Тимофеев Е. В.¹, Малев Э. Г.², Земцовский Э. В.¹

¹ – ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,

² – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЖ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

Ключевые слова: марфаноидная внешность, костные признаки дизэмбриогенеза, систолическая дисфункция ЛЖ, деформация миокарда, расширение аорты

Ссылка для цитирования: Тимофеев Е. В., Малев Э. Г., Земцовский Э. В.

Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Кардиология. 2018;58 (S4):29–36

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Согласно Российским рекомендациям по диагностике наследственных нарушений соединительной ткани (2013), выделяют ряд наследственных синдромов и диспластических фенотипов, наиболее распространенным из которых является марфаноидная внешность (МВ). МВ диагностируется при наличии не менее 4 костных признаков, среди которых наиболее значимыми являются арахнодактилия, долихостеномелия, высокое арковидное нёбо, килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки. Известно, что у лиц с синдромом Марфана даже в молодом возрасте выявляются признаки систолической дисфункции ЛЖ. У лиц с МВ систолическая функция ЛЖ ранее не оценивалась. **Цель.** Оценить морфологию сердца и систолическую функцию ЛЖ у практически здоровых лиц молодого возраста с МВ. **Материалы и методы.** Обследовано 137 лиц молодого возраста (средний возраст – 21,3±1,5 лет), 58 юношей и 79 девушек. Всем выполнено фенотипическое и трансторакальное ЭхоКГ (Vivid 7 Dimension, GE) обследования. У 24 пациентов с МВ и 42 человек без признаков МВ (контроль) оценена радиальная и циркулярная деформации ЛЖ с использованием тканевого датчика и последующей оценкой на рабочей станции EchoPAC»08 (GE). **Результаты.** У лиц с МВ по сравнению с контролем выявлен достоверно больший диаметр корня аорты и относительно большая толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. При оценке локальной сократимости миокарда ЛЖ показано снижение систолической циркулярной деформации большинства сегментов на срединном и верхушечном уровнях и систолической радиальной деформации на базальном уровне ЛЖ. Снижение деформации сочеталось со снижением ее скорости в этих же сегментах. **Заключение.** Для лиц молодого возраста с МВ при отсутствии «больших» признаков синдрома Марфана (расширение аорты и эктопии хрусталика) характерно развитие систолической дисфункции ЛЖ.

Timofeev E. V.¹, Malev E. G.², Zemtsovsky E. V.¹

¹ – St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya 2, St. Petersburg 194100

² – Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION IN YOUNG SUBJECTS WITH MARFANOID HABITUS

KEYWORDS: MARFANOID HABITUS, BONE SIGNS, SYSTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE, MYOCARDIAL DEFORMATION, AORTIC DILATATION

For citation: Timofeev E. V., Malev E. G., Zemtsovsky E. V.

Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus. Kardiologiya. 2018;58 (S4):29–36

SUMMARY

Background. In Marfan syndrome early impairment of left ventricular systolic function has been reported. Our aim was to evaluate the left ventricular systolic function in young adults with Marfanoid habitus (MH) (includes arachnodactylia, dolichostenomelia, high palate, deformations of the thorax). **Methods:** We studied 137 young subjects (mean age 21.3±1.5) – 58 male, 79 female. Transthoracic echocardiography (Vivid 7 Dimension, GE) was performed in 24 asymptomatic MH with excluded Marfan syndrome and 42 healthy control subjects. Radial and circumferential systolic strain and strain rate were determined using speckle tracking (EchoPAC»08, GE). **Results:** Ascending aorta diameters were larger in subjects with MH. LV mass index did not differ significantly between groups, but interventricular septum and posterior wall thickness were greater in MH group. Local LV radial and circumferential systolic deformation indices were significant decreased in MH group. **Conclusions:** Young adults with MH in the absence of major findings of Marfan syndrome (ascending aortic aneurysm and ectopia lentis) have decreased LV systolic function.

Вопросы классификации и диагностики наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) до сих пор остаются недостаточно разработанными. Согласно национальным рекомендациям [1, 2], все ННСТ следует разделять на классифицированные и неклассифицированные.

К классифицированным ННСТ относят достаточно редко встречающиеся заболевания, диагностика которых опирается на согласованные международные критерии – Гентские критерии для синдрома Марфана [3, 4], Вильфраншские – для синдрома Элерса-Данло [5, 6],

Брайтонские – для синдрома гипермобильности суставов, пересмотренные Бейтоном [7, 8]. Диагностика этих ННСТ разработана с учетом генетических данных. Так, в качестве генетической основы синдрома Марфана и родственных ему ННСТ, характеризующихся признаками вовлечения костной системы, называют мутации гена фибриллина-1 (FBN-1) [9]. С дефектами FBN-1 ассоциированы и сами костные признаки синдрома Марфана. Среди неклассифицированных ННСТ (в России чаще называемых дисплазиями соединительной ткани) комитет экспертов РКО предлагает выделять наследственные синдромы, в первую очередь – синдром пролапса митрального клапана (ПМК), и ряд диспластических фенотипов – марфаноидную внешность (МВ), марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, доброкачественную гипермобильность суставов. Наиболее распространенным и относительно изученным является фенотип МВ [10].

Диагностика МВ основана на выявлении тех же костных признаков, что и при синдроме Марфана – килевидной и воронкообразной деформации грудной клетки, сколиотической деформации позвоночника, высокого арковидного нёба и других лицевых дизморфий, плоскостопия, арахнодактилии, долихостеномелии [11]. Для диагностики МВ используется алгоритм, изложенный в Российских рекомендациях [1, 2], согласно которому достаточно выявления любых 4 костных признаков, среди которых обязательно сочетание арахнодактилии и долихостеномелии. Ранее сообщалось о частом выявлении у лиц с МВ, оцененной согласно рекомендациям РКО, вегетативной дисфункции [12]. Однако рекомендованный подход к выявлению МВ [1, 2] не учитывает ни специфичность отдельных признаков, ни гендерные различия. Между тем было показано, что большинство костных признаков существенно чаще выявляются у лиц мужского пола, что требует коррекции алгоритма диагностики с учетом пола обследуемого. Кроме того, неодинаковой оказалась и специфичность отдельных признаков – установлено, что с дефектами соединительной ткани тесно связаны, кроме арахнодактилии и долихостеномелии, такие признаки, как деформация грудной клетки и арковидное нёбо. Это позволило нам скорректировать подходы к выявлению МВ – этот диспластический фенотип мы предлагаем диагностировать при выявлении 4 костных признаков, среди которых обязательно сочетание арахнодактилии и долихостеномелии и, кроме того, при наличии не менее 2 для мужчин и не менее 1 для женщин высокоспецифичного признака – деформации грудной клетки или арковидного нёба. При таком подходе МВ как диспластический фенотип выявляется у 16% юношей и 9% девушек [13]. Морфологические особенности сердца и состояние локальной сократительной функции ЛЖ у лиц с МВ ранее не оценивались.

В то же время морфофункциональные характеристики сердца при других ННСТ, относящихся к группе фибриллопатий, изучены достаточно хорошо. Так, многими исследователями признаются значимые изменения структуры сердца у лиц с синдромом Марфана и первичным ПМК, приводящие к снижению систолической функции ЛЖ у таких пациентов [14–19]. Указывается также, что определение ФВ не является надежным маркером кардиомиопатии при этих ННСТ, так как длительное время этот показатель остается сохранным [14, 19]. Более информативным оказалось использование оценки деформации миокарда с помощью методики speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных «крапинок» в толще миокарда). Это дает представление о региональной сократительной функции миокарда ЛЖ. Деформация миокарда в систолу, обусловленная сокращением саркомеров, приводит к уменьшению объема полости ЛЖ и состоит из 3 составляющих: продольного укорочения, циркулярного укорочения и радиального утолщения в систолу и выражается в процентах от исходного размера анализируемого участка миокарда [20]. Скорость деформации (strain rate) является производным от деформации показателем и определяется как время, в течение которого происходит деформация миокарда и выражается в c^{-1} . Известно, что уже в молодом возрасте для пациентов с синдромом Марфана характерно развитие кардиомиопатии, проявляющейся снижением скорости и величины продольной систолической деформации нижней, передней и боковой стенок ЛЖ на всех уровнях – базальном, срединном и верхушечном и уменьшение систолической радиальной деформации (РД) и ее скорости во всех оцениваемых сегментах [21]. Следует отметить также, что, несмотря на то, что ФВ у пациентов с синдромом Марфана оказалась существенно ниже по сравнению с контрольной группой, она все же не выходила за пределы нормы [21]. Выявленные изменения систолической деформации ЛЖ сочетаются с относительно большей толщиной миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) при сравнительно одинаковой толщине задней стенки (ЗС) ЛЖ. Аналогичные изменения систолической деформации ЛЖ описываются и у бессимптомных (без клинических признаков СН и тяжелой митральной регургитации) пациентов с первичным ПМК [18].

Материалы и методы

В рамках исследования было обследовано 137 лиц молодого возраста (средний возраст $20,1 \pm 2,1$ лет), 58 юношей и 79 девушек. Для оценки возрастной динамики морфофункциональных изменений сердца в исследование включены 111 пациентов старших возрастных групп (средний возраст $66,8 \pm 9,6$ лет) и 9 мужчин с верифицированным синдромом Марфана (средний возраст $27,9 \pm 9,3$ лет).

Диагностику МВ осуществляли согласно Российским рекомендациям с учетом уточненных критериев. К МВ относили лиц, имеющих не менее 4 костных признаков, среди которых было обязательным сочетание арахнодактилии (выявление по крайней мере 1 симптома – большого пальца или запястья) и долихостеномелии (выполнение хотя бы 1 коэффициента – отношение размаха рук к росту $>1,03$ и соотношение верхнего и нижнего сегментов тела $<0,89$), а кроме того, наличие хотя бы еще 1 для лиц женского пола и не менее 2 для лиц мужского пола высокоспецифичного признака – деформации грудной клетки (килевидной или воронкообразной) или высокого арковидного неба. У лиц старших возрастных групп МВ выявляли с учетом изменения информативности ряда признаков с возрастом – к наиболее надежным костным признакам относили деформации грудной клетки, симптомы арахнодактилии и высокое арковидное небо. В то же время известно, что специфичность таких признаков, как сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие у лиц старшего возраста крайне низки, а снижение высоты межпозвоночных дисков и связанное с этим уменьшение роста может приводить к неверному расчету коэффициентов долихостеномелии [22].

Всем обследованным выполнена ЭхоКГ в 2D, доплеровском и цветном М-режиме по стандартному протоколу (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3,5 МГц). Для исключения возможных гендерных влияний оценка морфометрических характеристик сердца проводилась только у лиц мужского пола. Группу МВ составили 26 юношей, в группу контроля вошли 32 юноши. Анализировались диаметры начального и восходящего отделов аорты, толщина миокарда ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММАЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММАЖ).

Расширение корня аорты оценивалось по значению Z-критерия ≥ 2 для пациентов в возрасте старше 20 лет и $Z \geq 3$ для пациентов моложе 20 лет. Расчет Z-критерия: $Z = (\Delta Ka - \Delta \Delta Ka) / k$, где k для возраста до 20 лет – 0,18; от 20 до 39 лет – 0,24; старше 40 лет – 0,37; ΔKa – диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы (см); $\Delta \Delta Ka$ – должный диаметр корня аорты (см). Расчет должного диаметра аорты для данного возраста (Roman M.J., 1989): $\Delta \Delta Ka = 1,92 + 0,74 \times \text{ППТ}$. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле Дюбуа (DuBois and DuBois, 1916) [2]. ММАЖ определялась по формуле Devereux R. B. et al. (1986).

Систолическая РД и циркулярная деформация (ЦД) оценивались в парастернальных коротких сечениях на 3 уровнях с помощью методики speckle tracking, при частоте кадров серошкального изображения 50–55/с. В каждом сечении записывалось по 1 кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare). Определение деформации и скорости

Пресс-релиз

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервье» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.

Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервье» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.

**Один
День**
Пациента с ИБС

Apple, the Apple logo and iPhone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru

24 ЧАСОВ **НОВАЯ ФОРМА**

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ: 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩУЮ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ: Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неучтенной частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный эпилептический приступ, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. ФОРМА ВЫПУСКА: Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг, по 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой, по 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную, по 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой, по 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. АО «Сервье» 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru. Материал предназначен для специалистов.

SERVIER РЕКЛАМА

Таблица 1. Диаметр грудной аорты у лиц мужского пола с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=26)	Контроль (n=32)	p (t-тест)
Ао, мм	30,42±4,76	28,03±3,63	0,03
Ао/ППТ, мм/м ²	17,52±2,80	15,89±2,51	0,02 (d=0,61)
вАо, мм	26,63±4,89	24,58±3,19	0,05
вАо/ППТ, мм/м ²	15,15±2,38	13,80±2,31	0,03 (d=0,58)

Ао – диаметр начального отдела аорты, ППТ – площадь поверхности тела, вАо – диаметр восходящего отдела аорты

деформации проводилось согласно международным рекомендациям [23]. Для оценки систолической деформации была сформирована группа МВ (24 пациента, из них 66,7% мужчин), контрольную группу составили 42 практически здоровых человека с единичными костными признаками (мужчин 57,1%). Группы достоверно не различались по возрасту и полу.

Статистика: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками, имеющими нормальное распределение (ММАЖ, ИММАЖ, Z-критерий, ЦД и РД) определялась при помощи t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.). Линейная взаимосвязь Z-критерия и костных признаков оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Результаты

Одним из наиболее специфичных кардиальных проявлений синдрома Марфана, зачастую обуславливающим исход этого заболевания, является аневризма грудного отдела аорты. Между тем в рекомендациях РКО отмечается, что у пациентов старших возрастных групп нередко выявляется пограничное расширение аорты, что может рассматриваться как малая аномалия сердца и свидетельствовать о слабости соединительнотканного каркаса сердца и магистральных сосудов [2, 4]. У лиц молодого возраста морфометрические характеристики аорты в зависимости от наличия признаков МВ ранее не оценивали.

Мы сравнили диаметр начального и восходящего отделов аорты у юношей с признаками МВ, оцененной согласно уточненному алгоритму, и молодых мужчин с единичными костными признаками (табл. 1).

У юношей с МВ по сравнению с группой контроля выявлен сравнительно больший диаметр начального и восходящего отделов аорты. Эти различия становятся более очевидными при отнесении их к ППТ. Однако ни у 1 обследованного нами пациента молодого возраста не было выявлено расширения аорты – Z-критерий не превышал пороговые значения. Между тем известно, что значимое расширение грудной аорты даже у лиц с синдромом Марфана часто удается обнаружить только в более старшем возрасте. Для проверки взаимосвязи костных признаков и морфометрических характеристик аорты был проведен корреляционный анализ между костными признаками и значениями Z-критерия в группе пациентов старших возрастных групп. Нами выявлены достоверные положительные корреляционные связи между значением Z-критерия $>2,0$ и наличием таких высокоспецифичных костных признаков, как арковидное небо ($r=0,31$), арахнодактилия ($r=0,45$) и деформация грудной клетки ($r=0,43$), $p < 0,05$. Напомним, что эти признаки являются обязательными для выявления МВ согласно уточненному алгоритму.

Далее была оценена встречаемость расширения аорты у пациентов старших возрастных групп с МВ (25 человек). В анализ были включены также результаты обследования 9 пациентов с верифицированным диагнозом синдрома Марфана («эталонная» группа). В контрольную группу вошли 86 пациентов того же возраста с единичными (не более двух) костными признаками (рис. 1). Расширение аорты, оцененное при превышении порогового значения Z-критерия $>2,0$, выявляется у каждого 4-го обследованного как группы МВ, так и среди больных синдромом Марфана. Однако следует подчеркнуть, что абсолютные размеры диаметра аорты у больных синдромом Марфана были существенно выше ($43,4 \pm 15,3$ мм), нежели в группе МВ ($36,3 \pm 5,1$ мм),

Таблица 2. Показатели морфометрии сердца у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=26)	Контроль (n=32)	p (t-тест)
МЖП, мм	8,82±1,15	8,21±1,10	0,04 (d=0,54)
ЗС, мм	8,33±0,82	7,73±1,09	0,02 (d=0,92)
ММ, г	157,58±52,37	134,95±45,16	0,08
ИММ, г/м ²	85,9±24,7	75,2±21,8	0,08

МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗС – толщина задней стенки, ММ – масса миокарда, ИММ – индекс массы миокарда

Рисунок 1. Частота выявления расширения корня аорты (Z-критерий $>2,0$) у пациентов старших возрастных групп с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью

Темный цвет – статистически достоверное снижение величины и скорости деформации, светлый цвет – статистически достоверное повышение величины и скорости деформации, белый цвет – без существенных различий

Рисунок 2. Значения пиковой систолической циркулярной деформации (слева) и ее скорости (справа) у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью

Темный цвет – статистически достоверное снижение величины и скорости деформации, светлый цвет – статистически достоверное повышение величины и скорости деформации, белый цвет – без существенных различий

Рисунок 3. Значения пиковой систолической радиальной деформации (слева) и ее скорости (справа) у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью

$p=0,04$. Таким образом, в группе лиц старшего возраста с МВ можно говорить лишь о пограничном расширении корня аорты. Напомним, что, согласно рекомендациям

РКО, сочетание признаков МВ и пограничного расширения аорты позволяет диагностировать марфаноподобный фенотип. Выявленная связь между признаками МВ и диаметром аорты подтверждается и тем фактом, что в группе с единичными костными признаками расширение аорты практически не выявлялось (1%).

Далее были оценены морфологические характеристики ЛЖ среди практически здоровых лиц молодого возраста с МВ (табл. 2).

У юношей с МВ по сравнению с контрольной группой выявляется большая толщина миокарда ЛЖ – МЖП и ЗС, что обуславливает недостоверно более высокие значения ИММЛЖ. Следует отметить, что толщина миокарда ни у 1 обследованного не превышала нормальные значения, что не позволяет говорить о гипертрофии миокарда ЛЖ у лиц с МВ в молодом возрасте. В связи с этим был проведен анализ морфометрических характеристик ЛЖ в группе лиц старшего возраста, который показал развитие гипертрофии миокарда ЛЖ в группе МВ. Толщина ЗС ($12,6 \pm 1,4$ и $11,7 \pm 1,5$ мм соответственно, $p=0,008$) и МЖП ($11,5 \pm 1,2$ и $10,5 \pm 1,3$ мм соответственно, $p=0,0008$) оказались существенно больше у лиц с признаками МВ.

Далее были оценены величина и скорость систолической ЦД (рис. 2). Оказалось, что для лиц с МВ характерно снижение величины ЦД большинства сегментов на срединном и верхушечном уровнях ЛЖ (рис. 3). Глобальная ЦД в группе МВ оказалась недостоверно ниже по сравнению с контролем ($-8,8 \pm 5,2$ и $-21,52 \pm 6,1$, $p=0,06$). Скорость ЦД оказалась также существенно сниженной в 4 из 6 сегментов на срединном уровне и во всех 4 сегментах на верхушечном уровне. Глобальная скорость ЦД среди лиц с МВ составила $-1,3 \pm 0,4$ с⁻¹, и была несколько ниже по сравнению с группой контроля $-1,5 \pm 0,5$ с⁻¹, различия недостоверны ($p=0,06$).

При оценке величины РД выявлено ее снижение в 5 из 6 сегментов на базальном уровне. В большинстве из них обнаружено также снижение скорости систолической РД (рис. 3). При этом отмечается некоторое повышение величины РД в 2 сегментах на верхушечном уровне, что, по-видимому, можно рассматривать как компенсаторный механизм.

Обсуждение

Таким образом, уточненные критерии МВ, учитывающие специфичность отдельных костных признаков и гендерную принадлежность обследуемых лиц, продемонстрировали свою перспективность в плане выявления структурных особенностей сердца и аорты, а также признаков систолической дисфункции у бессимптомных пациентов.

Было показано, что у пациентов с признаками МВ уже в молодом возрасте удается выявить морфологические особенности сердечно-сосудистой системы, что в более стар-

шем возрасте может приводить к значимым изменениям структуры и функции сердца. Так, у молодых мужчин с МВ выявляются относительно большие размеры начального и восходящего отделов аорты. Это, однако, не позволяет говорить о расширении корня аорты в молодом возрасте, так как Z-критерий, учитывающий соотношение абсолютных размеров аорты к должествующим значениям, не превышал пороговые значения. Однако в группе старшего возраста пограничное расширение корня аорты выявляется уже у четверти лиц с МВ. При этом ни степень самого расширения, ни темпы его прогрессирования у таких пациентов, в отличие от больных с синдромом Марфана, не являются показанием для хирургической коррекции.

При оценке морфологических характеристик миокарда ЛЖ обнаружено, что у юношей с МВ отмечается тенденция к более высоким значениям массы миокарда, обусловленная большей толщиной миокарда МЖП и ЗС ЛЖ по сравнению со сверстниками без признаков МВ. При этом указанные параметры не выходят за пределы нормальных значений. Однако среди пациентов с МВ старшего возраста выявленные тенденции приводят к значимому утолщению миокарда ЛЖ. Большая толщина миокарда ЛЖ у лиц с МВ уже в молодом возрасте сопровождается более низкими значениями систолических ЦД и РД. Нами выявлены достоверно более низкие значения ЦД и ее скорости для большинства сегментов на срединном и верхушечном уровнях у пациентов с МВ по сравнению с контролем. Величина РД и ее скорость оказались значимо ниже в большинстве сегментов на базальном уровне.

Выявленные морфологические и функциональные изменения могут быть обусловлены нарушением нормальной трехмерной структуры соединительнотканного каркаса ЛЖ. Аналогичные данные о более низких показателях систолической деформации на фоне концентрического ремоделирования, описанные для пациентов с синдромом Марфана и первичным ПМК [18, 21], обычно объясняют дисрегуляцией сигнального пути TGF- β (трансформирующего ростового фактора) [24]. По ранее опубликованным нами данным, у пациентов с МВ также отмечается активация TGF- β , что подтверждается более высокими значениями

концентрации этого цитокина в крови [25]. Это является доказательством того, что МВ, равно как и синдром Марфана и первичный ПМК, следует относить к группе фибриллопатий. Таким образом, у пациентов с МВ происходит реактивное ремоделирование ЛЖ в ответ на повышенную активацию TGF- β сигнального пути. Кроме того, механизм поражения сердца при фибриллопатиях может быть обусловлен гемодинамической нагрузкой на структурно неполноценную соединительную ткань.

Однако при синдроме Марфана имеет место снижение величины ЦД и РД практически всех сегментов ЛЖ, в то время как у лиц с МВ происходит увеличение деформации некоторых сегментов, что носит, вероятно, компенсаторный характер, направленный на поддержание глобальной систолической функции ЛЖ. Можно предполагать, что изменения систолической функции при МВ носят доброкачественный характер. В то же время нельзя не отметить, что возраст больных с синдромом Марфана, включенных в анализ [17], достоверно выше, чем в нашем исследовании (30 ± 12 и $20,1 \pm 2,1$ лет соответственно, $p=0,00001$). Учитывая тот факт, что клинически значимые гипертрофия миокарда и расширение грудной аорты у лиц с МВ могут быть обнаружены лишь на 5–6-м десятке жизни, исключить развитие декомпенсации в виде СН в более старшем возрасте на сегодняшний момент не представляется возможным. Стоит напомнить, что и при других фибриллопатиях клинически значимые изменения, такие как расширение и расслоение аорты у больных синдромом Марфана, а также отрыв папиллярных мышц при классическом первичном ПМК, также развиваются отсрочено, в более старших возрастных группах [2, 4].

Исходя из вышесказанного, лица с МВ, по нашему мнению, должны рассматриваться как группа повышенного риска развития клинически значимого расширения аорты и прогрессирования СН. Такие пациенты нуждаются в динамическом ЭхоКГ наблюдении с периодичностью в 5–10 лет [26]. Можно надеяться, что дальнейшие генетические исследования смогут помочь выделить факторы, приводящие к описанным изменениям миокарда у лиц с МВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Земцовский Э. В., Анастасьева В. Г., Белан Ю. Б., Бржеский В. В., Викторова И. А., Верещагина Г. Н. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8 (6 S5): 2–24. [Zemtsovsky E. V., Anastasieva V. G., Belan Yu. B., Brjevsky V. V., Viktorova I. A., Verezhagina G. N. et al. Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8 (6 S5):2–24.]
2. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; (1 S1):5–32. [Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (first revision). Russian Journal of Cardiology. 2013; (1s1):5–32.] DOI:10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32
3. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. American Journal of Medical Genetics. 1996;62 (4):417–26. DOI:10.1002/(SICI) 1096–8628 (19960424) 62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Journal of Medical Genetics. 2010;47 (7):476–85. DOI:10.1136/jmg. 2009.072785

Лидер среди новых пероральных антикоагулянтов в России и мире^{*,1}

- ◆ Ксарелто®: профиль эффективности и безопасности подтвержден в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике²⁻⁹
- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 30 миллионов пациентов^{10,11}

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной

кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие

лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние в десны, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровоизлияние, кровоизлияние, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* регистрировались после больших ортопедических операций.

** регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.

Производитель: Байер АГ, Германия или Байер Хелскал Мануфакчуринг С.р.Л., Италия.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*retail, daily doses (розничных продажах, в дневных дозах).

Литература

1. Internal calculations derived from IMS data from IQVIA; IMS MIDAS August 2017. 2. Patel M.R. et al. N Engl J Med 2011; 365: 883–891. 3. Кантис: Camm A.J. et al. Eur Heart J 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466. 4. Prins M.H. et al. Thromb J 2013; 11: 21. 5. The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010; 363: 2499–2510. 6. Ageno W. et al. HYPERLINK "http://www.thelancet.com/haematology" www.thelancet.com/haematology. Published online December 7, 2015. 7. Russell R.D. et al. Thrombosis. 2013; 2013: 762310. 8. Turpie A.G. et al. Thromb Haemost. 2014 Jan; 111(1): 94–102. 9. Mega J.L. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Jan 5; 366(1): 9–19. 10. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 11. Quintiles IMS Health MIDAS Database: Monthly Sales January 2017.

L.RU.MKT.12.2017.0599

5. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998;77 (1):31–7. PMID:9557891
6. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2017;175 (1):8–26. DOI:10.1002/ajmg. c. 31552
7. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000;27 (7):1777–9. PMID:10914867
8. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2000;14 (2):345–61. DOI:10.1053/berh. 1999.0069
9. Faivre L, Collod-Beroud G, Child A, Callewaert B, Loeys BL, Binquet C et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. *Journal of Medical Genetics.* 2008;45 (6):384–90. DOI:10.1136/jmg. 2007.056382
10. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Реева С. В., Лунова Е. Б., Парфенова Н. Н., Лобанов М. Ю. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. *Российский кардиологический журнал.* 2013; (4): 38–44. [Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Reeva S. V., Luneva E. B., Parfenova N. N., Lobanov M. Y. et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian Journal of Cardiology.* 2013; (4):38–43.]
11. Тимофеев Е. В., Зарипов Б. И., Лобанов М. Ю., Малев Э. Г., Вютрих Е. В., Бергмане О. А. и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова.* 2013;21 (4):62–9. [Timofeev E. V., Zaripov B. I., Malev E. G., Lobanov M. Yu., Vyutrikh E. V., Bergmane O. A., Zemtsovsky E. V. Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus. *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre.* 2013;21 (4):62–9.]
12. Реева С. В., Малев Э. Г., Панкова И. А., Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью. *Российский кардиологический журнал.* 2013; (1): 23–7. [Reeva S. V., Malev E. G., Pankova I. A., Timofeev E. V., Zemtsovsky E. V. Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;1 (99):23–27.]
13. Земцовский Э. В., Тимофеев Е. В., Малев Э. Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? *Педиатр.* 2017;8(4):6–18. [Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable? *Pediatrician (St Petersburg).* 2017;8 (4):6–18] DOI:10.17816/PED846–18
14. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 (2):329–32. PMID:12535830
15. De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, François K, Gil-lebert TC et al. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *International Journal of Cardiology.* 2006;112 (3):353–8. DOI:10.1016/j. ijcard. 2005.10.010
16. Rybczynski M, Koschik DH, Aydin MA, Robinson PN, Brinken T, Franzen O et al. Tissue Doppler imaging identifies myocardial dysfunction in adults with marfan syndrome. *Clinical Cardiology.* 2007;30 (1):19–24. DOI:10.1002/clc. 3
17. Kiotsekoglou A, Sutherland GR, Moggridge JC, Nassiri DK, Camm AJ, Child AH. The unravelling of primary myocardial impairment in Marfan syndrome by modern echocardiography. *Heart.* 2009;95 (19):1561–6. DOI:10.1136/hrt. 2008.152934
18. Малев Э. Г., Реева С. В., Тимофеев Е. В., Пшепий А. Р., Коршунова А. Л., Панкова И. А. и др. Систолическая и диастолическая функция ЛЖ при пролапсе митрального клапана. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;13 (1):26–31. [Malev E. G., Reeva S. V., Timofeev E. V., Pshepiy A. R., Korshunova A. L., Pankova I. A., Zemtsovskiy E. V. Systolic and diastolic function of the left ventricle at mitral valve prolapse. *Russian heart Failure Journal.* 2012;13 (1):26–31]
19. Meijboom LJ, Timmermans J, van Tintelen JP, Nollen GJ, De Backer J, van den Berg MP et al. Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation. *The American Journal of Cardiology.* 2005;95 (6):795–7. DOI:10.1016/j. amjcard. 2004.11.042
20. Алехин М. Н. Клиническое использование показателей продольной систолической деформации левого желудочка сердца. *Кремлевская медицина Клинический вестник.* 2017; 1(4):101–11. [Alekhin M. N. Klinicheskoe ispol'zovanie pokazatelej prodol'noj sistolicheskoy deformacii levogo zhe-ludochka serdca. *Kremlevskaya medicina Klinicheskij vest-nik.* 2017;1(4):101–11]
21. Kiotsekoglou A, Saha S, Moggridge JC, Kapetanakis V, Gov-indan M, Alpendurada F et al. Impaired Biventricular Deformation in Marfan Syndrome: A Strain and Strain Rate Study in Adult Unoperated Patients: Impaired Myocardial Function in Marfan Syndrome. *Echocardiography.* 2011;28 (4):416–30. DOI:10.1111/j. 1540–8175.2010.01359. x
22. Земцовский Э. В., Парфенова Н. Н., Реева С. В., Малев Э. Г., Лобанов М. Ю., Беляева Е. Л. и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. *Артериальная гипертензия.* 2008;14 (2 S2):63–8. [Zemtsovsky E. V., Parfenova N. N., Reeva S. V., Malev E. G., Lobanov M. Yu., Belyaeva E. L. et al. Age aspects of the problem of diagnosis of hereditary disorders of connective tissue structure and function. *Arterial Hypertension.* 2008;14 (2 S2):63–8]
23. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, и др. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European Journal of Echocardiography.* 2011;12(3):167–205. DOI:10.1093/ejehocardi/jer021
24. Cook JR, Carta L, Galatioto J, Ramirez F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clinical Genetics.* 2015;87(1):11–20. DOI:10.1111/cge.12436
25. Luneva E, Malev E, Alex, Korshunova R, Reeva S, Timofeev E et al. Cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus. *Current Research: Cardiology.* 2017;4(1):138–42. DOI:10.4172/2368-0512.1000082
26. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, и др. 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. *Circulation.* 2010;121(13):e266–369. DOI:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e

Материал поступил в редакцию 22/11/2017