



**Проф. Л.В. Журавлева,
А.Р. Романенко**
Харьковский национальный
медицинский университет
Кафедра внутренней медицины №3

Поражение сердечно-сосудистой системы при наследственных заболеваниях соединительной ткани

Наследственные заболевания соединительной ткани (НЗСТ) — это заболевания, развивающиеся вследствие мутации различных генов и поражающие многие системы органов. Однако сильнее остальные поражаются сердечно-сосудистая и опорно-двигательная системы, а также глаза и кожа [9, 11, 16]. К данной группе заболеваний относятся синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, Лойса-Дитца, Стиклера, Альпорта, синдром семейной расслаивающей аневризмы грудной аорты, синдром извитых артерий, синдром несовершенного остеогенеза, двустворчатый аортальный клапан и другие

Целью исследования является анализ данных зарубежной и отечественной литературы и уточнение информации о современных методах диагностики и лечения НЗСТ с вовлечением сердечно-сосудистой системы.

В нашей работе мы подробно рассмотрим синдромы Марфана, Лойса-Дитца и Элерса-Данлоса (Сосудистый или IV тип), так как именно они чаще всего приводят к патологии сердечно-сосудистой системы [2, 8]. За развитие каждого из этих заболеваний отвечает мутация определенного гена (табл.1) [7, 18, 24].

Таблица 1

Генетическая основа наследственных синдромов

Название болезни	Ген ответственный за развитие болезни
Синдром Марфана	FBN1
Синдром Лойса-Дитца	TGFBR1/2
Синдром Элерса-Данлоса (Сосудистый тип)	COL3A1

Поражения сердечно-сосудистой системы могут включать в себя: аневризмы различных артерий,

с расслоением их стенки или без него, значительную извитость артерий, повышенную хрупкость сосудов, пролапс митрального клапана, открытый артериальный проток, двустворчатый аортальный клапан, стенозы аортального клапана и клапана легочной артерии и другое. В таблице 2 оценена частота встречаемости различных патологий сердечно-сосудистой системы и поражения других органов и систем при данных заболеваниях [16].

Таблица 2

Частота встречаемости поражения различных систем и органов

Название болезни	Сердечно-сосудистая система			Скелет	Глаза	Кожа	Лицевой отдел черепа
	Аневризма	Извитость	Другое				
Синдром Марфана	+++	-	ПМК	+++	+++	+	+
Синдром Лойса-Дитца	+++	++	ДАК, ОАП, ДМПП	++	++	++	++
Синдром Элерса-Данлоса	++ ^A	-		+	-	++	++

A — повышенная хрупкость сосудов, ПМК — пролапс митрального клапана, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, ОАП — открытый артериальный проток, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки

Синдром Марфана

Синдром Марфана — это аутосомно-доминантное наследственное заболевание, возникающее вслед-

ствие мутации гена, кодирующего синтез белка экстрацеллюлярного матрикса — фибриллина-1 (FBN1) [7]. Впервые этот синдром описал парижский педиатр Антони Бернар Марфан в 1896 году.

Частота встречаемости данного синдрома составляет 1-3 случаев на 10000 населения [25]. Заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин. Вероятность рождения ребенка с данной патологией, если один из родителей страдает синдромом Марфана, составляет 50%. Семейные случаи этого синдрома составляют 75%, а спорадические, соответственно, 25% [2].

В патологический процесс вовлекаются многие системы и органы, такие как сердечно-сосудистая, опорно-двигательная, дыхательная системы, зрительный аппарат, кожа. Для установки клинического диагноза синдрома Марфана с 1991 года используют нозологию Гента. Последний пересмотр данной нозологии состоялся в 2010 году Лойсом с соавт [19]. В таблице 3 представлены основные критерии для установки клинического диагноза синдрома Марфана [19].

Таблица 3

Пересмотренные критерии Гента, 2010 год

Диагноз синдром Марфана может быть выставлен^a:

При отсутствии семейного анамнеза:

- Расширение корня аорты или расслоение корня аорты и подвывих хрусталика
- Расширение корня аорты или расслоение корня аорты и мутация гена FBN1
- Расширение корня аорты или расслоение корня аорты и 7 или больше баллов по системной шкале
- Подвывих хрусталика и мутация гена FBN1

При наличии семейного анамнеза:

- Подвывих хрусталика и синдром Марфана в семейном анамнезе
- 7 или больше баллов по системной шкале и синдром Марфана в семейном анамнезе
- Расширение корня аорты или расслоение корня аорты и синдром Марфана в семейном анамнезе

Системная шкала

Признак	Баллы
Симптомы запястья и большого пальца	3
Симптом запястья или симптом большого пальца	1
Килевидная грудная клетка	2
Воронкообразная грудная клетка	1
Деформация заднего отдела стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия вертлужной впадины	2
Уменьшенное отношение верхний сегмент тела/нижний сегмент тела (<0,85) и увеличенное отношение размах рук/рост (>1,05)	1
Сколиоз или грудопоясничный кифоз	1
Разгибательная контрактура локтевого сустава	1
Лицевые признаки (3 и более признака: долихоцефалия, энофтальм, уклон глазной щели вниз, недоразвитие скуловой кости, ретрогнатия)	1
Кожные стрии	1

Близорукость (>3 диоптрий)	1
Пролапс митрального клапана	1

^a — при отсутствии специфических признаков синдромов Лойса-Дитца, Элерса-Данлоса, Шпрингцен-Гольдберга.

Клиническая картина синдрома Марфана может включать в себя множество симптомов. Основными поражениями опорно-двигательной системы являются воронкообразная или килевидная форма грудной клетки, которая появляется вследствие чрезмерного роста ребер, симптом запястья — дистальные фаланги первого и пятого пальцев полностью перекрываются при попытке обхватить запястье противоположной руки, симптом большого пальца (рис. 1) — дистальная фаланга большого пальца полностью выходит за локтевой край ладони при сгибании поперек ладони. Тяжелый сколиоз — отклонение больше 20° (рис. 2), уменьшение разгибания локтя <170°, плоскостопие и протрузия вертлужной впадины [26]. Менее частыми проявлениями являются готическое (арковидное) небо, неправильный прикус и различные лицевые признаки (долихоцефалия, энофтальм, уклон глазной щели вниз, недоразвитие скуловой кости, ретрогнатия).

Наиболее частым и патогномичным признаком среди поражений зрительного аппарата является подвывих хрусталика. Также могут быть аномально плоская роговица, увеличение длинной оси глазного яблока и гипоплазия радужной оболочки. Проявлениями со стороны дыхательной системы являются спонтанный пневмоторакс и буллы в верхушках легких. Кожа при данном синдроме поражается довольно редко, однако, кожные стрии могут служить одним из диагностических критериев. Также характерны рецидивирующие и послеоперационные грыжи. Эктазия твердой мозговой оболочки является частой находкой при этом заболевании.

Поражения сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана можно разделить на три большие группы: поражение аорты и легочного ствола, поражение клапанов, поражение миокарда (табл. 4) [12, 15, 21].

Таблица 4

Частота поражения отделов сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана

Локализация		Частота встречаемости
Крупные сосуды	Корень аорты /Восходящая аорта /Дуга аорты/ Нисходящая аорта /Легочный ствол	58%/19%/16%/15%/10%
Клапаны	Митральный /Аортальный	80%/50%
Миокард	Левый желудочек /Правый желудочек	25%/10%

Основным сосудистым проявлением синдрома Марфана является формирование аортальных аневризм с риском их расслоения или разрыва. Ве-



Рис. 1. Симптом большого пальца



Рис. 2. Сколиоз при синдроме Марфана

роятно, причинами формирования аневризм является нарушение синтеза фибриллина, что приводит к недостаточности микрофибрилл, и нарушение регуляции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), стимулирующего синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса [3]. Также нельзя не учитывать значительные перепады давления в аорте, измененная соединительная ткань которой склонна к растяжению и менее устойчива к физическим нагрузкам, что ведет к механическому повреждению стенки аорты. Разрыв и расслоение аортальной аневризмы являются ведущими причинами смерти больных синдромом Марфана. Разрыв аневризмы, кроме острой кровопотери, может сопровождаться острой аортальной недостаточностью и/или тампонадой сердца вследствие чего развивается острая сердечная недостаточность. Расслоение аорты делится на острое — менее двух недель от начала проявлений, подострое — от двух до шести недель и хроническое — более шести недель. Расслоение может распространяться на ветви аорты и приводить к их перекрытию ложным просветом сосуда. Таким образом, к основным симптомам расслоения аневризмы (боль) может присоединяться симптоматика мозговой, почечной или коронарной недостаточности в зависимости от локализации расслоения. Расширение легочного ствола, не связанное с легочной гипертензией встречается у 10% больных синдромом Марфана и требует постоянного мониторинга в связи с угрозой формирования недостаточности правого желудочка вследствие его перегрузки давлением.

При этом заболевании могут быть обнаружены изменения в митральном, аортальном и трикуспидальном клапанах. Самым частым проявлением является пролапс митрального клапана, при этом створки клапана истончены и удлинены. Пролапс митрального клапана при синдроме Марфана с возрастом склонен к переходу в митральную недостаточность. При появлении недостаточности клапана в раннем возрасте есть высокий риск развития застойной сердечной недостаточности и легочной гипертензии. Это осложнение является основной причиной смерти при синдроме Марфана в детском возрасте. Трикуспидальный клапан обычно поражается в сочетании с митральным и изменения в них схожи. Аортальная недостаточность — это частый и диагностически значимый элемент синдрома и является следствием значительного расширения корня аорты.

Сейчас описаны три возможных проявления поражения миокарда при синдроме Марфана: левожелудочковая недостаточность, правожелудочковая недостаточность и дилатационная кардиомиопатия. При отсутствии тяжелого поражения клапанов снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка наблюдается у 25% больных, а снижение ФВ правого желудочка — у 10% больных. В литературных источниках описание поражения правого желудочка имеется только в сочетании с поражением левого желудочка.

Также необходимо помнить о возможном изменении функции сердца из-за деформации грудной клетки.

Лечение и прогноз. Препаратами первой линии при формировании аневризмы являются бета-блокаторы [10]. Они уменьшают механическое повреждение стенки аорты, благодаря снижению артериального давления и силы сердечных сокращений. При наличии противопоказаний или недостаточном эффекте возможно использование блокаторов кальциевых каналов и/или ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ). Считается перспективным применение препарата из группы сартанов — лозартана из-за его антагонизма с TGF- β . В проведенном Nabashi J.P. с соавт. [13] опыте на мышах лозартан предотвращал образование аневризмы аорты и частично восстанавливал поврежденные альвеолярные перегородки. Очень важным является профилактическое протезирование аорты, до её разрыва. Летальность при плановой операции составляет 1-2%, а при расслоении и разрыве аневризмы — более 20%. Показания к хирургическому вмешательству представлены в табл. 5 [4, 14].

Таблица 5

Рекомендации к проведению хирургического вмешательства при синдроме Марфана

Американские рекомендации (ACCF/ANA/AATS 2010)	Европейские рекомендации (ESC 2010)
Диаметр аневризмы > 5 см	Диаметр аневризмы > 5 см
Или < 5 см, если:	Или 4,6-5 см, если:
Рост быстрее 0,5 см/год	Рост быстрее 0,2 см/год
В семье случаи расслоения аневризмы диаметром < 5 см	Случаи расслаивающей аневризмы в семье
Значительная аортальная недостаточность	Значительная аортальная или митральная недостаточность
У женщин планирующих беременность — > 4 см	У женщин, планирующих беременность — 4-4,5 см

10-летняя смертность пациентов после расслоения аневризмы составляет 50—70% [6], что обуславливает важность ранней диагностики, правильного медикаментозного лечения, а также своевременно и качественно проведенного хирургического лечения. Средняя продолжительность жизни больных синдромом Марфана составляет около 70 лет [1].

Синдром Лойса-Дитца

Синдром Лойса-Дитца — это аутосомно-доминантное заболевание, впервые описанное в 2005 году, за возникновение которого ответственны мутации в генах, отвечающих за синтез белков-рецепторов трансформирующего фактора роста бета первого и второго типов (TGFR1 и TGFR2), а также гена SMAD3 [18, 30]. Мутации в генах TGF β 1/TGF β 2 ведут к увеличению активности TGF- β в кровеносных сосудах, что ведет к избыточной продукции коллагена, потере эластина и неправильному расположению эластических волокон. Достоверно оце-

нить частоту встречаемости синдрома Лойса-Дитца на данный момент не представляется возможным в виду отсутствия масштабных эпидемиологических исследований.

Заболевание характеризуется триадой проявлений: расщепленное небо/язычок, гипертелоризм (широкое расположение глаз), формирование аортальных аневризм [18]. В остальном клиническая картина может включать в себя краниосиностоз (раннее сращение швов черепа), эктазию твердой мозговой оболочки, мальформацию Киари (опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавливанием продолговатого мозга), открытый артериальный проток (ОАП), извитость и ломкость артерий, аневризмы и их расслоение по всему артериальному руслу. Выделяют три типа синдрома Лойса-Дитца: 1 тип — заболевание проявляется типичными лицевыми симптомами, 2 тип — типичные лицевые симптомы отсутствуют, однако есть кожные проявления — вельветовая, хрупкая, полупрозрачная кожа, 3 тип характеризуется наличием остеоартрита. Важно подчеркнуть, что во всех типах присутствует поражение сердечно-сосудистой системы. Клинические проявления синдрома Лойса-Дитца схожи с проявлениями синдрома Марфана, однако для синдрома Лойса-Дитца характерно формирование аневризм не только в аорте, но и в более мелких артериях, раннее, по сравнению с синдромом Марфана, расслоение и разрыв аневризм, открытый аортальный проток и отсутствие подвывиха хрусталика.

Так как на данный момент ещё не утверждено диагностических критериев синдрома Лойса-Дитца, то при установке диагноза врач должен полагаться на клиническую картину и молекулярно-генетическое обследование с обнаружением специфических мутаций.

Медикаментозное лечение данного синдрома схоже с лечением синдрома Марфана. Как и при синдроме Марфана считается перспективным применение блокатора рецепторов ангиотензина — лозартана, который также является антагонистом TGF- β . Также возможно консервативное лечение бета-блокаторами в сочетании с иАПФ, сартанами или блокаторами кальциевых каналов. Однако при синдроме Лойса-Дитца отличается тактика хирургического лечения. Протезирование аорты рекомендовано при диаметре аневризмы более 4 см из-за склонности аневризм при синдроме Лойса-Дитца к раннему расслоению и разрыву аневризм, довольно низкой летальности при плановых операциях и лучшему заживлению послеоперационной раны в сравнении с синдромами Марфана и Элерса-Данлоса [29].

Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом со средней продолжительностью жизни 26—37 лет [18]. Смерть наступает вследствие расслоения или разрыва аневризмы аорты, других артерий среднего и крупного калибра и внутричерепных кровоизлияний.

Синдром Элерса-Данлоса сосудистый тип

Синдром Элерса-Данлоса — это группа наследственных заболеваний соединительной ткани, харак-

теризуються порушеннями в структурі колагена і поліорганными порушеннями. Відомо велике кількість варіантів даного захворювання, однак, в 1997 році було прийнята упрощена класифікація, включаюча в себе шість основних типів — класичний, гіпермобільний, артрохалазія, судистий, кіфосколиотический, дерматоспараксис. Решта варіанти були виключені внаслідок їх рідкої зустрічності і/або неповного клінічного і генетичного описання. Судистий тип — це аутосомно-домінантне захворювання, яке розвивається при мутації в гені COL3A1, відповідальному за синтез колагену 3, що веде до його недостатку в таких органах як артерії, кишечник, легкі і матка [24]. Клінічне течення і прогноз судистого типу вважаються найбільш небагатоприятними серед всіх типів синдрому Елерса-Данлоса.

Частота зустрічності судистого типу по різних джерелам становить від 1:5000 до 1:25000 і не залежить від статі і расової приналежності [5]. Можливо передбачити, що така варіабельність частоти зустрічності в різних джерелах пояснюється не істинною різницею в поширеності захворювання, а освідомленістю і нацеленістю лікарів на даний діагноз. Відношення спорадических і сімейних випадків при даному типі становить 1:1.

Клінічна картина була вперше описана в 1892 році російським терапевтом Б.А. Черногубовим, а пізніше описана дерматологами Е. Ehlers (1901 рік) і Н.А. Danlos (1908 рік). Найбільш характерні проявлення — це тонка, прозора шкіра, схильність до кровотечень, спонтанні розриви артерій, кишечника, вагітної матки, легких, пневмо- і гемоторакс, порушене заживлення ран [28]. Іншими судистими порушеннями вважаються варикозне розширення вен, багаточисленні артеріальні аневризми переважно в артеріях середнього калібру (селезеночна, ниркові, печеночні, артерії кінцівок), тромбоемболічний синдром (тромбоемболія легочної артерії, інфаркт міокарда і інше). Серцево-судинна система при даному захворюванні уражається в 77% випадків. Критерії діагностики судистого типу синдрому Елерса-Данлоса представлені в таблиці 6 [23].

Таблиця 6

Діагностическі критерії Судистого типу синдрому Елерса-Данлоса

Великі критерії (2 або більше відповідають високій ймовірності діагнозу):

- Розрив артерії, кишечника або матки;
- Великі крововитіки;
- Тонка, прозора шкіра;
- Характерні лицеві ознаки.

Малі критерії:

- Акрогерія;
- Гіпермобільність малих сугавів (міжфалангові сугави);
- Розриви зв'язок або м'язів;
- Косолапість;
- Раннє проявлення варикозно розширених вен;
- Артеріовенозні мальформації;

- Каротидно-кавернозна соустья;
- Пневмоторакс або гемоторакс;
- Сімейний анамнез раптової смерті.

Для остаточної верифікації діагнозу необхідно генетичне дослідження. При характерній клінічній картині мутація в гені COL3A1 виявляється в 98—99% випадків.

Лікування судистого типу синдрому Елерса-Данлоса заключається в досягненні контролюваної гіпотензії (САД=100–110 мм рт. ст.), уникненні травм, і в частині операцій. Невдавні дослідження Ong K.T. з соавт. показали, що застосування бета-адреноблокатора цилпролола достовірно зменшує ризик артеріальних ускладнень у таких хворих, що автори зв'язують це стимуляцією цилпрололом трансформуючого фактора росту бета [22]. Також відомо, що застосування десмопресина ацетату зменшує час кровотечення у хворих з синдромом Елерса-Данлоса [27].

Незважаючи на окремі повідомлення про успішное ендосудіальне лікування аневризми у цій категорії хворих, хірургічне лікування аневризми і проведення інших планових операцій протипоказано з-за високої періопераційної летальності. Неотложні операції, уникнути яких не представляється можливим (розрив аорти або мозгових артерій, каловий перитоніт внаслідок розриву кишечника) необхідно виконувати з особливою обережністю [31].

Прогноз захворювання. Середній вік при першому артеріальному або кишечному ускладненні становить 23 роки. У 25% хворих такі ускладнення виникають до 20 років, а до 40 років вони виникають у 80% хворих [5]. Середня тривалість життя хворих з данним діагнозом становить 48 років [23].

Висновки

Серцево-судинна система вважається однією з найбільш часто уражуваних систем органів при наслідкових захворюваннях з'єднаної тканини. І саме ступінь морфологічних порушень в судинах і серці в найбільшій ступені визначає тактику ведення хворих і їх прогноз. Знання і нацеленість на діагностику — оцінка наявності критеріїв діагностики у всіх хворих з клапанними ураженнями серця і артеріальними аневризмами неясної етіології — відносно поширених синдромів, таких як синдром Марфана, Лойса-Дітца, Елерса-Данлоса, лікарями кардіологами, ревматологами, терапевтами і сімейними лікарями дозволить підвищити якість і тривалість життя у даній категорії хворих.

Перспективність подальших досліджень в даній області обумовлена необхідністю визначення діагностических критеріїв синдрому Лойса-Дітца, розробки і удосконалення патогенетическої терапії описаних синдромів (лозартан, цилпролол і др.) і збільшення доказателісної бази медикаментозної терапії.

Список использованной литературы

1. Achelrod D. The economic impact of Marfan syndrome: a non-experimental, retrospective, population-based matched cohort study / Achelrod D., Blankart C.R., Linder R. et al. // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2014. – №9. – P. 90.
2. Ades L. CSANZ Guidelines for the diagnosis and management of Marfan Syndrome / Ades L. // *Heart, lung & circulation*. – 2011. – №16(1). – P. 28–30.
3. Ashok K. Marfan syndrome: An eye-sight of syndrome / Ashok K., Sarita A. // *Meta Gene*. – 2014. – №2. – P. 96–105.
4. Baumgartner H. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) / Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – №31(23). – P. 2915–2957.
5. Beridze N. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications / Beridze N., Frishman W.H. // *Cardiology in Review*. – 2012. – №20. P. 4–7.
6. Bernhardt A.M. Comparison of aortic root replacement in patients with Marfan syndrome / Bernhardt A.M., Treede H., Rybczynski M. et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2011. – №40(5). – P. 1052–1057.
7. Bolar N. Marfan syndrome: from gene to therapy / Bolar N., Van Laer L., Loeys B.L. // *Current opinion in pediatrics*. – 2012. – №24. – P. 498–504.
8. Byers P.H. Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome / Byers P.H., Murray M.L. // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – №132. P. 6–11.
9. Cattalini M. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children / Cattalini M., Khubchandani R., Cimaz R. // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2015. – №13. – P. 40
10. Danyi P. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms: are we there yet? / Danyi P., Elefteriades J.A., Jovin I.S. // *Circulation*. – 2011. – №124(13). – P. 1469–76.
11. Goldfinger J.Z. Thoracic aortic aneurysm and dissection / Goldfinger J.Z., Halperin J.L., Marin M.L. et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – №64(16). – P. 1725–1739.
12. Gu X.H.Y. Marfan syndrome: echocardiographic valvular characteristics compared to histological findings / Gu X.H.Y., Li Z., Han J. et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – №57. – P. 1410.
13. Habashi J.P. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism / Habashi J.P., Doyle J.J., Holm T.M. et al. // *Science*. – 2011. – №332(6027). – P. 361–365.
14. Hiratzka L.F. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, American association for thoracic surgery, American college of radiology, American stroke association, society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of thoracic surgeons, and society for vascular medicine / Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. et al. // *Circulation*. – 2010. – №121(13). – P. 266–369.
15. Kahveci G. Dilated cardiomyopathy in a patient with Marfan syndrome accompanied by chronic type A aortic dissection and right atrial thrombus / Kahveci G., Erkol A., Yilmaz F. // *Internal Medicine*. – 2010. – №49(23). – P. 2583–86.
16. Laer L.V. Connective tissue disorders with vascular involvement: from gene to therapy / Laer L.V., Proost D., Loeys B.L. // *European Journal of Pediatrics*. – 2013. – №172. – P. 997–1005.
17. Liang C. Identification of a novel FBN1 mutation in a Chinese family with isolated ectopia lentis / Liang C., Fan W., Wu S. et al. // *Molecular Vision*. – 2011. – №17. – P. 3481–3485.
18. Loeys B.L. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / Loeys B.L., Schwarze U., Holm T. et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – №355. – P. 788–798.
19. Loeys B.L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. // *Journal of Medical Genetics*. – 2010. – №47. – P. 476–485.
20. Micheal S. Identification of a novel FBN1 gene mutation in a large Pakistani family with Marfan syndrome / Micheal S., Khan M.I., Akhtar F. et al. // *Molecular Vision*. – 2012. – №18. – P. 1918–1926.
21. Mimoun L. Dissection in Marfan syndrome: the importance of the descending aorta / Mimoun L., Detaint D., Hamroun D. et al. // *European Heart Journal*. – 2011. – №32(4). – P. 443–449.
22. Ong K.T. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial / Ong K.T., Perdu J., De Backer J. et al. // *Lancet*. – 2010. – №376. – P. 1476–1484.
23. Pepin M.G. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type / Pepin M.G., Byers P.H. // In *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online)*. Seattle: University of Washington. – 1993-2011. – Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494>.
24. Plancke A. Homozygosity for a null allele of COL3A1 results in recessive Ehlers-Danlos syndrome / Plancke A., Holder-Espinasse M., Rigau V. et al. // *European Journal of Human Genetics*. – 2009. – №17(11). – P. 1411–1416.
25. Pomianowski P. The genetics and genomics of thoracic aortic disease / Pomianowski P., Elefteriades J.A. // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2013. – №2(3). – P. 271–279.
26. Ramlingam G. Ghent Criteria an Aid to Diagnose Latent Systemic Diseases in Marfan Syndrome / Ramlingam G., Natarajasundaram U.M. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. – 2015. – №9(5). – P. 1–2.
27. Refaat M. Homozygous factor V Leiden mutation in type IV Ehlers-Danlos patient / Refaat M., Hotait M., Winston B. // *World Journal of Clinical Cases*. – 2014. – №2(3). – P. 75–77.
28. Shields L. B. E. Sudden and unexpected death in three cases of Ehlers-Danlos syndrome type IV / Shields L. B. E., Rolf C. M., Davis G. J. et al. // *Journal of Forensic Sciences*. – 2010. – №55(6). – P. 1641–1645.
29. Suh Y.J. A case of near total aortic replacement in an adolescent with Loeys-Dietz syndrome / Suh Y.J., Kwon H.W., Kim G.B. et al. // *Korean Circulation Journal*. – 2012. – №42. – P. 288–291.
30. van de Laar I.M. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis / van de Laar I.M., Oldenburg R.A., Pals G. et al. // *Nature genetics*. – 2011. – №43. – P. 121–126.
31. Wiesmann T. Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s) / Wiesmann T., Castori M., Malfait F. et al. // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2014. – №9(109). – P. 145–178.

Ураження серцево-судинної системи при спадкових захворюваннях сполучної тканини

Проф. Л.В. Журавльова, О.Р. Романенко

Харківський національний медичний університет

Спадкові захворювання сполучної тканини (СЗСТ) — це захворювання, що розвиваються через мутації різних генів та залучають у патологічний процес багато систем органів, а насамперед серцево-судинну, опорно-рухову системи, очі та шкіру. До спадкових хвороб, які найчастіше пошкоджують серцево-судинну систему відносяться синдроми Марфана, Елерса-Данлоса та Лойса-Дітца. Спільним для цих синдромів є формування аневризми аорти та інших судин з ризиком їх розшарування. У статті представлені сучасні погляди щодо етіології та патогенезу даних синдромів, актуальні діагностичні критерії, новітні досягнення у консервативному лікуванні та рекомендації до хірургічних втручань у цієї групи пацієнтів.

Ключові слова: спадкові захворювання, синдром Марфана, судинні аневризми.

Involvement of cardiovascular system in hereditary disorders of connective tissue

Prof. L. Zhuravlyova, O. Romanenko

Kharkiv National Medical University

Hereditary disorders of connective tissue are diseases caused by different gene mutation and involve into pathologic process many organ systems, especially, cardiovascular, skeletomotor systems, eyes and skin. Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Loeys-Dietz syndrome are hereditary disorders which frequently damage cardiovascular system. These syndromes have common feature — formation of aneurysms of aorta or other vessels and risk of their dissection. The article presents modern view on the etiology and pathogenesis of mentioned syndromes, current diagnostic criteria, novel achievements in therapeutic management and guidelines for surgical interventions in this group of patients.

Key Words: hereditary disorders, Marfan syndrome, vascular aneurysms.

Контактна інформація: Журавльова Лариса Володимирівна — зав. кафедрою внутрішньої медицини №3 ХНМУ, доктор медичних наук, професор. Харків, 61022, пр. Леніна 4, ХНМУ, кафедра внутрішньої медицини №3. Факс (057) 705-66-59, телефон (057) 705-01-70. Сайт: vnmed3.kharkiv.ua.

Стаття надійшла до редакції 08.12.2015 р.