного характера патологии.

ПРОФИЛАКТИКА ДСТ ДО ЗАЧАТИЯ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

По данным Нечаевой Г.И и соавт. (2009), риск рождения ребенка с ДСТ повышен при беременности в возрасте от 14 до 20 лет в связи с тем, что одновременно с ростом плода продолжается формирование организма молодой женщины. Риск значительно уменьшается в возрасте от 21-35 лет. Однако, при промежутках между родами <2 лет, риск рождения ребенка с ДСТ снова возрастает. В возрастной группе 35-45 лет, риск рождения ребенка с ДСТ также возрастает вследствие значительно уменьшения интенсивности метаболических процессов (в т.ч., синтеза соединительной ткани).

Безусловно, риск ДСТ профилактируется при отказе от деторождения в браках с кровными родственниками.

Помимо планирования деторождения, следует учитывать риск вновь возникающих мутаций вследствие неблагоприятной экологической обстановки в том или ином регионе или на определенных производствах. Для этого необходим жёсткий контроль содержания мутагенов и тератогенов в

окружающей среде и на предприятиях.

Медико-генетическое консультирование - важная составляющая персонализированной медицины. Принятие врачами во внимание генетических дефектов и нуклеотидных полиморфизмов конкретных пациенток позволяет разработать более эффективный курс ведения беременных. Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

- Установленная наследственная болезнь в семье;
- Рождение ребёнка с врождённым пороком развития;
- Неблагополучное протекание беременности: повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- Браки между родственниками.

Для профилактики рождения ребенка с ДСТ, ориентировочный план обследования и мероприятий при планировании и ведении беременности должен включать следующие пункты:

- Назначение приёма *фолиевой кислоты* в дозе 400 мкг/день за 3 месяца до планируемой беременности и в течение всего срока беременности
- Назначение *препаратов магния* курсами по 6 недель за три месяца до зачатия и в течение всей беременности. Из большого разнообразия фармацевтических субстанций магния, только в случае цитрата магния и лактата магния была проведена оценка эффективности и безопасности применения у беременных (Young, 2002). Наиболее распространена схема приема препаратов магния (МагнеВ6) курсами, на 8-14 и 24-30 неделях беременности;
- Проведение исследования на наличие инфекционных заболеваний мочеполовой сферы до зачатия;
- Оценка риска производственных вредностей, исключение контакта с растворителями, красителями, пестицидами; сократить до минимума контакт с препаратами бытовой химии;

- Ультразвуковое обследование на 10-14, 20-24 и 32-34 неделях беременности с целью выявления грубых пороков развития;
- Проведение ежегодной диспансеризации и обсуждение с женщиной возможности использования различных лекарственных препаратов, в т.ч. при повышении температуры, возникновении аллергии и других частых ситуациях;
- Санация очагов хронической инфекции, в т.ч. санация зубов;
- Прекращение курения и сокращение до минимума количество алкогольных напитков; отказ от приема наркотических и психотропных веществ;
- Восполнение возрастающих при беременности физиологических потребностей в питательных веществах и эссенциальных микронутриентах за счет оптимальной диеты и приема витаминно-минеральных комплексов;
- Умеренные, но регулярные физические упражнения, введение в правило пешие прогулки на свежем воздухе;
- Избегание перегревания: посещения сауны, инфракрасных кабин, солярия, и др.

Постнатальная профилактика заключается в максимально ранней диагностике состояния и своевременном начале профилактического лечения, а также в исключении из среды факторов, способствующих развитию патологического фенотипа.

- Консультирование родителей по вскармливанию, рациональному питанию, физическому и гигиеническому воспитанию ребенка;
- Дифференцированные режимы выхаживания;
- Комплексное восстановительное лечение (гимнастика, аэробные нагрузки, физиотерапия, психокоррекция, массаж, метаболическая терапия);
- Консультирование по правилам физической активности;
- Психологическая и физическая реабилитация;

- Дифференциация и коррекция ассоциированной патологии;
- Профессиональная ориентация;
- Определение возможности последующих беременностей и родов;
- Военно-медицинская экспертиза, медико-социальная экспертиза;

Конституция соединительной ткани имеет принципиальное значение для поддержания нормальной физиологии всех тканей организма. Таким образом, врач первичного звена (акушер-гинеколог, педиатр, терапевт) обязан дать пациенту с ДСТ обоснованные рекомендации по планированию деторождения и определить индивидуальную профилактическую программу.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. К дифференцированной форме ДСТ относят:
 - А. Синдром Марфана
 - Б. Синдром Бролика
 - В. Синдром удлиненного интервала QT
 - Г. Синдром Альпорта
2. Аномально расположенные хорды левого желудочка являются проявлением:
 - А. Дисплазии соединительной ткани
 - Б. Малых аномалий развития
 - В. Порока сердца
3. Оценка мобильности суставов по Beighton-Horan в 7 баллов означает:
 - А. Физиологическую норму
 - Б. Умеренную гипермобильность суставов
 - В. Выраженную гипермобильность суставов

4. Пациентка 20 лет с фенотипическими признаками ДСТ жалуется на чувство неполноценности вдоха, необходимость контролировать дыхание, ощущение нехватки кислорода, постоянную зевоту. Жалобы появились после стресса, постоянны, но усиливаются при эмоциональной нагрузке, у пациентки резко нарушен сон (не может заснуть), нарушение дыхания сопровождается страхом смерти от удушья. Свистящих хрипов, ночных пробуждений от удушья не бывает. Наследственность и аллергоанамнез без особенностей. Не курит. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Рентгенография ОГК и ФВД не изменены. Наиболее вероятный диагноз?

- А. Бронхиальная астма
- Б. ХОБЛ
- В. Гипервентиляционный синдром
- Г. Правожелудочковая сердечная недостаточность

5. К большим критериям гипермобильного синдрома относятся:

- А. Гипермобильность суставов по шкале Бейтона 4-9 баллов
- Б. Артралгия продолжительностью не менее 3 месяцев в 4 и более суставах
- В. Эпикондилит, бурсит, теносиновит
- Г. Марфаноподобная внешность

Ответы: 1. – А, Б; 2. – Б; 3. – В; 4. – Б; 5 – А, Б

ПРИЛОЖЕНИЯ

Примерная схема беседы с пациентом

- Что такое дисплазия соединительной ткани, какие изменения в соединительной ткани может вызвать это заболевание? Пациенту необходимо

объяснить, что ДСТ – это наследуемое состояние (но не заболевание), признаки которого «накапливаются» в каждом последующем поколении. Соединительная ткань при этом особо «чувствительная», «ранимая», «легко растворимая». При неблагоприятных воздействиях на организм: инфекция, например, ангина, хронический тонзиллит, аденоиды, другие хронические инфекции, а также общих воздействиях, таких как переохлаждение, перегревание, повышается вероятность усиленного распада соединительной ткани и осложнений.

- Какие Ваши действия относятся к нездоровому образу жизни и что возможно исправить? Содержание «меню» нездорового образа жизни у каждого человека может варьировать от единиц до десятков показателей. Какой показатель и в какой мере ответственен за ухудшение здоровья конкретного пациента показывает результат тестирования. Одни показатели доступны коррекции, например, нерегулярное питание или низкая двигательная активность. Другие исправить трудно, хотя и возможно, например, плохие взаимоотношения в семье. Третьи исправить очень трудно, например, неудовлетворительные жилищные условия. Четвертая группа факторов не подлежит регулированию: природные условия, генетическая предрасположенность и др.

- Каков перечень медицинских технологий, которые рекомендуются для увеличения резерва здоровья и повышения качества жизни? При ДСТ к таковым относятся: оптимизация двигательной активности, курсы дробного гипоксического дыхания (при наличии признаков гипервентиляционного синдрома), психологическая коррекция, плацебо-лечение, термотерапия (сауна, русская баня), капиллярная гимнастика (скипидарные ванны), социальная поддержка, гармонизация семейных отношений, лечение смыслом жизни, фармакосанация (адаптогены, витамины), разгрузочно-восстановительная терапия. Для пациентов с ДСТ апробированы и с успехом применяются физические тренировки.

- Каковы воздействия различных форм спортивных тренировок и их безопасность при дисплазии соединительной ткани? Тренировка для лиц с ДСТ важна как для физического, так и для психического благополучия. Основной

задачей тренировок является укрепление мышц спины, суставов, а также тренировка сердечно-сосудистой системы. Регулярная умеренная тренировка важна для сохранения общего здоровья. Пациента необходимо информировать о разновидностях физических тренировок: изокинетических, изометрических, аэробных, анаэробных (см. обзор литературы). Ориентировать на выполнение динамических, аэробных нагрузок как в большей степени влияющих на тренировку кардио-респираторной системы, обеспечивающей адекватное кровоснабжение и питание всех органов и систем. Регулярность и правильность выполнения – основа успеха физических тренировок. Рекомендуются ежедневные занятия физкультурой по 20-30 минут (утром, днём или вечером) с усилием (так, чтобы появился пот), но без особенного напряжения с частотой сердечных сокращений, не превышающей субмаксимальные величины для данного возраста и пола (рассчитываются по формуле Аулика).

- Профилактика суставных болей и болей в спине, варикозной болезни, нефроптоза, геморроя, плоскостопия, сколиоза при физических тренировках основывается на правильной организации занятий физической реабилитации. Важна постепенность «вхождения» в тренировку: вначале требуются элементы «разогрева» (легкий бег, интенсивные движения руками) – аэробная часть, а затем постепенное увеличение нагрузки, доводя ее до субмаксимальной, ориентируясь при этом на частоту сердечных сокращений. Важна также правильная организация системы тренировок: увеличение интенсивности и продолжительности постепенно □ от занятия к занятию. Не следует увлекаться изометрическими нагрузками с отягощениями более 0,5 кг в каждой руке для женщин и более 1 кг с двух сторон для мужчин. Целесообразнее напрягать мышцы – то есть делать упражнения с усилием. Не следует давать максимальную нагрузку в вертикальном положении, желательно использовать положение «лёжа на спине», «лёжа на животе», «лёжа на боку» для тренировки отдельных групп мышц (профилактика варикозной болезни, нефроптоза, плоскостопия). Следить за тем, чтобы не было сгибания в коленных суставах до острых углов: сгибания в суставах только до прямых углов в целях

предотвращения травмирования менисков. Во время тренировки мышцы должны быть в подтянутом состоянии, в тонусе: особенно низ живота и ягодицы для предотвращения болей в спине и геморроя. При занятиях в коленно-локтевом положении и лежа на спине с опорой на руки необходимо подтянуться вверх, не оседать на руках (профилактика болей в спине, сколиоза).

- Симптомы осложнений со стороны сердца, крупных сосудов, глаз. Предпосылками для осложнений со стороны сердца, крупных сосудов являются структурные изменения клапанов сердца и крупных сосудов, зарегистрированные при эхокардиографии: пролапсы клапанов, миксоматозная дегенерация, асимметрия и фенестрация створок, дополнительные створки или их отсутствие, расширение крупных сосудов, отходящих от сердца. При появлении или усилении болей в области сердца, перебоев в работе или сердцебиений необходимо срочно обратиться к своему семейному врачу или кардиологу по месту жительства. Если пациент информирован о наличии у него расширенного корня или восходящего отдела аорты, то появление интенсивной, нарастающей боли в груди или спине может свидетельствовать о расслаивающей аневризме аорты. При наличии миопии любой степени следует опасаться отслойки сетчатки и изменений на глазном дне, которые проявляются резким заметным снижением зрения или оптическими нарушениями – пелена, пятнышки, сетка в глазах.

- Какие исследования и в какие сроки необходимо проводить в целях профилактики? Обязательным является осмотр семейного врача дважды в год (у детей в зависимости от выявляемой патологии чаще), а при возникновении «новых» симптомов – по мере необходимости. Семейный врач назначает проведение ЭКГ, эхокардиоскопии, УЗИ абдоминального, УЗДГ брахецефальных сосудов, мониторинг ЭКГ по Холтеру, исследование остроты зрения в зависимости от ранее выявленных изменений.

- Какие ограничения в профессиональном выборе? Ограничения связаны с тяжёлыми физическими нагрузками: подъём и перенос тяжестей, длительная

статическая нагрузка (при плоскостопии, сколиозе, варикозном расширении вен), а также не рекомендована работа за компьютером при миопии, астигматизме и других проблемах со зрением.

- Выбор супруга по «генетическим предпочтениям». Известно, что детям признаки ДСТ передаются от отца и от матери. В связи с тем, что костные проявления дисплазии передаются потомству по аутосомно-доминантному типу, то потомству в 50% случаев передаются признаки ДСТ. Если проявления имеются у обоих родителей, то в каждом последующем поколении происходит их «накопление» в большем проценте случаев. Соответственно, лица с ДСТ должны выбирать себе пару без аналогичных признаков.

НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ДСТ)

Несмотря на разнообразие генетических заболеваний (болезнь Элерса-Данло, синдром Стиклера и т.д.), связанных с крайне редкими дефектами отдельных генов, о генетической предрасположенности к недифференцированным ДСТ мало что известно. Редкие мутации (менее 1 на 1000 человек населения) в ряде коллагенов и других генов могут объяснить только несколько моногенные фенотипы. Данное объяснение не может быть использовано в случае нДСТ, имеющих сравнительно высокую популяционную частоту. Здесь, мы суммируем данные о нуклеотидных полиморфизмах со сравнительно высокими популяционными частотами (более 1 на 100 человек населения) которые и в самом деле были ассоциированы с ДСТ-подобными заболеваниями (*Торшин И.Ю., Громова О.А. 2009*). К таким заболеваниям относятся сколиоз, остеохондроз позвоночника и пролапс митрального клапана. Данные о полиморфизмах ассоциированных с этими тремя группами заболеваний суммированы в Таблице.

Таблица. Полиморфизмы ассоциированные со сколиозом, остеохондрозом позвоночника и пролапсом митрального клапана. В пределах каждой группы, гены расположены в алфавитном порядке.

Ген	Название гена	Полиморфизм
ESR1	Эстроген рецептор, субъединица 1	XbaI
IGF1	Инсулино-подобный фактор роста	5' C>T
IL6	Интерлейкин-6	G/C pro
MMP3	Стромелизин	5A/6A
VDR	Витамин D рецептор	BsmI
ACAN	Агрекан	A26
COL11A1	Коллаген XI A1	C4603T
COL9A2	Коллаген IX A2	R103W
IL1B	Интерлейкин-1, субъединица B	-511T>C
MMP2	Желатиназа A	-1306C/T
TIMP1	ММП ингибирующий белок 1	IVS5 G>T
VDR	Витамин D рецептор	TaqI
COL3A1	Коллаген III A1	Ex.31G
MMP3	Стромелизин	5A/6A
PLAU	Плазминоген активирующая урокиназа	C4065T

Сколиозом обычно называется систематическое боковое отклонение позвоночника от нормального выпрямленного положения. Такое отклонение может возникать вследствие неправильной осанки и вовсе не вовлекать дефицит соединительной ткани. В данном случае, однако, под сколиозом

понимается идиопатический подростковый сколиоз, также известный как сколиотическая болезнь. Это прогрессирующее растущего позвоночника связано с ДСТ и встречается у детей в возрасте 6-15 лет. Именно с этим заболеванием и были установлены перечисленные выше генетические ассоциации. Каждый из описанных генов подразумевает особый патофизиологический механизм посредством которого может возникать ДСТ: структура внеклеточной матрицы (*MMP3, Aulisa, 2007*), гормональные факторы влияющие, в частности, на рост клеток различных видов соединительной ткани (*IGF1, ESR1, VDR, Xia, 2007*), а также воспаление и иммунный ответ (*IL6*).

В общем случае, под термином «*остеохондроз позвоночника*» понимают первичный дегенеративный процесс в межпозвонковых дисках ведущий к вторичному развитию реактивных и компенсаторных изменений в костно-связочном аппарате позвоночника. Одна из основных причин остеохондрозов- хронические микротравмы при физических перегрузках. По отношению к исследованиям процитированным в Таблице 2, более правильным было бы применение термина «поражение межпозвонковых дисков поясничного и других отделов с радикулопатией» соответствующее англоязычным терминам «*spinal disc herniation*», «*degenerative disk disease*» и «*lumbar disc disease*». Патофизиологические механизмы возникновения данной группы заболеваний включают, опять же, воздействие на структуру соединительной ткани (*ACAN, COL11A1, COL9A2, MMP2, и TIMP1, см. Dong, 2007; Valdes, 2005*), воспаление (*IL1B*) и гормональные факторы влияющие рост клеток и гомеостаз витаминов/минералов (*VDR*). Следует отметить что одним из самых ранних признаков воспаления при остеохондрозе позвоночника является характерное перераспределение ионов металлов - например, накопление Mg, Ca, Mn, Fe в гранулоцитах, накопление кальция и уменьшение уровней Mg, Mn и Cu в эритроцитах итд (*Feltelius, 1988*).

Поражения сердечно-сосудистой системы при ДСТ могут быть весьма разнообразны, но наиболее часто встречающимся является, по всей видимости, пролапс митрального клапана. Идиопатический пролапс митрального клапана

обнаруживается, в большинстве случаев, при аускультации, и может быть не только следствием ДСТ но также и результатом скрытой тетании возникающей вследствие дефицита магния (Bobkowski, 2005). Предполагается, что эффекты магния на сердечную мышцу во многом связаны с конкуренцией между Ca^{2+} и Mg^{2+} за связывающие участки сократительных белков: тропонина С, актина и миозина. Патофизиологические механизмы ДСТ-обусловленного пролапса митрального клапана могут включать изменения в структуре соединительной ткани (COL3A1, MMP3, TIMP1, Oseandy, 2007), а также в гемостазе и иммунном ответе (PLAU).

Следует отметить, что описанные выше полиморфизмы обладают сравнительно «мягкими» эффектами: в популяционных выборках, повышение риска ДСТ при наличии «неблагоприятного» генотипа не превышает, как правило, 50-80% (Торшин И.Ю., Громова О.А, 2009). Все же, эффекты нескольких слабых факторов могут складываться и усугублять протекание при неблагоприятных факторах стиля жизни конкретного пациента. Следовательно, при наличии нескольких из этих генотипов, настоятельно требуется усиленное внимание и врача, и пациента к рекомендациям, рассмотренным ранее в данной работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленький А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространённость и клиничко-инструментальная характеристика: Автореф. дис. д-ра мед. наук. / А.Г. Беленький. – М., 2004. – 51 с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
3. Веденский А.Н. Электронно-микроскопическое исследование клапанов вен нижних конечностей при варикозной болезни/ А.Н. Введенский, К.К. Зайцева, Ю.М. Стойко и др. // Арх. патол.- 1990.- N 4.-С. 21-23.
4. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана//Кардиология 1995.-№2.-С.55-58.
5. Викторова И.А. Клиничко-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани. Автореферат дисс..канд.мед.наук.- Омск. 1993.-19с.
6. Викторова И.А.Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: Дис. ...док. мед.наук

/ И.А. Викторова – Омск, 2005. – 432 с.

7. Головской Б.В., Усольцева Л.В., Хомаева Я.В., Иванова Н.В.// Клин. Мед. – 2002. - № 80(12). - С. 39-41.

8. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. 2е издание, ПротоТип, М., 2009.

9. Джеймс Ф. Тул Сосудистые заболевания головного мозга / перевод с англ./ Под ред. Акад. РАМН Е.И. Гусева, проф.А.Б. Гехт/ Руководство для врачей: 6 изд.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 608 с.

10. Дземешкевич С. Л. Болезни митрального клапана. / С. Л. Дземешкевич , Л. У. Стивенсон. - М.: Гэотар Медицина, 2000. - 287 с.

11. Друк И.В. Особенности церебральной гемодинамика при дисплазии соединительной ткани / И.В. Друк, Г.И. Нечаева, В.Э. Смяловский // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: Материалы I Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2006 г., –С. 58-59.

12. Дубилей Г.С. Восстановительное лечение больных с клинико-функциональными нарушениями кардио-респираторной системы при дисплазии соединительной ткани: Дис. ... д-ра мед. наук / Г.С. Дубилей. – Томск, 1997. – 122 с.

13. Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.

14. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. – СПб, 2000. – 271 с.

15. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. – Нижний Новгород, 2005. – 42 с.

16. Лисиченко О.В. Синдром Марфана / О.В. Лисиченко // Новосибирск: Наука, 1986. – 163 с.

17. Мазаев В.П. Случай инфаркта миокарда на фоне аневризматически измененных коронарных артерий при наличии фенотипически выраженных признаков дисплазии соединительной ткани/ В.П. Мазаев, Е.С. Котовская, С.О. Соколова и др.//Кардиология.- 1998. - №9.- С.92-93.

18. Мазур Н.А. Факторы риска внезапной кардиальной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике / Н.А. Мазур // Российский медицинский журнал. – 2003. – Том 11 – № 19. – С. 34-46.

19. Мартынов А. И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А. И. Мартынов, О. В. Степура, А. Б. Шехтер, О. О. Мельник и др. // Терапевт. арх. - 2000. - № 9. - С. 67.

20. Медведев Ю.А. Аневризмозитоз и аневризматическая болезнь мозга/ Ю.А. Медведев // Арх. патол.- 1993.- N 4.- С. 3-7.

21. Минкин Р. Б. Пролапсы клапанов (клиническая, эхокардиографическая, фонокардиографическая и электрокардиографическая характеристики) / Р. Б. Минкин, С. Р. Минкин // Клиническая медицина. - 1993. - № 4. - С. 30 - 34.

22. Мухарлямов Н.М. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты)/ Н.М. Мухарлямов, А.М. Норузбаева, Д.Н. Бочкова // Тер. Архив.- 1981.-Т. LIII, №1.- С. 72-77.

23. Нечаева Г.И. Кардио-гемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- Томск.- 1994.- 36 с.

24. Нечаева Г.И. Количественная характеристика некоторых сосудов брюшной полости при дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева, И.В. Темерева, Б.А. Нечаев// Тез. докл. II регион. симпози. "Дисплазии соединительной ткани".- Омск.- 1992.- С. 44-45.

25. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. – Омск, 2007. – 188 с.

26. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Дубилей Г.С., Викторова И.А., Глотов А.В., Новак В.Г. Клиника, диагностика, прогноз и реабилитация пациентов с

кардиогемодинамическими синдромами при дисплазии соединительной ткани. Международный журнал иммунореабилитации 1997; 4: 129.

27. Остроумова О. Д. Эхокардиографические и фенотипические особенности больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис... канд. мед. наук. / О. Д. Остроумова. – М., 1995. – 24с.

28. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты “Магнерот” при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана/ О.Б. Степура, О.О. Мельник, А.Б. Шехтер и др. // Российские медицинские вести. – 1999. – №2. – С 64-69.

29. Сторожаков Г. И. Диагностика и клинические варианты течения митральных пороков сердца различной этиологии: Дис... докт. мед. наук / Г. И. Сторожаков - М. – 1985.

30. Сторожаков Г. И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Сердечная недостаточность. – 2001. - №6.- С. 287-290.

31. Сторожаков Г. И. Эхокардиографическая оценка состояния митрального клапана и осложнения пролапса митрального клапана / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина // Терапевт. арх. - 1998. - № 12. - С. 27 – 32.

32. Темникова Е.А. Медикаментозная коррекция нарушений гемодинамики при дисплазии соединительной ткани: дисс... кан. мед. наук. – Омск.- 2001.- 187 с.

33. Тестирование в спортивной медицине / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.А. Гудков. – М: ФиС, 1988. – 207 с.

34. Торшин ИЮ, Громова ОА. Полиморфизмы и дисплазии соединительной ткани. Кардиология, 2008;48(10):57-64.

35. Торшин ИЮ, Громова ОА. Молекулярные механизмы магния и дисплазии соединительной ткани. Росс. Мед. Ж., 2008, с. 263-269

36. Швецова Е.В. Дифференцированная клинико-эхокардиографическая оценка структуры и функции митрального клапана при дисплазии митрального клапана: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Швецова. – Омск, 2002. – 127 с.

37. Шехонин Б. В. Коллаген I, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных синдромом Элерса-Данло и cutis laxa / Б. В. Шехонин, А. М. Семячкина, Х. М. Маккаев и др. // Арх. патологии. – 1998. - № 12. – С. 41 - 48.

38. Ягода А.В. Первичный пролапс митрального клапана у взрослых. Диагностика, вопросы диспансеризации и врачебной экспертизы / А.В. Ягода, Н.А. Пруткова, Н.Н.Гладких.- Ставрополь, Изд.: СГМА, 2007.- 72 с.

39. Ягода Н.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. – Старополь, 2005. – 248 с.

40. Яковлев В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. - Омск. - 1994 - 217 с.

41. Яковлев В.М. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при соединительнотканной дисплазии сердца / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, С.В. Гусев. – Томск: Изд-во Том.ун-та, 2007.- 166 с.

42. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани.- Ставрополь,2005.- 234с.

43. Яковлев В.М., Дубилей Г.С. Восстановительное лечение при дисплазии соединительной ткани. Омск: Изд-во ОГМА 1996. 120с.

44. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Шевцова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во «Сибирский издательский дом», 2004.- 144с.

45. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. – Омск, 1994. – 217 с.

46. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease)/ J Am Coll Cardiol, 2008; 52:1-142

47. Al-Rawi Z., Nessian A.N. (1997) Joint hypermobility in patients with chondromalacia patellae. *British Journal of Rheumatology*, 36, 1324-7.
48. Apetrei E. Prolapsul valvei mitrale. Studiu echocardiographi a 456 cazuri / E. Apetrei, I. Coman, D. Alexandru // *Med. Interna.* – 1990. – V. 42. – P. 69 - 77.
49. Bankier B, Littman AB. Psychiatric disorders and coronary heart disease in women—a still neglected topic: review of the literature from 1971 to 2000. *Psychother Psychosom* 2002;71:133–40.
50. Barlow J. B. Mitral valve billowing and prolapse – an overview / J. B. Barlow // *Aust. NZJ Med.* – 1992. – V. 22 (Suppl 5). – P. – 541 - 549.
51. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 77(1):31-37.
52. Beighton P., De Paepe A, Danks D. Et al International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, berlin,1986//*Am.J. of Medical Gen..-1988.-29.-581-594.*
53. Bonow R.O. et al. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease//*Circulation.*-August 1, 2006.-P.148
54. Braunwald E., Zipes D., Libby P. Herat Disease: a textbook of cardiovascular medicine // 6th ed //W.B. Saunders Company/-2002.- P.- 2297
55. Curti H. J. Mitral valve prolapse and cusps elasticity. / H. J. Curti, M. C. Fereira, S. A. Silveira, P. S. Sanches et al. // *Arq. Bras Cardiol.* – 1994. – V. 62. – P. 425 – 426.
56. 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.
57. Deng Y. B. Follow up in mitral valve prolapse by phonocardiography, M-Mode and two – dimensional echocardiography and Doppler echocardiography / Y. B. Deng, K. Takenaka, T. Sakamoto et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – V. – 65. – P. 349 - 354.
58. Devereux R.B. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestation and management / R. B. Devereux, R. Kramer – Fox, P. Kligfield // *Ann. Intern. Med.* – 1989. –V. 111. – P. 305 - 317.
59. Devereux R.B., Kramer-Fox R., Shear M.K., Kligfield P., Pini R., Savage D.D. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: Methodologic, biologic and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987; 113:1265-1280.
60. Dieckmann C., Nienaber C. A. Das Marfan-Syndrom *Zeitschrift fur Kardiologie* 1999; 74: 101-106.
61. Dietz H.C., Hennekam R.C.M., Pyeritz R. E. The Marfan syndrome *Am J Med Genetics* 1998, 215-231.
62. Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit / J. Durlach // *Magnes. Res.* – 1994. – N. 7. – P. 339-340.
63. Effect of Perindopril on Large Artery Stiffness and Aortic Root Diameter in Patients With Marfan Syndrome / A A. Ahimastos et al.// *JAMA.* 2007;298:1539-1547
64. Elhadi H. Aburawi Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome / Elhadi H. Aburawi, John O'Sullivan // *European Heart Journal,-* 2007.- 28, 376–379
65. Glesby M. I. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M. I. Glesby, R. E. Pyentz // *JAMA.* - 1989. - V. 262. - P. 523 - 528.
66. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology* 2000; 27(7):1777-1779.
67. Grahame R. Pain, distress and joint hyperlaxity. *Joint Bone Spine.* – 2000, 67, 157-63.
68. <http://www.ctds.info> (connective tissue disorder site); <http://home.mindspring.com/~sandysimmons/index.html>
69. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse / L.Cohen, H.Bittermann, E.Grenadier et al // *Amer. J. Cardiol.* – 1986. – V. 57. – № 6. – P. 486-487.
70. Keer R. Hypermobility syndrome. Recognition and Management for Physioterapists / R. Keer, R. Graham – 2003. – P. 176.

71. Kodolitsch Y. V., Raghunath M. Das Marfan-Syndrom: Diagnostik der kardiovaskulären Manifestationen *Zeitschrift für Kardiologie* 1998; 87: 161-172.
72. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al. Symptoms of mitral valve prolapse are alleviated by correction of low serum magnesium. Placebo controlled, double - blind, crossover study *Europ Heart J* 1994; 15 (Suppl.): 12 - 14.
73. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1989;320:1031– 6.
74. McKenna W.J. Report of the 1995 World Health Organization /International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies / W.J. McKenna // *Circulation.*- 1996;93:841-842
75. Mendelian inheritance in man / ed. V. A. McKusick. – The Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore, London. – 1992. – 345 p.
76. Mirtins L. Echocardiographic mitral valve prolapse. Two – dimensional and Doppler study of 100 causes. / L. Mirtins, F. Macedo, F. R. Goncalves et al. // *Acta Card.* – 1990. – V. 65. – P. 471 – 476.
77. Morales A. R. Mixoid heart disease: an assessment of extravalvular cardiac pathology in severe mitral valve prolapse. / A. R. Morales et al. // *Hum. Pathol.* – 1992. – V. 23, № 2. – P. 129 – 137.
78. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313: 1305–9.
79. P.Elliott et al, *Eur H Journ*, V29, N 2, 2008
80. Paepe A., Devereux R.B., Dietz H. C., Hennekam R.C. M., Pyeritz R.E. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genetics* 1996; 62: 417-426.
81. Pyeritz R.E., Wappet M.A. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1983; 74: 797-807.
82. Raghunath M. Das Marfan Syndrom *Zeitschrift für Klinische Medizin* Band 2000; 67.
83. Reddy V, Sivakumar B. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *Lancet.* 1974 May 18;1(7864):963-5.
84. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. Paepe, R.B. Devereux, H.C. Dietz, et al. // *Am. J. Med. Genetics.* – 1996. – N. 62. P. 417–426.
85. Roman M.J., Rosen S.S., Kramer-Fox R., Devereux R.B. The prognostic significance of the pattern of aortic root dilatation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1470-1476.
86. Russek L.N. Examination and treatment of a patient with hypermobility syndrome. *Physical Therapy*, 80, 386-98 (2000).
87. School-Screening for Scoliosis. A Prospective Epidemiological Study in Northwestern and Central Greece/ Panayotis N. Soucacos et al. // *The Journal of Bone and Joint Surgery* 79:1498-1503 (1997)
88. Shores J., Berger K.R., Murphy E.A., Pyeritz R.E. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 1335-1341.
89. Silverman D.I., Burton K.J., Gray J., Bosner M.S., Kouchoukos N.T., Roman M.J., Boxer M., Devereux R.B., Tsipouras P. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75:157-160.
90. Simoes - Fernandes J., Pereira T., Carvalho J. et al. Therapeutic effect of a magnesium salt in patients suffering from mitral valvular prolapse and latent tetany *Magnesium* 1995; 2: 283 - 290.
91. Spoendlin B. Pathology of myxoid mitral valve degeneration: literature review and personal results / B. Spoendlin, J. Georgulis, R. Epper, Y. Litzistor et al. // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* – 1992. – Nov. 17. – V. 81, № 47. – P. – 1420 – 1426.
92. Steinhilber W. Das Herz – und Gefässsystem beim Marfan Syndrom *Zeitschrift für Klinische Medizin* Band 1996; 45: 2107-2113.
93. Takamoto T. Prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve

leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative. / T. Takamoto, M. Nitta, T. Tsujibayashi et al. // J. Cardiol. – 1991. – V. 21, № 25. – P. 75 – 86.

94. Tamura K. Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve. / K. Tamura, Y. Fucuda, M. Ishizaki et al. // Am. Heart J. – 1995. – V. 129, № 6. – P. 1149 – 1158.

95. The Marfan syndrome / H.C. Dietz, R.C.M Hennekam., R.E. Pyeritz // Am. J. Med. Genetics. – 1998. – P. 215–231.

96. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study. J Cardiol Suppl 1991;25:75– 86.

97. Utz S. W. Perspectives of the person with Mitral valve prolapse syndrome: a study of self – care needs derived from a health deviation / S. W. Utz, V. M. Whitmire, S. Grass // Prog. Cardiovasc. Nurs. – 1993. – V. 8, № 1. – P.31 - 39.

98. Young GL Cochrane Database Syst Rev. 2002 (1) D000121

99. Yutani C. Pathoetiological aspects of mitral valve prolapse. / C. Yutani, M. Imakita, H. Ueda // J. Cardiol. Suppl. – 1989. – V. 21. – P. 21 – 37, discussion 38 – 41.

100. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. Am Heart J 1994;128:919 –27.