



Клапанный синдром: дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогноз течения

Друк И.В., Нечаева Г.И.*

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Омский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ
644043, Омск, ул. Ленина, 12

Авторы:

Друк Инна Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России;

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России.

Резюме

Цель

Анализ течения клапанного синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в ходе проспективного наблюдения пациентов молодого возраста с недифференцированной формой ДСТ.

Материал и методы

В исследование были включены 549 человек, имеющих признаки ДСТ, в возрасте 18–45 лет: 330 (60,11%) мужчин и 219 (39,89%) женщин. Клапанный синдром был выявлен у 281 пациента (51,18%; 95%ДИ 46,91–55,43), в сочетании с аритмическим (71,89%) и сосудистым (63,35%) синдромами ДСТ.

Результаты

Субъективный статус пациентов с клапанным синдромом характеризовался множеством жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и общего характера при низком уровне информативности. Степень выраженности ДСТ выступала предиктором формирования клапанного синдрома. Среди пациентов с клапанным синдромом чаще, чем у лиц без клапанных проявлений, регистрировалась низкая толерантность и/или развитие дистонических реакций на физическую нагрузку, диастолической дисфункции левого желудочка. Прогрессирование клапанного синдрома наблюдалось в 2,85% наблюдений (8/281), средний возраст выявления прогрессирования — 27,13±3,94 лет. Среди пациентов с неблагоприятным

течением клапанного синдрома ДСТ чаще диагностировались арахнодактилия, сочетанная патология клапанов, пролапс обеих створок митрального клапана (МК), миксоматозная дегенерация клапана.

Заключение

В группе пациентов молодого возраста с недифференцированной ДСТ клапанный синдром выявляется в 51% случаев, часто сочетаясь с врожденными аномалиями подклапанных структур, аритмическим и сосудистым синдромами ДСТ. Клапанный синдром характеризуется многообразием и неспецифичностью жалоб, ассоциируется с высокой степенью выраженности ДСТ, оказывает влияние на формирование диастолической дисфункции левого желудочка, дезадаптивных реакций на физическую нагрузку. Предикторами прогрессирующего течения клапанного синдрома служат сочетанная патология клапанов, пролапс обеих створок МК, миксоматозная дегенерация МК, арахнодактилия.

Ключевые слова

Дисплазия соединительной ткани, клапанный синдром, течение.

Valve the syndrome of connective tissue dysplasia: characteristic clinical manifestations, the prognosis of the course

Druk I.V., Nechaeva G.I.

State budgetary educational institution of higher professional education «Omsk State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation.

Autors:

Druk Inna Viktorovna, PhD, associate Professor of internal medicine and family medicine. State budgetary educational institution of higher professional education «Omsk State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation;

Nechaeva Galina Ivanovna, MD, Professor, Head the Department of internal medicine and family medicine. State budgetary educational institution of higher professional education «Omsk State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation.

Summary

Objective

To conduct a prospective study of young patients with undifferentiated form of connective tissue dysplasia and analyze their valve syndrome course.

Materials and methods

Five hundred forty nine (549) patients aged 18–45 years (men = 330, 60.11%; women = 219, 39.89%) were enrolled in the study. They all had symptoms of connective tissue dysplasia (CTD). Valve syndrome was indicated in 281 patients (51.18%; 95% CI 46.91–55.43) combined with arrhythmic (71.89%) and vascular (63.35%) CTD syndromes.

Results

Subjective status of patients with valve syndrome was characterized by numerous cardiovascular and other, less informative adverse effects.

The severity of CTD predicted valve syndrome formation. Low tolerance to physical activity and subsequent formation of dystonic reactions and left ventricle diastolic dysfunction were revealed more often among patients with valve syndrome. Valve syndrome progression was revealed in 2.85% of cases (8/281), average age of progression detection — 27.13±3.94 years. Arachnodactyly, combined valve pathology, bicuspid mitral valve prolapse, valve myxomatous degeneration were revealed more often among patients with severe form of valve syndrome and CTD.

Conclusion

Valve syndrome is revealed in 51% of young patients with undifferentiated CTD and is often combined with congenital subvalvular anomalies, arrhythmic and vascular CTD disorders. Valve syndrome is characterized by diverse and non-

specific complaints. It's associated with greater CTD severity, exerts regular influence on formation of left ventricle diastolic dysfunction and maladaptive reactions to physical activity. Combined valve pathology, bicuspid mitral valve prolapse, mitral valve myxomatous degeneration and arachnodactyly are predictors of progressive form of valve syndrome.

Keywords

Connective tissue dysplasia, valve syndrome, course of disease

Список сокращений

ВДСТ	— выраженная форма дисплазии соединительной ткани	НССП	— неблагоприятные сердечно-сосудистые проявления
ДИ	— доверительный интервал	ПМК	— пролапс митрального клапана
ДСТ	— дисплазия соединительной ткани	ст.	— степень
МВДТ	— маловыраженная форма дисплазии соединительной ткани	ЭКГ	— электрокардиография
МК	— митральный клапан	ЭхоКГ	— эхокардиография

Введение

Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — клапанный, сосудистый, аритмический, способны нести непосредственную угрозу здоровью и жизни пациентов вследствие прогрессирующего течения с развитием клинически значимых, неблагоприятных проявлений, таких как аневризмы и/или диссекции аорты, артерий различной локализации, жизнеугрожающие нарушения ритма, отрыв миксоматозно измененных хорд левого желудочка, прогрессирующая недостаточность клапанов сердца, ранняя и внезапная смерть [1–3]. Наиболее подробно в настоящее время изучены естественное течение и неблагоприятные исходы сердечно-сосудистых проявлений синдромных форм ДСТ — синдрома Марфана, Элерса-Данло, Лойеса-Дитца и других [4, 5]. В последнее время появились убедительные данные о том, что недифференцированные формы ДСТ могут проявляться развитием тех же кардиоваскулярных синдромов и осложнений с повышением частоты ранней и внезапной смерти по сравнению с общей популяцией, что не позволяет поддерживать точку зрения об однозначно благоприятном течении недифференцированной ДСТ, и подразумевает, по меньшей мере, прогностическую неоднородность этой группы пациентов. Имеется явное противоречие между современными знаниями об императивной клинической значимости сердечно-сосудистых проявлений ДСТ в определении индивидуальных перспектив жизни и здоровья и отсутствием возможности прогнозировать течение кардиоваскулярных синдромов в связи

с недостаточностью сведений о факторах, ассоциированных с их формированием и течением.

Цель исследования — провести анализ течения клапанного синдрома ДСТ в ходе проспективного наблюдения пациентов молодого возраста с недифференцированной формой ДСТ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Западно-сибирский медицинский центр» ФМБА РФ (г. Омск), БУЗОО «Клинический диагностический центр», БУЗОО «Областная клиническая больница» в период 2004–2013 гг. Проведено скрининговое обследование 752 пациентов, в результате которого в соответствии с критериями включения/исключения в исследование были включены 549 человек, имеющих признаки дисморфогенеза соединительной ткани, в возрасте 18–45 лет: 330 (60,11 %) мужчин и 219 (39,89 %) женщин. Критерии включения в исследование: наличие признаков недифференцированной ДСТ; возраст 18–45 лет; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие заболеваний, лежащих в основе патологии аорты — атеросклероз, сифилитический аортит, болезнь Такаюсу, гигантоклеточный артериит, микотическая аневризма, травма грудной клетки, и/или церебральных артерий — черепно-мозговая травма, атеросклероз; употребление наркотических средств, злоупотребление алкоголем на момент включения; наследственные синдромы патологии соединительной ткани у пациента и/или родственников первой линии. Включение в исследование осуществлялось при обследовании пациентов, самостоятельно обратившихся за

медицинской помощью, при обследовании пациентов, ранее состоявших под специализированным медицинским наблюдением и направленных на осмотр врачами-специалистами. Диагноз ДСТ устанавливался по совокупности фенотипических признаков дисморфогенеза соединительной ткани [6]. Средний возраст в группе $23,51 \pm 8,67$ (95% ДИ 22,78–24,24).

Методы обследования больных включали общеклинические, лабораторные, инструментальные, в т.ч. электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца, двухмерную и трехмерную доплероэхокардиографию (ЭхоКГ), стресс-доплероэхоКГ, велоэргометрию, ультразвуковую доплерографию магистральных сосудов головы и интракраниальных артерий мозга, транскраниальную доплерографию с применением функциональных нагрузок, дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, магнитно-резонансную томографию и магнитно-резонансную ангиографию).

Динамическое наблюдение подразумевало выполнение актуальных лечебно-профилактических мероприятий [7–9].

Статистические методы включали процедуры описательной статистики, аналитической статистики – параметрической (t-критерий), анализа таблиц сопряженности – точный критерий Фишера, χ^2 , дисперсионного анализа – однофакторный дисперсионный анализ качественных (бинарных) признаков. Для оценки взаимосвязи различных факторов и клинических исходов рассчитывали следующие показатели статистики связи: относительный риск (RR), чувствительность (Se), специфичность (Sp). В качестве границ клинической значимости принимались значения RR в 1,2 для фактора риска и 0,8 для фактора с протективным действием. Оценка информативности и расчет прогностического (диагностического) коэффициента признака с построением суммарных прогностических таблиц проводили с использованием метода Кульбака и неоднородной последовательной статистической процедуры распознавания [10]. Статистическая обработка материалов осуществлялась с использованием программных пакетов анализа Microsoft Excel, Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В структуре диспластических изменений в наблюдаемой группе пациентов проявления со стороны сердечно-сосудистой системы были на втором ме-

Таблица 1

Характеристика распределения проявлений ДСТ

Система/орган	Абс. (n)	%
Костно-мышечная система	549	100,00
Сердечно-сосудистая система	413	75,23
Кожные проявления	169	30,78
Дыхательная система	119	21,68
Глазные проявления	120	21,86
Мочеполовая система	87	15,85
Желудочно-кишечный тракт	81	14,75

сте по частоте регистрации после проявлений со стороны костно-мышечного аппарата (таблица 1).

При этом у абсолютного большинства пациентов (88,71%; $n=487$) проявления ДСТ затрагивали 2–4 системы: 2 системы – 35,52% ($n=195$), 3 системы – 36,43% ($n=200$), 4 системы – 16,76% ($n=92$). Поражения 1 и 5 систем, включая орган зрения и кожу, регистрировались в 6,19% ($n=34$) и 4,74% ($n=26$) случаев, соответственно. Значительно реже встречалась вовлеченность 6 указанных выше систем органов (0,36%; $n=2$). Вовлеченность каждой системы выглядела следующим образом: костно-мышечная система – 3,00 (2,00–4,00) признака, сердечно-сосудистая система – 1,00 (1,00–2,00) признак. Количество признаков со стороны дыхательной системы, кожи ранжировалось от 0 до 3; пищеварительной системы – от 0 до 4; орган зрения – от 0 до 2; мочеполовая система – от 0 до 1. Средний диагностический коэффициент в общей группе пациентов составил $28,84 \pm 10,76$ (95% ДИ 27,94–29,74). Было выявлено преобладание пациентов с выраженной формой ДСТ (ВДСТ) ($n=339$, 61,75%). Средний диагностический коэффициент в подгруппе пациентов с «маловыраженной» формой ДСТ (МВДСТ) ($n=210$, 38,25%) – $20,12 \pm 2,07$ (95% доверительный интервал (ДИ) 34,19–42,48); в подгруппе пациентов с ВДСТ – $34,25 \pm 10,65$ (95% ДИ 33,10–35,39; t -value 19,321; $p=0,000$). Балл системной вовлеченности в группе составил 3,00 (2,00–4,00). При оценке признаков ДСТ в соответствии с Национальными рекомендациями [2012] [9] с наибольшей частотой регистрировались повышенная диспластическая стигматизация/повышенная преимущественно висцеральная диспластическая стигматизация (59,19%), синдром пролапса митрального клапана (ПМК) – 28,23%, реже определяли доброкачественную гипермобильность суставов (8,93%), марфаноидную внешность (1,46%), элерсоподобный фенотип (1,46%), неклассифицируемый фенотип (0,55%), MASS-фенотип (0,18%).

Таблица 2

Характеристика клапанного синдрома: клинические проявления, n=281

Признак	Абс. (n)/%
Пролапсы клапанов сердца	204/72,60
ПМК, классический	77/27,40
ПМК не классический	124/44,13
Пролапс трикуспидального клапана	20/ 7,12
Пролапс аортального клапана	1/0,36
Сочетанные пролапсы	18/6,41
Миксоматозная дегенерация клапанов	106/37,72
Изолированная миксоматозная дегенерация	29/10,32
Сочетание с пролапсами клапанов	77/ 27,40
Клапанная регургитация	157/55,87
МК: регургитация 1 ст.	69/24,56
МК: регургитация 2 ст.	11/3,91
Трикуспидальный клапан: регургитация 1 ст.	54/19,22
Трикуспидальный клапан: регургитация 2 ст.	1/0,36
Аортальный клапан: регургитация 1 ст.	28/ 9,96

Примечание: МК — митральный клапан.

Клапанный синдром был диагностирован у 281 пациента — 51,18%; 95%ДИ 46,91–55,43. Наиболее часто определяемым клапанным проявлением ДСТ был ПМК (98,53% всех клапанных пролапсов), который в 47,76% (n=96) случаев сочетался с наличием АХЛЖ (аномальные хорды левого желудочка), в 35,32% (n=71) случаев — с миксоматозной дегенерацией клапана 1–2 степени (ст.). В абсолютном большинстве случаев регистрировался ПМК 1 ст. (n=181; 90,05%), значительно реже — ПМК 2 ст. (n=20; 9,95%). При всех вариантах клапанной регургитации — митральная, трикуспидальная, аортальная, ее выраженность не превышала 2 ст. (таблица 2).

Субъективный статус пациентов с клапанным синдромом ДСТ характеризовался обилием жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы — кардиалгии, неопределенный дискомфорт в области сердца, сердцебиение, перебои в работе сердца и др., и общего характера — общая слабость/утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок, головная боль, несистемное головокружение, при невысоком уровне информативности (0,52–0,80), значимый диагностический порог не был достигнут: суммарный диагностический коэффициент <+13.

В большинстве случаев (n=202; 71,89%) пациенты с клапанным синдромом имели сердечные аритмии, в 63,35% (n=178) были выявлены сосудистые проявления ДСТ. Не были отмечены гендерные различия между пациентами с клапанными проявлениями и без таковых — мужской пол: n=166; 59,07% и n=164; 61,19%, в соответствующих груп-

пах; (χ^2 0,18; p=0,675). Наличие клапанного синдрома значимо не влияло на формирование ортостатических реакций у пациентов (n=47; 16,73%); (χ^2 2,641; p=0,104). В то же время, среди пациентов с клапанным синдромом при физической нагрузке (велоэргометрия) достоверно чаще, чем у лиц без клапанных признаков, регистрировалась низкая толерантность: 79/28,11% и 46/17,16%, соответственно (χ^2 8,74; p=0,003). Наличие клапанного синдрома повышало шанс снижения толерантности к физической нагрузке и/или развития дистонических реакций на физическую нагрузку в 2 раза (χ^2 8,741; p=0,004); OR 1,89 (95%ДИ 1,23–2,91); Se 0,63 (95%ДИ 0,55–0,71); Sp 0,52 (95%ДИ 0,50–0,55). Клапанный синдром оказался значимым фактором развития диастолической дисфункции — (χ^2 110,406; p=0,001); OR 10,06 (95%ДИ 6,13–16,56); Se 0,77 (95%ДИ 0,69–0,83); Sp 0,75 (95%ДИ 0,73–0,77) с достаточно высокой силой влияния на формирование разнообразия результирующего признака — 25,7% (F=140,486, p=0,000; df1=1; df2=547; η^2 =0,257). Предикторами формирования клапанного синдрома были общая степень выраженности ДСТ: признак «вовлеченность \geq 3 систем» (F=25,777, p=0,000; η^2 =0,045); «ДК \geq 23» (F=27,091, p=0,000; η^2 =0,047).

В общей группе пациентов с ДСТ у 156 (28,42%) пациентов было зафиксировано 217 клинически значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений (НССП) ДСТ при средней длительности наблюдения 7,49 \pm 3,44 лет, 95%ДИ 7,21–7,79. Средний возраст в группе на контрольном визите — 31,01 \pm 8,58 лет, 95%ДИ 30,29–31,73. Наиболее частыми НССП были расширение/аневризма грудной аорты (27,19%), симптомная сосудистая патология головного мозга — артериовенозные мальформации, интракраниальные артериальные аневризмы (26,73%), клинически значимые нарушения ритма (23,04%). Прогрессирование клапанного синдрома: увеличение степени ПМК и недостаточности МК, отрыв хорд спонтанный, наблюдалось в 2,85% (8/281) наблюдений, средний возраст определения прогрессирования — 27,13 \pm 3,94 лет, 95%ДИ 23,7–27,3. Оценка проявлений ДСТ показала, что среди пациентов с неблагоприятным течением клапанного синдрома ДСТ в сравнении с прочими пациентами, имеющими клапанные признаки, чаще определяют сочетанную патологию клапанов — 4/50,00% и 14/4,98%, соответственно (χ^2 19,155; df =1; p=0,001), пролапс обеих створок МК — 2/25,00% и 4/1,47%, соответственно (χ^2 10,878; df=1; p=0,002), миксоматозная дегенерация клапана — 6/75,00%

и 59/21,61%, соответственно (χ^2 9,637; df =1; p =0,003), арахнодактилия — 2/25,00% и 4/1,47%, соответственно (χ^2 10,880; df =1; p =0,001). Риск неблагоприятного течения клапанного синдрома повышался при наличии сочетанной клапанной патологии в виде пролапсов в 10 раз — RR 9,97 (95%ДИ 1,88–70,85); Se 0,75 (95%ДИ 0,36–0,96); Sp 0,78 (95%ДИ 0,77–0,79), миксоматозной дегенерации МК в 15 раз — RR 14,61 (95%ДИ 3,22–65,24); Se 0,50 (95%ДИ 0,18–0,82); Sp 0,95 (95%ДИ 0,94–0,96), пролабирования обеих створок МК в 15 раз — RR 15,28 (95%ДИ 2,22–54,75); Se 0,25 (95%ДИ 0,05–0,54); Sp 0,98 (95%ДИ 0,98–0,99), а также была отмечена значимость фактора «арахнодактилия» — RR 33,81 (95%ДИ 4,45–179,25); Se 0,33 (95%ДИ 0,06–0,72); Sp 0,99 (95%ДИ 0,98–0,99). Для уточнения эффекта рассмотренных выше факторов (достоверность и сила влияния) была выполнена процедура однофакторного дисперсионного анализа для качественных (бинарных) признаков. Наибольшее влияние на развитие прогрессирования клапанного синдрома оказывал фактор «сочетанная патология клапанов» — 11,30% (F =61,988, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,113); далее фактор «пролапс обеих створок» — 8,50% (F =46,396, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,085); «арахнодактилия» — 8,5% (F =46,396, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,085); «миксоматозная дегенерация клапана» — 5,9% (F =32,767, p =0,000; df_1 =1; df_2 =547; η^2 =0,059). Выбранная совокупность независимых факторов оказывала суммарное влияние на формирование разнообразия результативного признака «прогрессирование клапанного синдрома» в пределах 34,2%. Такие составляющие клапанного синдрома, как миксоматозная дегенерация клапанов сердца, сочетанные клапанные проявления ДСТ оказались значимыми предикторами развития клинически значимых нарушений ритма сердца: риск возникновения аритмий повышался при наличии миксоматозной дегенерации клапанов сердца в 2 раза — χ^2 6,619; p =0,011; RR 2,15; 95%ДИ 1,18–3,82; сочетанных клапанных проявлениях ДСТ в 3 раза — χ^2 5,679; p =0,018; RR 3,28; 95%ДИ 1,20–6,85.

Обсуждение

Изучению кардиоваскулярных морфофункциональных проявлений системного дисморфогенеза соединительной ткани всегда уделялось первостепенное внимание, вследствие очевидной значимости в формировании прогноза жизни и здоровья пациента. Клапанный синдром является одним из наи-

более частых проявлений ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы [11–15]. В многочисленных работах описаны распространенность, клинико-инструментальные признаки, ультраструктурная и иммуногистохимическая характеристики патологии клапанного аппарата как при синдромной форме ДСТ, так и при недифференцированной ДСТ [11, 12, 14, 16–18]. Факторы, определяющие развитие ДСТ сердца в виде клапанных поражений остаются не уточненными. Развитие ПМК, по некоторым данным, ассоциировано с дефицитом магния [19, 20]. По результатам представленного наблюдения выявленная предикторная роль в формировании клапанного синдрома ВДСТ — «вовлеченность ≥ 3 систем» и «диагностический коэффициент ДСТ ≥ 23 », скорее является подтверждением известной характеристики ДСТ, а именно, системности и типологической общности соединительнотканного дисморфогенеза. Результаты данного наблюдения подтвердили имеющиеся представления о неспецифичности жалоб, предъявляемых пациентами с ДСТ: субъективные проявления клапанного синдрома обладают низкой информативностью. В итоге, с одной стороны, можно судить о проблеме своеобразной гипердиагностики на этапе сбора и оценки жалоб, что на фоне особенностей актуального психологического состояния — повышенная тревожность, сниженная самооценка пациентов, «погружает» их в болезнь, с другой стороны, «списание» жалоб пациентов молодого возраста на проявления вегетативной дисфункции и переутомления является причиной несвоевременных лечебно-профилактических мероприятий и развития негативных, связанных с диспластическими состояниями или ассоциированной патологией, последствий для здоровья и, в исключительных случаях, жизни. Клиническое значение клапанных проявлений ДСТ определяется их включенностью в формирование диастолической дисфункции левого желудочка, дезадаптивных реакций на физическую нагрузку и прогрессированием в незначительном проценте наблюдений. Вклад клапанного синдрома в формирование диастолической дисфункции может определяться изменениями внутрипредсердного давления и объема трансмитрального потока, что ведет к изменениям фазы раннего диастолического наполнения; наличие АХЛЖ может нарушать синхронность сокращения и релаксацию левого желудочка, увеличивать объем митральной регургитации и усугублять ее последствия [21, 22]. В контексте прогнозирования те-

чения клапанного синдрома ДСТ наибольшее количество работ посвящено исследованию естественного течения ПМК, показавшему определяющую патогенетическую роль фактор некроза опухоли β (ФНО β)-индуцированноматриксного ремоделирования, фиброза и окислительного стресса [23–26], что определяет перспективы компонентов ФНО β -сигнального пути в качестве предикторов формирования и прогрессирования миксоматозной дегенерации клапана. Тем не менее, по мнению ряда авторов, в оценке прогноза прогрессирования ПМК клинические признаки более информативны [17, 27]. По представленным данным предикторами прогрессирующего течения диспластикозависимых клапанных поражений является дисморфогенетический признак — арахнодактилия, а также немодифицируемые факторы, описывающие морфофункциональное состояние клапанного аппарата, — миксоматозная дегенерация ПМК, пролабирование обеих створок, сочетание с пролапсами других клапанов сердца.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что в группе пациентов молодого возраста с недифференцированной ДСТ клапанный синдром выявляется в 51 % случаев, объективно проявляется пролапсами клапанов сердца: 72,60 %, с преобладанием ПМК 1–2 ст., с функциональной недостаточностью 1 или 2 ст. или без таковой, миксоматозной дегенерации клапанов (37,72 %) изолированной или в сочетании с пролапсом; часто сочетается с врожденными аномалиями подклапанных структур (50,89 %); аритмическим (71,89 %) и сосудистым (63,35 %) синдромами ДСТ. Клапанный синдром характеризуется многообразием и неспецифичностью жалоб, ассоциируется с большей степенью выраженности ДСТ, оказывает закономерное влияние на формирование диастолической дисфункции левого желудочка, низкой толерантности к физической нагрузке и дистонических реакций на физическую нагрузку. Предикторами прогрессирующего течения клапанного синдрома являются сочетанная патология клапанов, ПМК обеих створок, миксоматозная дегенерация МК, арахнодактилия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Shilova MA, Konev VP, Tsaregorodtsev AG. Vascular pathology in patients with connective tissue dysplasia in the aspect of sudden death. *Kazan med J.* 2007; 88 (5): 33–5. Russian (Шилова М.А., Конев В.П., Царегородцев А.Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. *Казан мед ж.* 2007; 88 (5): 33–5).
- Yakovlev VM, Karpov RS, Belan YuB. Heart rhythm and conduction disturbances in the heart connective tissue dysplasia. Omsk: Agentstvo kurer; 2001. — 160p. Russian (Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Агентство курьер; 2001. — 160с).
- Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ. *Cardiology* 3rd ed. MOSBY Elsevier; 2010. — 1878p.
- Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35 (6): 931–40.
- Vanakker OM, Hemelsoet D, De Paepe A. Hereditary Connective Tissue Diseases in Young Adult Stroke: A Comprehensive Synthesis [Electronic resource. *Stroke Res Treat.* 2011. — Access mode: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/712903>
- MakKonki E. *Human Genom.* Moskva: Tehnosfera; 2008. — 288p. Russian (МакКонки Э. Геном человека. Москва: Техносфера; 2008. — 288 стр).
- Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia: a guide for doctors. Sankt-Peterburg: Elbi-SPb, 2009. Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Элби-СПб; 2009. — 704 стр).
- Nechaeva GI, Konev VP, Viktorova IA, et al. Methodology for Supervision of patients with connective tissue dysplasia family physician in terms of prevention of early and sudden death. *Rossijkie medicinskie vesti.* 2004;3:25–32. Russian (Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторова И.А. и др. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Российские медицинские вести.* 2004;3:25–32).
- Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendation (I revision). *Russ cardiol J.* 2013; 1 (99), suppl. 1: 1–32. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). *Росс кардиол ж.* 2013; 1 (99), прил. 1: 1–32).
- Gubler EV, Genkin AA. Application of nonparametric statistics in biomedical research. Leningrad: Meditsina; 1973. — 141 p. Russian (Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина; 1973. — 141 стр).
- Klemenov AV. Primary mitral valve prolapse. ed. 3rd, revised. N. Novgorod; 2006. — 72 p. Russian (Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. изд. 3-е, перераб. и доп. Н. Новгород; 2006. — 72 стр).

12. Martynov AI, Stepura OB, Ostroumova OD, et al. Mitral valve prolapse. Part I. The phenotypic characteristics and clinical manifestations. *Kardiologiya*. 1998;1:72–80. Russian (Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Проллапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления. *Кардиология*. 1998; 1:72–80).
13. Yakovlev VM, Nechaeva GI, Bakulina EG. Fundamentals of clinical diagnosis of connective tissue dysplasia: a guide for practitioners. Stavropol: AGRUS; 2011. — 408 p. Russian (Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Бакулина Е.Г. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани: руководство для практического врача. Ставрополь: АГРУС; 2011. — 408 стр).
14. Yakovlev VM, Karpov RS, Shvetsova EV. Connective tissue dysplasia of the mitral valve. Tomsk: Publishing House of the Siberian Publishing House, 2014. Russian (Яковлев В.М., Карпов Р.С., Швецова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Изд-во Сибирский издательский дом; 2004. — 160 стр.).
15. Shabalina N. Mitral valve prolapse as display heart connective tissue dysplasia. Clinical and hemodynamic aspects. *Eur J Int Med*. 2013; 24 (Suppl. 1.): e17–8.
16. Zemtsovskiy EV. Dysplastic syndromes and phenotypes. dysplastic heart. St-Petersburg, 2007. Russian (Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. Санкт-Петербург; 2007. — 80 стр.).
17. Storozhakov GI, Vereschagina NV, Malyisheva NV. Risk stratification and selection of clinical management of patients with mitral valve prolapse. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2001;6:287–90. Russian (Сторожаков Г.И., Верещагина Н.В., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Сердечная недостаточность*. 2001;6:287–90).
18. Sho E, Sho E, Sho M, et al. Arterial enlargement in response to high flow requires early expression of matrix metalloproteinases to degrade extracellular matrix. *Exp Mol Pathol*. 2002; 73:142–53.
19. Kalacheva AG, Gromova OA, Kerimkulova NV, et al. Violations of the formation of connective tissue in children as a result of magnesium deficiency. *Lechaschiy vrach*. 2012;3:59–63. Russian (Калачева А.Г., Громова О.А., Керимкулова Н.В. и др. Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния. *Лечащий врач*. 2012;3:59–63).
20. Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J. Clinical symptoms of mitral valve prolapse of related to hypomagnesemia and attenuated by maghesium supplementation. *Am J Cardiol*. 1997; 76:768–72.
21. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. Fifth Ed Elsevier, 2013. 552 p.
22. Silbiger JJ. Left Ventricular False Tendons: Anatomic, Echocardiographic, and Pathophysiologic Insights. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26:582–8.
23. Aupperle H, März I, Thielebein J, Schoon H-A. Expression of transforming growth factor-beta1, -beta2 and -beta3 in normal and diseased canine mitral valves. *J Comp Pathol*. 2008;139:97–107.
24. Hulin A, Deroanne CF, Lambert CA, et al. Metallothionein-dependent up-regulation of TGF-β2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve. *Cardiovascular Research*. 2012; 93:480–9.
25. Geirsson A, Singh M, Ali R, Abbas H, et al. Modulation of transforming growth factor-beta signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*. 2012; 126: S189–97.
26. Hagler MA, Hadley TM, Zhang H, et al. TGF-β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves. *Cardiovascular Research*. 2013;99:175–84.
27. Kühne K, Keyser B, Groene EF, et al. FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression. *Internat J Cardiol*. 2013;168 (2): 953–9.