

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Журавлёва Л.В., Романенко А.Р.

Харьковский национальный медицинский университет

Наследственные заболевания соединительной ткани (НЗСТ) - это заболевания, развивающиеся вследствие мутации различных генов и поражающие многие системы органов. Однако сильнее остальных 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]

Табл.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.

Табл.2 Частота встречаемости поражения различных систем и органов [16]

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	-		+	-	++	++

А – 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 вследствие 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.

Табл.3 Пересмотренные критерии Гента, 2010 год [19]

Диагноз синдром Марфана может быть выставлен^а:

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:

<i>Признак</i>	<i>Баллы</i>
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

^а – 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 (рис.1) – дистальные фаланги первого и пятого пальцев полностью перекрываются при попытке обхватить запястье противоположной руки, симптом большого пальца (рис.2) – дистальная фаланга большого пальца полностью выходит за локтевой край ладони при сгибании поперек ладони. Тяжелый сколиоз – отклонение больше 20° , уменьшение разгибания локтя - $<170^\circ$, плоскостопие и протрузия вертлужной впадины. Менее частыми проявлениями являются готическое (арковидное) небо, неправильный прикус и различные лицевые признаки (долихоцефалия, энофтальм, уклон глазной щели вниз, недоразвитие скуловой кости, ретрогнатия).

Рис.1 Симптом запястья [26]



Рис.2 Симптом большого пальца [26]



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)

Табл.4 Частота поражения отделов сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана [12, 15, 21]

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. Вероятно, причинами формирования аневризм является нарушение синтеза фибриллина, что приводит к недостаточности микрофибрилл, и нарушение регуляции трансформирующего фактора роста бета ($TGF-\beta$), 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]

Табл.5 Рекомендации к проведению хирургического вмешательства при синдроме Марфана

Американские рекомендации (ACCF/АНА/ААТС 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 *TGFβR1/TGFβR2* ведут к увеличению активности TGF-β в кровеносных сосудах, что ведет к избыточной продукции коллагена, потере эластина и неправильному расположению эластических волокон. Достоверно оценить 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, характеризующихся нарушениями в структуре коллагена и полиорганными нарушениями. Известно большое количество вариантов данного заболевания, однако, в 1997 году была принята упрощенная классификация, включающая в себя шесть основных типов – классический, гипермобильный, артрохалазия, сосудистый, кифосколиотический, дерматоспараксис. Остальные варианты были исключены вследствие их редкой встречаемости и/или неполного клинического и генетического описания. Сосудистый тип – это аутосомно-доминантное заболевание, которое развивается при мутации в гене COL3A1, ответственном за синтез коллагена 3, что ведет к его недостатку в таких органах как артерии, кишечник, легкие и матка [24]. Клиническое течение и прогноз сосудистого типа считаются наиболее неблагоприятными среди всех типов синдрома Элерса-Данлоса.

Частота встречаемости сосудистого типа по различным источникам составляет от 1:5000 до 1:25000 и не зависит от пола и расовой принадлежности [5]. Можно предположить, что такая вариабельность частоты встречаемости в различных источниках объясняется не истинной разницей в распространенности заболевания, а осведомленностью и нацеленностью врачей на данный диагноз. Соотношение спорадических и семейных случаев при данном типе составляет 1:1.

Клиническая картина была впервые описана в 1892 году российским терапевтом Б.А. Черногубовым, а позже описана дерматологами Е. Ehlers (1901 год) и Н.А. Danlos (1908 год). Наиболее характерные проявления - это тонкая, полупрозрачная кожа, склонность к кровотечениям, спонтанные разрывы артерий, кишечника, беременной матки, легких, пневмо- и гемоторакс, нарушенное заживление ран [28]. Другими сосудистыми нарушениями являются варикозное расширение вен, множественные артериальные аневризмы преимущественно в артериях среднего калибра (селезеночная, почечные, печеночные, артерии конечностей), тромбоэмболический синдром (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда и другое). Сердечно-сосудистая система при данном заболевании поражается в 77% случаев. Критерии диагностики сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса представлены в таблице 6 [23].

Табл.6 Диагностические критерии Сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса [23]

Большие критерии (2 или более соответствуют высокой вероятности диагноза):

- Разрыв артерии, кишечника или матки
- Обширные кровоподтеки
- Тонкая, полупрозрачная кожа
- Характерные лицевые признаки

Малые критерии:

- Акрогерия
- Гипермобильность малых суставов (межфаланговые суставы)
- Разрывы связок или мышц
- Косолапость
- Раннее проявление варикозно расширенных вен
- Артериовенозные мальформации
- Каротидно-кавернозное соустье
- Пневмоторакс или гемоторакс
- Семейный анамнез внезапной смерти

Для окончательной верификации диагноза необходимо генетическое исследование. При характерной клинической картине мутация в гене COL3A1 обнаруживается в 98-99% случаев.

Лечение сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса заключается в достижении контролируемой гипотензии (САД=100-110 мм рт. ст.), избегании травм, и в частности операций. Недавние исследования Ong K.T. с соавт. показали, что применение бета-адреноблокатора целипролола достоверно снижает риск артериальных осложнений у таких больных, что авторы связывают со стимуляцией целипрололом трансформирующего фактора роста

бета [22]. Также известно, что применение десмопрессина ацетата уменьшает время кровотечения у пациентов с синдромом Элерса-Данлоса [27]. Несмотря на единичные сообщения об успешном эндоваскулярном лечении аневризм у этой категории пациентов, хирургическое лечение аневризм и проведение других плановых операций противопоказано из-за высокой периоперационной летальности. Неотложные операции, избежать которые не представляется возможным (разрыв аорты или мозговых артерий, каловый перитонит вследствие разрыва кишечника) необходимо выполнять с особой осторожностью [31].

Прогноз заболевания. Средний возраст при первом артериальном или кишечном осложнении составляет 23 года. У 25% больных такие осложнения происходят в возрасте до 20 лет, а к возрасту 40 лет они происходят у 80% больных [5]. Средняя продолжительность жизни пациентов с данным диагнозом составляет 48 лет [23].

Выводы

Сердечно-сосудистая система является одной из наиболее часто поражаемых систем органов при наследственных заболеваниях соединительной ткани. И именно степень морфологических нарушений в сосудах и сердце в наибольшей степени определяет тактику ведения больных и их прогноз. Знание и нацеленность на диагностику – оценка наличия критериев диагностики у всех пациентов с клапанными поражениями сердца и артериальными аневризмами неясной этиологии – относительно распространенных синдромов, таких как синдром Марфана, Лойса-Дитца, Элерса-Данлоса, врачами кардиологами, ревматологами, терапевтами и семейными врачами позволит повысить качество и продолжительность жизни у данной категории пациентов.

Перспективность дальнейших исследований в данной области обоснована необходимостью определения диагностических критериев синдрома Лойса-Дитца, разработки и усовершенствования патогенетической терапии описанных синдромов (лозартан, целипролол и др.) и увеличения доказательной базы медикаментозной терапии.

Резюме

Ураження серцево-судинної системи при спадкових захворюваннях сполучної тканини

Журавльова Л.В., Романенко О.Р.

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 аневризм 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

Summary

Involvement of cardiovascular system in hereditary disorders of connective tissue

Zhuravlyova L., Romanenko O.

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

Питання для самоконтролю вхідного рівня знань

1. До якої групи генетичних захворювань найчастіше належать спадкові захворювання сполучної тканини:

- А) Хромосомні хвороби
- Б) Моногенні хвороби
- В) Мітохондріальні хвороби
- Г) Мультифакторіальні хвороби

2. Інструментальним дослідженням вибору для діагностики клапанних уражень серця є:

- А) ЕКГ
- Б) Рентгенограма органів грудної клітки
- В) Комп'ютерна томографія
- Г) Ехокардіографія

3. Інструментальним дослідженням вибору для діагностики аневризми черевного відділу аорти є:

- А) Рентгенограма органів черевної порожнини
- Б) Ультразвукове дослідження
- В) ФГДС
- Г) Комп'ютерна томографія

4. Інструментальним дослідженням вибору для діагностики аневризми грудного відділу аорти є:

- А) Комп'ютерна ангіографія
- Б) Ультразвукове дослідження

В) Рентгенограма органів грудної клітки

Г) ЕКГ

5. Інструментальним дослідженням вибору для діагностики розшарування аневризми аорти є:

А) Інвазивна аортографія

Б) Комп'ютерна ангіографія

В) Ультразвукове дослідження

Г) ЕКГ

6. Основним клінічним симптомом розшарування аневризми аорти є:

А) Задишка

Б) Підвищення температури тіла

В) Різкий біль в міжлопаточній ділянці

Г) Все вище наведене

7. Які клінічні особливості пацієнта повинні навести на думку про наявність у нього спадкового захворювання сполучної тканини:

А) Гіпермобільність суглобів

Б) Шуми в серці

В) Гіпереластичність шкіри

Г) Все вище наведене

8. Яке із нижче наведених захворювань належить до спадкових захворювань сполучної тканини:

А) Хвороба Бехтерева

Б) Синдром Марфана

В) Синдром Гудпасчера

Г) Системна склеродермія

9. Яку патологію можна запідозрити у пацієнта з АТ 150/35, ЧСС 85 уд/хвил, діастолічним шумом з епіцентром на аортальному клапані, який проводиться в точку Боткіна-Ерба, і розширенням лівої межі серця до середньої підпахвової лінії?

А) Аортальна недостатність

Б) Мітральний стеноз

В) Аортальний стеноз

Г) Міокардит

10. Основним клінічним симптомом аневризми черевного відділу аорти є:

А) Біль в епігастрії

Б) Порушення сечовипускання

В) Головні болі

Г) Відчуття пульсації в епігастрії

11. Консультація яких спеціалістів необхідна пацієнтам із спадковими захворюваннями сполучної тканини:

А) Кардіолога

Б) Офтальмолога

В) Ревматолога

Г) Всіх перелічених

12. Де перевіряється розтяжність шкіри:

- А) На поверхні ліктьових суглобів, що розгинається
- Б) В навколопупочній ділянці
- В) Над великими грудними м'язами
- Г) На передній поверхні стегна

13. Який аускультативний симптом визначається у пацієнтів з пролапсом мітрального клапана:

- А) Систоло-діастолічний шум
- Б) Ритм галопу
- В) Систолічне клацання
- Г) Шум на сонних артеріях

14. Лікувальна тактика при аневризмі аорти, яка розшаровується:

- А) Очікувальна тактика
- Б) Контрольована гіпотензія та/або хірургічне втручання
- В) Антикоагулянтна терапія
- Г) Ургентна інвазивна аортографія

15. Основним клінічним симптомом аневризми церебральних артерій є:

- А) Вогнищева неврологічна симптоматика
- Б) Судоми
- В) Симптоматика відсутня
- Г) набряк мозку

Правильні відповіді до тестів вхідного контролю знань:

1-Б; 2-Г; 3-Б; 4-А; 5-Б; 6-В; 7-Г; 8-Б; 9-А; 10-Г; 11-Г; 12-А; 13-В; 14-Б; 15-В

Питання для заключного самоконтролю рівня знань

1. Патогенетично обґрунтованим препаратом для лікування синдрому Марфана і Лойса-Дитца є:

- А) Магnezії сульфат
- Б) Дротаверин
- В) Лозартан
- Г) Аспірин

2. Патогномонічним симптомом синдрому Марфана є:

- А) Підвивих кришталика
- Б) Викривлення носової перетинки
- В) Зниження фракції викиду лівого шлуночка
- Г) Пролапс мітрального клапана

3. Тип спадкування синдрому Марфана:

- А) Зчеплений з Х-хромосомою
- Б) Аутомно-рецесивний
- В) Аутомно-домінантний
- Г) Не з'ясований

4. Ген, відповідальний за виникнення синдрому Марфана, кодує синтез білка:

- А) Колагену-3

- Б) Еластину
- В) Гемоглобіну
- Г) Фібріліну-1

5. Який діаметр аневризми аорти є абсолютним показанням до хірургічного лікування при синдромі Марфана:

- А) >4 см
- Б) >5 см
- В) >3 см
- Г) >6 см

6. Основна тріада проявів синдрому Лойса-Дитца:

- А) Спонтанний пневмоторакс, аортальна аневризма, підвивих кришталика
- Б) Ламкість судин, спонтанний розрив кишечника, погане загоєння ран
- В) Аортальна аневризма, гіпертелоризм, розщеплення піднебіння/язичка
- Г) Кашель з кров'ю, нефрітичний синдром, мітральна недостатність

7. Що таке гіпертелоризм:

- А) Широке розташування очей
- Б) Вузьке розташування очей
- В) Раннє зрощення швів черепа
- Г) Високе піднебіння

8. Ген, який відповідає за виникнення синдрому Лойса-Дитца, кодує синтез рецепторів:

- А) Фактору некрозу пухлини-альфа
- Б) Ендотеліального судинного фактору роста
- В) Тромбоцитарного фактору роста
- Г) Трансформуючого фактору роста-бета

9. Відмінність синдрому Лойса-Дитца від синдрому Марфана:

- А) Аневризми не тільки в аорті, але і в середніх та дрібних артеріях
- Б) Раннє розшарування аневризм
- В) Відсутність підвивиху кришталика
- Г) Все вище наведене

10. Який діаметр аневризми аорти є абсолютним показанням до хірургічного лікування при синдромі Лойса-Дитца:

- А) Операція протипоказана
- Б) >4 см
- В) >3 см
- Г) >6 см

11. Ген, який відповідає за виникнення синдрому Елерса-Данлоса судинного типу, кодує синтез білка:

- А) Фібріліну-1
- Б) Колагену-3
- В) Еластину
- Г) Гама-глобуліну

12. Органами-мішенями синдрому Елерса-Данлоса є:

- А) Очі, серце, нирки
- Б) Яєчники, тестикули, передміхурова залоза

- В) Артерії, кишечник, легені, матка
- Г) Печінка, жовчний міхур, селезінка

13. Патогенетично обгрунтованим препаратом при лікуванні синдрому Елерса-Данлоса є:

- А) Целіпролол
- Б) Актовегін
- В) Натрію нітропрусид
- Г) Еналаприл

14. При геморагічному синдромі та в періопераційний період при синдромі Елерса-Данлоса рекомендується застосування:

- А) Вікасолу
- Б) Цефтриаксону
- В) Десмопресину ацетата
- Г) Метопрололу

15. Який діаметр аневризми аорти є абсолютним показанням до планового хірургічного лікування при синдромі Елерса-Данлоса судинного типу:

- А) >3 см
- Б) >4 см
- В) >5 см
- Г) Операція протипоказана

Правильні відповіді до тестів заключного контролю знань:

1-В; 2-А; 3-В; 4-Г; 5-Б; 6-В; 7-А; 8-Г; 9-Г; 10-Б; 11-Б; 12-В; 13-А; 14-В; 15-

Г

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. 1725-39
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)