

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 4

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

Данная интернет-версия статьи была сформирована с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru), Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# БЕРЕМЕННОСТЬ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ДИСПЛАЗИИ (СИНДРОМЫ МАРФАНА, ЭЛЕРСА-ДАНЛО, РЕНДЮ-ОСЛЕРА)

Радецкая Л.С.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

## Резюме

Цель данной статьи – привлечь внимание клиницистов к такой редко встречающейся, но имеющей чрезвычайно важное клиническое значение патологии, как мезенхимальные дисплазии (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера), в частности, особенностям течения данных заболеваний во время беременности. Патология соединительной ткани может охватывать различные органы и системы, симптомы одного и того же заболевания могут варьировать у различных пациентов, что вызывает значительные трудности в диагностике. Описаны клинические диагностические критерии и методы молекулярной диагностики заболеваний. Патогенез мезенхимальных дисплазий остается до конца не изученным. Беременность пациенток с мезенхимальными дисплазиями сопряжена с высоким риском угрожающих жизни осложнений. Предпочтительным методом родоразрешения таких пациенток является родоразрешение путем операции кесарево сечение.

## Ключевые слова

Мезенхимальные дисплазии, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, синдром Рендю-Ослера, беременность, врожденная патология соединительной ткани, расслоение аорты у беременных.

Статья поступила: 08.09.2015 г.; в доработанном виде: 24.11.2015 г.; принята к печати: 24.12.2015 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Радецкая Л.С. Беременность и мезенхимальные дисплазии (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера). Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 74-85.

## PREGNANCY AND HERITABLE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (MARFAN SYNDROME, EHLERS DANLOS SYNDROME, OSLER-WEBER-RENDU DISEASE)

Radetskaya L.S.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

## Summary

The article describes some inherited disorders (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Osler-Weber-Rendu disease) that affects the connective tissue with prominent manifestations in the skeletal, ocular, and cardiovascular systems during the pregnancy. The present article aims to provide an overview of these rare but very important hereditary disorders.

*Diagnosing of these disorders can be difficult because the symptoms can vary significantly from person to person. There are clinical criteria and molecular methods of diagnostics. The pathogenesis of these inherited connective tissue disorders has not been fully elucidated. Pregnancy can be dangerous in such patients due to the high risk of lifetreating complications. Cesarean section is preferred in women with inherited connective tissue disorders.*

#### **Key words**

*Inherited connective tissue disorders, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Osler-Weber-Rendu disease, pregnancy, aortic dissection in pregnancy.*

**Received:** 08.09.2015; **in the revised form:** 24.11.2015; **accepted:** 24.12.2015.

#### **Conflict of interests**

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

#### **For citation**

Radetskaya L.S. Pregnancy and heritable connective tissue disorders (Marfan syndrome, Ehlers Danlos syndrome, Osler-Weber-Rendu disease). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 4: 74-85 (in Russian).

#### **Corresponding author**

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048.  
E-mail address: [udaeva@gmail.com](mailto:udaeva@gmail.com) (Radetskaya L.S.).

## **Что такое мезенхимальные дисплазии и каковы особенности их проявления у беременных?**

Мезенхимальные дисплазии представляют собой группу заболеваний, характеризующихся врожденным дефектом соединительной ткани. Поскольку при разных заболеваниях имеется патология различных компонентов соединительной ткани, проявления заболеваний различны и включают в себя аномалии скелета, изменения со стороны органа зрения, кожи и подкожной клетчатки и многих других систем. Однако наибольшую опасность у таких больных представляет собой нарушение структуры соединительно-тканного компонента стенок сосудов различного калибра, так как именно с этим связаны тяжелые тромбгеморрагические осложнения при данных заболеваниях. Особенно высока вероятность развития таких осложнений во время беременности и в родах в связи с гемодинамическими (увеличение ОЦК и сердечного выброса) и гормональными (воздействие эстрогенов и прогестерона) эффектами на стенки патологически измененных сосудов. Воздействия на стенку сосудов могут приводить к их дилатации, расслоению, разрывам, увеличению в размерах или формированию новых патологических сосудистых анастомозов (мальформаций).

Характерной особенностью данной группы больных в мире является разрозненность и отсутствие их концентрации в единых медицинских центрах. Поэтому в современной литературе имеются лишь описания

отдельных случаев беременности у таких пациенток. До настоящего времени не проводилось исследований по изучению особенностей течения беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями, не имеется рекомендаций по поводу ведения беременности и родов, целесообразности использования тех или иных диагностических и лечебных методик данной категории больных.

Большую проблему представляют собой больные с так называемыми «стертыми» формами мезенхимальных дисплазий, когда имеется недостаточно симптомов для установления точного диагноза. У таких больных заболевание часто протекает субклинически и вовремя не диагностируется. Риск возможных осложнений во время беременности, родов и послеродового периода недооценивается, что может приводить к летальным исходам. Единственным способом предотвращения тяжелых осложнений у беременных с мезенхимальными дисплазиями является своевременная диагностика заболевания и ведение беременности и родов с учетом специфики того или иного синдрома.

## **Синдром Марфана: патогенез, клинические проявления, диагностика, особенности течения заболевания у беременных**

Синдром Марфана представляет собой аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, связанное с мутацией в гене фибриллина – одного из

основных эластических компонентов соединительной ткани. При этом нарушается синтез микрофибриллярных волокон в стенках сосудов, клапанах сердца, связках, суставах, твердой мозговой оболочке, костях и других органах. Фибриллин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 350 kD, синтезирующийся в виде предшественника с массой 375 kD и секретирующийся в интрацеллюлярный матрикс. Синтез фибриллина-1 типа кодируется геном, расположенным в хромосоме 15q21.1 [6,12,31,51].

Распространенность синдрома Марфана, по данным различных источников, составляет 1 на 5-10 тыс. населения [18,19,50]. Семейный анамнез заболевания прослеживается в 65-75% случаев, остальные случаи являются результатом вновь возникших мутаций [35,37].

#### **Какова клиническая картина синдрома Марфана?**

Наиболее частыми клиническими признаками заболевания являются прогрессирующая дилатация аорты, пролапс и недостаточность митрального и аортального клапанов, гипермобильность суставов, высокий рост, длинные конечности, арахнодактилия, деформация грудной клетки, сколиоз, подвывих хрусталика, миопия, готическое небо, стрии на коже. При рентгенологическом исследовании часто обнаруживаются эктазия твердой мозговой оболочки и протрузия вертлужных впадин. В некоторых случаях в анамнезе отмечаются повторные эпизоды пневмоторакса [12,17,18,43].

Особое значение имеют проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, так как именно с ними связана высокая летальность при этом заболевании [11,22,28,44].

#### **На основании чего устанавливается диагноз синдрома Марфана? Каковы основные принципы клинической и молекулярной диагностики?**

Молекулярная диагностика синдрома Марфана проводится редко по двум основным причинам. Во-первых, каждая мутация в гене фибриллина-1 уникальна и вероятность ее повторения чрезвычайно мала. Во-вторых, мутации в гене фибриллина-1 обнаруживаются не только при синдроме Марфана, но и при сходных с ним заболеваниях, не имеющих тяжелых проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, например, при MASS синдроме (myopia, mitral valve prolapse, aortic dilatation, skin involvement, skeletal involvement), изолированном подвывихе хрусталика [17,51].

В настоящее время диагноз синдрома Марфана устанавливают в соответствии с диагностическими критериями Ghent, которые были предложены в 1996 г. взамен ранее существовавших берлинских критериев 1988 г. (см. табл. 1) [9,17,32].

Особо следует выделить так называемый «марфанодный фенотип». Он включает в себя неярко выра-

женные признаки синдрома, такие как высокий рост, арахнодактилия, гипермобильность суставов, высокое готическое небо и другие симптомы, когда недостаточно критериев для постановки диагноза. Такие пациенты нуждаются в постоянном наблюдении, так как они имеют высокий риск развития более серьезных проявлений синдрома Марфана.

#### **Каковы особенности течения беременности у пациенток с синдромом Марфана?**

При ведении беременных с синдромом Марфана следует учитывать два основных обстоятельства:

- Беременные с синдромом Марфана имеют высокий риск развития летальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (разрыва и расслоения аорты).
- Заболевание наследуется у детей в 50% случаев.

Причинами высокого риска расслоения аорты во время беременности у пациенток синдромом Марфана являются физиологическое увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса на фоне врожденной аномалии коллагена. Определенную роль также имеют гормональные изменения. Показано ингибирующее воздействие эстрогенов на отложение коллагена и эластина в стенке аорты. В опытах на крысах также было показано стимулирующее действие прогестерона на отложение неколлагеновых протеинов в стенке аорты. Гестационная гипертензия и преэклампсия резко увеличивают риск дилатации, расслоения и разрыва аорты.

Примерно у 70% беременных расслоение аорты наблюдается на участке, расположенном на 2 см выше аортального клапана или на нисходящем отделе грудной аорты. Обычно повреждение аорты затрагивает лишь половину диаметра аорты, другая половина остается интактной [11,22,44]. При расслоении восходящей аорты, как правило, вовлекается правая латеральная стенка, затем процесс распространяется вниз, захватывая дугу и грудной отдел нисходящей аорты, что часто приводит к вовлечению в процесс правой коронарной, левой общей сонной и левой подключичной артерий [44,52].

#### **На основании чего можно диагностировать развитие расслоения аорты при синдроме Марфана?**

Своевременная диагностика и терапия внезапного расслоения аорты жизненно необходимы, так как около 50% пациентов погибает в течение 48 ч после возникновения осложнения [11,28,44]. При беременности этот процент значительно выше. Основными симптомами расслоения аорты являются боль в груди, иррадиирующая в спину, плечи и живот. Наиболее опасными осложнениями являются экстравазальные кровотечения в перикард, плевральную полость, средостение, забрюшинное пространство, стенку легочной артерии, полости сердца. Кроме того, нередко наблюдаются симптомы, связанные с частичной или полной окклюзией различных артерий

Система	Основные критерии	Дополнительные критерии
Аномалии скелета	Не менее четырех из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• килевидная деформация грудной клетки;</li> <li>• выраженное углубление в области грудной клетки, требующее хирургической коррекции;</li> <li>• диспропорционально высокий рост (отношение верхнего сегмента к нижнему менее 0,86 или отношение величины размаха рук к росту более 1,05);</li> <li>• сколиоз &gt;20° или спондилолистез;</li> <li>• неполное разгибание в локтевом суставе (&lt;170°);</li> <li>• плоскостопие с вальгусной девиацией стопы;</li> <li>• протрузия вертлужной впадины;</li> </ul>	Два основных критерия или один основной и два из следующих: <ul style="list-style-type: none"> <li>• углубление в области грудной клетки;</li> <li>• гипермобильность суставов;</li> <li>• высокое небо;</li> <li>• характерное лицо;</li> </ul>
Орган зрения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• подвывих хрусталика;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• уплощение роговицы;</li> <li>• увеличение длинной оси глазного яблока, приводящее к миопии;</li> <li>• гипоплазия радужки или ресничной мышцы, приводящие к миозу;</li> </ul>
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дилатация корня аорты;</li> <li>• расслоение восходящей аорты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• пролапс митрального клапана;</li> <li>• дилатация легочной артерии в возрасте до 40 лет;</li> <li>• кальциноз митрального клапана в возрасте до 40 лет;</li> <li>• дилатация и расслоение других участков аорты;</li> </ul>
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствуют</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• спонтанный пневмоторакс;</li> </ul>
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствуют</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• атрофичные стрии;</li> <li>• повторные грыжи;</li> </ul>
Спинальный мозг	<ul style="list-style-type: none"> <li>• люмбосакральная эктазия твердой мозговой оболочки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствуют</li> </ul>
Генетические данные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие среди близких родственников больных синдромом Марфана в соответствии с перечисленными критериями, независимо от наличия мутации в гене фибриллина;</li> <li>• наличие среди родственников ДНК-маркеров синдрома Марфана</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствуют</li> </ul>

**Таблица 1.** Основные диагностические критерии синдрома Марфана.

Для постановки диагноза необходимо по одному основному критерию со стороны двух различных систем органов (четыре признака со стороны скелета составляют один основной критерий) и один дополнительный критерий со стороны третьей.

гематомой средней оболочки аорты. Оклюзия коронарных артерий может привести к внезапной смерти или инфаркту миокарда, общей сонной – к синкопальным состояниям, инсульту или коме, подключичной артерии – ишемии верхних конечностей и парапарезам, межреберных или поясничных артерий – ишемии спинного мозга. Иногда происходит окклюзия чревного ствола, почечной, мезентериальной или общей подвздошной артерий. Вследствие дилатации или расслоения аорты на уровне аортального клапана может развиваться выраженная аортальная недостаточность и отек легких. Обструкция аорты или легочной артерии нередко приводит к циркуляторному коллапсу. При физическом обследовании часто выявляются дефицит пульса, диастолический шум на аорте, неврологические проявления (цереброваскулярные нарушения, потеря сознания, парапарезы или параплегии). При рентгенографии грудной клетки обнаруживается расширение средостения. Иногда имеются признаки гемоторакса (в основном

левостороннего при расслоении дистального участка аорты). Однако данные рентгенографии неспецифичны и отсутствие патологических изменений на рентгенограммах не позволяет исключить диагноз. Золотым стандартом диагностики расслоения аорты является аортография. Однако в связи с их неинвазивностью и отсутствием отрицательного влияния на плод методами выбора во время беременности являются контрастная компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование, трансэзофагальная эхокардиография и ультразвуковое исследование. Дифференциальный диагноз расслоения аорты у беременных с синдромом Марфана проводится с такими острыми состояниями, как эмболия околоплодными водами, инфаркт миокарда и аортальная регургитация, вызванные другими причинами, пневмоторакс, инсульт, разрыв матки, отслойка плаценты, тромбоз мезентериальных сосудов. Как правило, диагноз расслоения аорты устанавливается *post mortem*.

### Возможно ли снизить риск угрожающих жизни осложнений у беременных с синдромом Марфана?

Для предотвращения и своевременной коррекции угрожающих жизни осложнений на протяжении всей беременности больные с синдромом Марфана должны находиться под тщательным наблюдением акушеров и сосудистых хирургов. Всем беременным с синдромом Марфана (даже ранее не имевшим признаков поражения сердечно-сосудистой системы) показано трансторакальное ультразвуковое исследование или МРТ в динамике.

Во многих работах доказана эффективность бета-адреноблокаторов для предотвращения прогрессирующей дилатации аорты. При расслоении дистального отдела аорты используется внутривенное введение  $\beta$ -адреноблокаторов до достижения снижения ЧСС на 20%, снижения АД и сократимости левого желудочка. Хирургическое вмешательство при расслоении дистального отдела аорты показано при неэффективности медикаментозной терапии, разрыве или угрозе разрыва аорты, прогрессирующем расслоении аорты. При расслоении проксимального отдела аорты необходимо срочное оперативное вмешательство, так как только эта мера способна предотвратить летальный исход. Срочное хирургическое вмешательство показано также беременным с синдромом Марфана при увеличении диаметра аорты свыше 45 мм: на ранних сроках рекомендуется прерывание беременности, на поздних – кесарево сечение с последующей реконструктивной операцией на аорте [28,44,52].

Другим частым показанием к неотложному оперативному вмешательству во время беременности у больных с синдромом Марфана является прогрессирующая аортальная недостаточность.

### Каковы особенности родоразрешения пациенток с синдромом Марфана?

Оптимальным методом родоразрешения беременных с синдромом Марфана является кесарево сечение, что позволяет минимизировать гемодинамические изменения, связанные с вагинальным родоразрешением. Лишь в немногих случаях при диаметре аорты менее 40 мм, отсутствии сопутствующих проявлений заболевания, адекватном обезболивании и хорошем контроле артериального давления возможны роды через естественные родовые пути. В определенных случаях для укорочения второго периода родов показана операция наложения акушерских щипцов. Некоторые авторы рекомендуют одновременно с кесаревым сечением производить гистерэктомию, так как в послеродовом периоде у рожениц с синдромом Марфана часто отмечаются массивные маточные кровотечения. Причиной таких кровотечений является нарушение сократительной способности спиральных артерий, что имеет место и при других заболеваниях соединительной ткани, например, при синдроме Элерса-Данло.

### Синдром Элерса-Данло: патогенез, клинические проявления, диагностика, особенности течения заболевания у беременных

Синдром Элерса-Данло представляет собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани, характеризующихся гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов, плохим заживлением ран с образованием неполноценных атрофических рубцов и некоторыми другими симптомами. Распространенность этого синдрома варьирует от 1:560 000 до 1:5 000 [38,40].

### На чем основана клиническая диагностика синдрома Элерса-Данло?

Первая классификация синдрома Элерса-Данло включала в себя 11 подгрупп. Впоследствии в 1986 г. на Всемирном Конгрессе по наследственным заболеваниям соединительной ткани подтипы IX и XI были исключены из классификации. С развитием молекулярной биологии стало ясно, что подразделение на подгруппы лишь на основании клинических признаков не вполне корректно, поэтому была предложена новая классификация (1997) (см. табл. 2). Именно на этой классификации в настоящее время основывается клиническая диагностика синдрома Элерса-Данло [16,20,25,38].

Кроме того, выделены отдельные редкие типы синдрома Элерса-Данло:

V тип: присутствуют основные клинические признаки классического типа, но менее выраженные. Наследуется по X-сцепленному типу.

VIII тип (периодонтальный): клинические признаки сходны с признаками классического типа плюс хрупкость десен. Наследуется аутосомно-доминантно.

X тип: имеются основные признаки классического синдрома, выраженные в меньшей степени. Сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование.

Из новой классификации исключены IX и XI типы.

*Н.В. Основные клинические критерии обладают высокой диагностической специфичностью, поскольку редко встречаются при других заболеваниях. Диагноз устанавливается на основании одного и более основных критериев. При наличии только дополнительных критериев диагноз сомнителен. По возможности желательно проведение молекулярной диагностики.*

### Каковы клинические проявления сосудистого типа синдрома Элерса-Данло?

Наибольшее значение в практике акушера-гинеколога имеет сосудистый тип синдрома Элерса-Данло, так как именно он сопровождается различными акушерскими и общемедицинскими проблемами, часто угрожающими жизни. При этом заболевании имеется дефект III типа коллагена, являющегося

Классификация	Диагностические критерии	Тип наследования	Молекулярный дефект
<i>Классический</i> (ранее синдром Элерса-Данло I и II типов <i>gravis</i> и <i>mitis</i> )	Основные: гиперэластичность кожи, широкие атрофичные рубцы, гипермобильность суставов. Дополнительные: тонкая гладкая кожа, моллюсковидные псевдоопухоли, гипермобильность суставов, гипотония мышц, кровотечения при малейших травмах, проявления гиперрастяжимости кожи (грыжи, истмико-цервикальная недостаточность и т.д.), семейный анамнез заболевания.	AD	Мутации COL5A1 и COL5A2
<i>Гипермобильный</i> (ранее синдром Элерса-Данло III гипермобильного типа)	Основные: генерализованная гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, тонкая гладкая кожа. Дополнительные: рецидивирующие вывихи суставов, хронические боли в области конечностей и суставов, семейный анамнез.	AD	Не известен
<i>Сосудистый</i> (Ранее синдром Элерса-Данло IV артериальный или экхимозный тип)	Основные: ломкость и разрывы артерий, кишечника, матки; кровотечения при малейших травмах; характерное лицо. Дополнительные: гипермобильность мелких суставов, разрывы мышц и сухожилий, косолапость, варикозное расширение вен, семейный анамнез, внезапная смерть у близких родственников.	AD	Все типы мутаций COL3A1
<i>Кифосколиотический</i> (Ранее синдром Элерса-Данло VI окулярный или сколиотический типы)	Основные: генерализованная гипермобильность суставов, тяжелая мышечная гипотония в детстве, прогрессирующий сколиоз, присутствующий с рождения, истончение и хрупкость склеры. Дополнительные: хрупкость тканей, кровотечения при малейших травмах, разрывы артерий, марфаноидный фенотип, остеопения (по данным рентгеновского исследования), семейный анамнез среди братьев и сестер.	AR	Недостаточность лизил-гидроксилазы, коллаген превращающего фермента
<i>Артрохалазия</i> (Ранее была включена в синдром Элерса-Данло VII типа)	Основные: выраженная генерализованная гипермобильность суставов с подвывихами, двусторонний врожденный вывих бедра. Дополнительные: гиперэластичность кожи, повышенная хрупкость кожи, кровотечения при малейших травмах, мышечная гипотония, кифосколиоз, остеопения по данным рентгеновского исследования, семейный анамнез заболевания.	AD	Дефицит про α1- или про α2-цепей коллагена в результате делеции 6-экзона в генах COL1A1 или COL1A2
<i>Дерматологический</i> (ранее был включен в синдром Элерса-Данло VII типа)	Основные: выраженная хрупкость кожи, провисающая, «излишняя» кожа. Дополнительные: мягкая рыхлая кожа, кровотечения при малейших травмах, преждевременный разрыв плодных оболочек, грыжи.	AD	Недостаточность 1 N-концевой проколлаген-пептидазы в коллагене 1-го типа

**Таблица 2.** Классификация и диагностические критерии синдрома Элерса-Данло.

Примечание. AD – аутосомно-доминантное наследование; AR – аутосомно-рецессивное наследование.

важнейшим компонентом сосудистой стенки и стенок ЖКТ. Повреждения артерий включают в себя разрывы, расслоения, артерио-венозные фистулы. Разрывы артерий часто возникают без какой-то определенной причины. Наиболее опасные осложнения связаны с угрожающими кровотечениями, а также перфорацией кишечника. Так как хирургические вмешательства ограничены в связи с ломкостью тканей, эти кровотечения часто приводят к летальному исходу. Риск подобных осложнений возрастает с возрастом. В детстве их частота невелика, в то время как в возрасте до 20 лет они встречаются у 25% больных и более чем у 80% больных в возрасте до 40 лет. Даже незначительные травмы у пациентов с сосудистым типом

синдрома Элерса-Данло приводят к образованию гематом, иногда довольно обширных. У таких пациентов часто образуются гематомы даже на месте манжетки при измерении артериального давления. Около 50% всех сосудистых повреждений составляют артерии груди и живота. Как правило, вовлекаются артерии среднего калибра. Часто кровотечения требуют неотложного хирургического вмешательства. Однако трудность заключается в том, что само хирургическое вмешательство может привести к массивным летальным кровотечениям из других артерий. Вовлечение артерий верхних и нижних конечностей составляет около 25% среди различных сосудистых осложнений у пациентов с васкулярным типом синдрома

Элерса-Данло. Разрывы артерий в анатомически закрытых пространствах приводят к образованию обширных гематом и часто заканчиваются летально. Предпочтительным является лигирование артерий, так как более сложные хирургические манипуляции могут привести к дальнейшим повреждениям [16,20,40].

Заподозрить сосудистый тип синдрома Элерса-Данло следует при наличии инсультов головного мозга в возрасте до 40 лет у пациентки или ее ближайших родственников. Одним из наиболее частых проявлений со стороны сосудов головного мозга у больных синдромом Элерса-Данло являются каротидно-кавернозные фистулы.

Частота внутричерепных кровоизлияний у больных с синдромом Элерса-Данло составляет около 4%. В половине случаев происходит разрыв ранее существовавших аневризм. Как можно более раннее установление диагноза у таких пациентов имеет первостепенную важность для выбора тактики дальнейшего обследования и хирургического вмешательства [16,39,40].

Поскольку коллаген III типа является одним из основных компонентов стенок ЖКТ, у пациентов с синдромом Элерса-Данло часто встречается перфорация кишечника. Летальность от перфорации кишечника у пациентов с синдромом Элерса-Данло относительно низка и составляет около 2%.

Дифференциальный диагноз сосудистого типа синдрома Элерса-Данло в первую очередь следует проводить с различными нарушениями системы гемостаза. Часто синдром является диагнозом исключения, то есть устанавливается после исключения всевозможных дефектов свертывающей системы крови. Кроме того, необходимо дифференцировать синдром Элерса-Данло с другими видами врожденных заболеваний соединительной ткани, в частности с синдромом Марфана [40].

Молекулярная диагностика сосудистого типа синдрома Элерса-Данло основана на определении маркеров полиморфизма в локусе гена, расположенного в длинном плече 2-й хромосомы (2q24.3-q31) и кодирующего III тип коллагена (COL3A1). Анализ этой последовательности позволяет идентифицировать генные аномалии и лежит в основе генетического консультирования и пренатальной диагностики заболевания. Однако данное исследование проводится лишь в ограниченном числе лабораторий [16,18,40].

#### **В чем особенности ведения беременных с синдромом Элерса-Данло?**

При планировании беременности у больных с синдромом Элерса-Данло следует учитывать подтип синдрома и присущие ему осложнения, а также риск передачи заболевания плоду (тип наследования). В связи с аутосомно-доминантным типом наследования риск передачи васкулярного типа синдрома Элерса-Данло плоду при наличии заболевания у одного из родителей составляет 50%, поэтому на этапе планиро-

вания беременности необходимо генетическое консультирование. Беременность у пациенток с сосудистым вариантом синдрома Элерса-Данло связана с высоким риском разрыва артерий различного калибра, а следовательно, массивных кровотечений, кровоизлияний и инсультов. Наиболее опасным в плане сосудистых осложнений является последний триместр беременности. Большую проблему представляет также внезапный разрыв матки. Материнская летальность при синдроме Элерса-Данло составляет по данным разных авторов от 10 до 25%. Риск осложнений также чрезвычайно высок во время родов и в раннем послеродовом периоде. У таких женщин часто наблюдаются массивные ранние послеродовые кровотечения, в основе которых лежит нарушение структуры спиральных артерий матки. Единственным способом остановки подобных кровотечений является гистерэктомия.

Для выявления передачи заболевания плоду используется генетический анализ мутации. Теоретически пренатальная диагностика возможна, однако в связи с высоким риском проведения самой процедуры для матери ее применение ограничено.

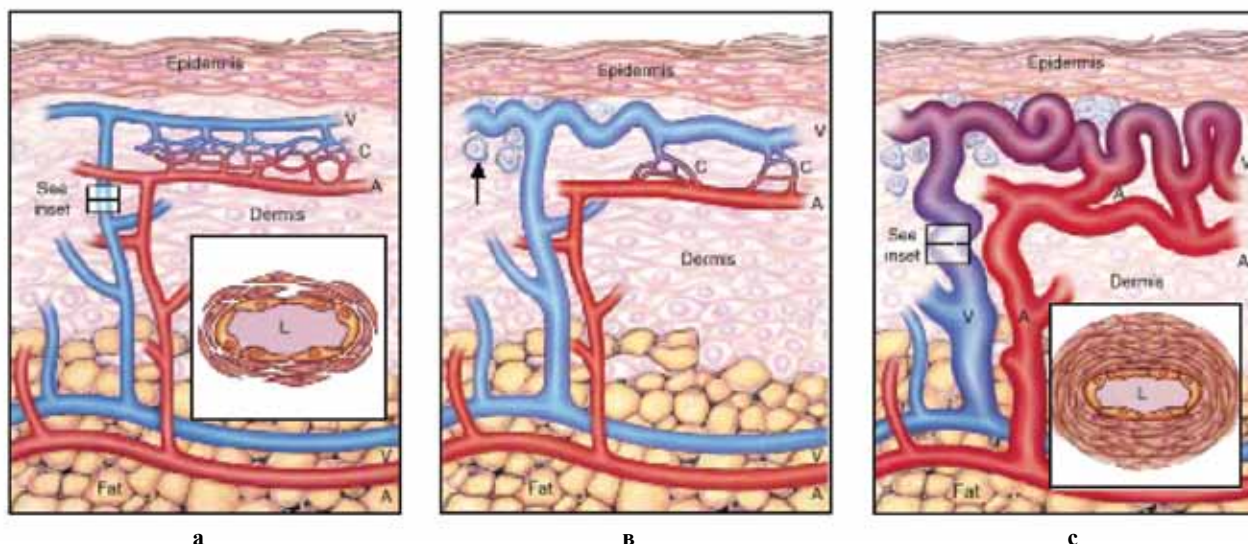
Вопрос о родоразрешении беременных с синдромом Элерса-Данло является дискуссионным. С одной стороны, плановое кесарево сечение позволяет уменьшить риск осложнений, связанных с физической нагрузкой в родах (разрывы сосудов, инсульты) и маточными сокращениями (разрыв матки), а также обеспечить лучший контроль гемостаза. С другой – любое хирургическое вмешательство у таких больных сопряжено с высоким риском повреждения сосудов и массивного кровотечения, а также осложнениями послеоперационного периода в связи с плохой заживляемостью ран и формированием неполноценного рубца. Все же, по данным литературы, большинство авторов отдают предпочтение операции кесарева сечения. Длительность послеоперационного наблюдения в этом случае должна быть увеличена в связи с возможными осложнениями.

#### **Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (синдром Рендю-Ослера-Вебера): патогенез, клинические проявления, диагностика, особенности течения заболевания у беременных**

Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (синдром Рендю-Ослера-Вебера) представляет собой группу аутосомно-доминантных заболеваний. Распространенность заболевания, по различным данным, составляет от 5 до 8 на 1000 населения [7,8,24,26,49].

Выделяют две формы синдрома Рендю-Ослера (ННТ 1 и ННТ 2), в зависимости от мутации в гене эндолгина (9-я хромосома) или ALK-1 (12-я хромосома). Эти гены отвечают за синтез рецепторов к трансформирующему фактору роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и активину на эндотелии сосудов. При недостатке или изменении





**Рисунок 1.** Изменение структуры сосудов при врожденной геморрагической телеангиоэктазии.

На рисунке 1а показана структура неизмененных сосудов. В толще дермы артериолы (А) анастомозируют с венулами (V) посредством капилляров (С). На разрезе структура нормальной посткапиллярной вены: просвет вены (L) выстлан эндотелиальными клетками, окруженными 2-3 слоями перicyтов.

На ранних стадиях заболевания (рисунок 1в) происходит дилатация венул, однако они все еще связаны с артериальным руслом посредством капилляров. В периваскулярном пространстве появляются лимфоциты.

При прогрессировании телеангиоэктазии (рисунок 1с) венулы значительно удлиняются, дилатируются, становятся извитыми. Формируются непосредственные артериоло-венулярные анастомозы (капиллярное русло отсутствует). Происходит инфильтрация периваскулярного пространства лимфоцитами. Стенка сосудов значительно утолщается (показано на поперечном разрезе) и состоит примерно из 11 слоев гладкомышечных клеток.

структуры этих рецепторов происходит нарушение формирования эластического и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки.

### Каковы основные клинические проявления синдрома?

Клинические проявления наследственной геморрагической телеангиоэктазии связаны с нарушением структуры стенки сосудов (см. рис. 1).

Большую опасность при врожденной геморрагической телеангиоэктазии представляют артериовенозные мальформации в легких (PAVM – *pulmonary arteriovenous malformations*). Это прямые анастомозы между легочным артериальным и венозным руслом, минуя капилляры [24,29,49].

Степень выраженности клинических проявлений зависит от величины шунта между легочной артерией и веной. Основными методами диагностики PAVM являются рентгенологическое исследование грудной клетки, методика со 100% кислородом, контрастная эхокардиография, радионуклидное исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография легочной артерии. В связи с тем, что во время беременности у больных наследственной геморрагической телеангиоэктазией резко увеличивается рост легочных мальформаций, а также риск возникновения связанных с этим осложнений, скрининг в данной группе больных является обязательным. При отсутствии лечения летальность у боль-

ных с наследственной геморрагической телеангиоэктазией и легочными мальформациями составляет 50% по сравнению с 3% у больных, получивших какую-либо терапию. Основным методом лечения является чрезкожная эмболизация под контролем ангиографии легочной артерии [41,49].

У части больных с синдромом Рендю-Ослера обнаруживаются дефекты в системе гемостаза – нарушение функции тромбоцитов и системы фибринолиза. Примерно у 50% больных имеется нерезко выраженный ДВС-синдром, редко переходящий в фульминантную форму.

### На чем основана диагностика синдрома Рендю-Ослера?

Для стандартизации подходов к диагностике и для предотвращения случаев гипердиагностики синдрома Рендю-Ослера (врожденной геморрагической телеангиоэктазии) на последнем международном конгрессе в 2000 г. были выработаны следующие диагностические критерии наследственной геморрагической телеангиоэктазии (см. табл. 3) [8,24,26,47].

### В чем заключаются основные риски при ведении беременности у пациенток с синдромом Рендю-Ослера?

Беременность у пациенток с синдромом Рендю-Ослера связана с чрезвычайно высоким риском осложнений. Вопрос о беременности должен решаться

1. Спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения

2. Телеангиоэктазия в характерных местах

- губы;
- слизистая рта;
- пальцы;
- слизистая носа.

3. Висцеральные проявления

- телеангиоэктазии на слизистой ЖКТ (при наличии или отсутствии кровотечений);
- артерио-венозные мальформации в легких;
- артерио-венозные мальформации в печени;
- артерио-венозные мальформации в головном мозге;
- артерио-венозные мальформации в спинном мозге.

4. Наличие среди родственников первой степени родства данного заболевания (в соответствии с перечисленными выше критериями)

Диагноз врожденной геморрагической телеангиоэктазии является:

- достоверным, если имеется, по крайней мере, три критерия;
- вероятным или возможным, если имеется два критерия;
- сомнительным, если имеется один критерий.

Все потомство больных наследственной геморрагической телеангиоэктазией имеет потенциальный риск манифестации заболевания в более позднем возрасте. При постановке диагноза следует исключить дефекты гемостаза. При наличии висцеральных проявлений заболевания у детей следует тщательно проверить остальных членов семьи. В будущем, вероятнее всего, клинический диагноз в соответствии с вышеперечисленными критериями будет заменен молекулярными тестами, которые станут общедоступными.

Таблица 3. Критерии диагностики врожденной геморрагической телеангиоэктазии по Сугацао.

индивидуально в каждом конкретном случае, однако благоприятный исход беременности следует ожидать лишь при правильном ее ведении, включающем своевременную диагностику и терапию осложнений заболевания. Имеются многочисленные данные о том, что во время беременности значительно усиливаются носовые кровотечения, телеангиоэктазии на коже и слизистых становятся более выраженными. Однако наибольшую опасность представляют осложнения, связанные с наличием легочных артериовенозных мальформаций, в частности массивные легочные кровотечения [29,39,41,49].

Изменение гемодинамики и гормонального статуса беременных приводят к ухудшению состояния ранее существовавших мальформаций и росту новых. Чаще подобные осложнения имеют место во 2-3-м триместре беременности, когда увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса достигают максимума. Кроме того, высокий уровень прогестерона во время беременности способствует ослаблению стенок венозных сосудов, что также приводит к росту артериовенозных мальформаций. Вопрос о проведении эмболизации легочных мальформаций у беременных, страдающих наследственной геморрагической телеангиоэктазией, является дискуссионным [29,41,49].

#### Какой метод родоразрешения показан пациенткам с синдромом Рендю-Ослера?

На данный момент не существует четких рекомендаций о наиболее целесообразном методе родоразрешения беременных с синдромом Рендю-Ослера.

Отсутствуют исследования о сравнительной безопасности консервативного и оперативного родоразрешения. В большинстве наблюдений различных авторов беременность у женщин с синдромом Рендю-Ослера завершилась плановым или экстренным кесаревым сечением. Плановое оперативное родоразрешение, по-видимому, показано беременным с имеющимися легочными или церебральными мальформациями (или подозрением на их наличие). В связи с возможными артерио-венозными мальформациями спинного мозга таким беременным не рекомендуется проведение эпидуральной анестезии.

Таким образом, наиболее безопасной стратегией для женщин с наследственной геморрагической телеангиоэктазией является планирование беременности с тщательным обследованием до беременности, в частности, на предмет наличия артериовенозных мальформаций в легких и головном мозге (ангиография, МРТ, КТ) и при необходимости их хирургической коррекцией. Кроме того, следует учитывать, что риск наследования заболевания ребенком составляет 50%.

#### Заключение

Беременность у больных с мезенхимальными дисплазиями сопряжена с высоким риском осложнений со стороны матери и плода, в связи с чем для успешного исхода беременности у таких больных следует рекомендовать мультидисциплинарный подход, а также тщательное динамическое наблюдение с широким спектром лабораторно-инструменталь-

ных исследований, начиная с момента планирования беременности и заканчивая послеродовым периодом. В связи с высокой частотой обнаружения дефектов в системе гемостаза беременным с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера) необходимо развернутое гемостазиологическое исследование в динамике и дифференцированная терапия, в зависимости от типа нарушения. Ввиду высокого риска угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути таким пациенткам показано родоразрешение путем операции кесарево сечение. В связи с высокой частотой осложнений послеродового периода у больных с мезенхимальными дисплазиями целесообразным является увеличение длительности наблюдения за такими пациентками в послеродовом периоде. Все

новорожденные от матерей с мезенхимальными дисплазиями должны быть тщательно обследованы в связи с высокой вероятностью наследования заболевания ребенком. Беременные со стертыми формами заболеваний (марфаноидный фенотип, пролапс митрального клапана III степени, миопия высокой степени или подвывих хрусталика, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, многочисленные атрофические рубцы, телеангиоэктазии на коже и слизистых, склонность к частым носовым кровотечениям и другие симптомы), когда недостаточно критериев для установления диагноза согласно современным критериям диагностики, составляют группу повышенного риска и требуют такого же подхода, как и беременные с достоверным диагнозом мезенхимальных дисплазий.

## Литература:

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. 1988; 526 с.
2. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И. Акушерские кровотечения. М. 1998.
3. Макацария А.Д., Беленков Ю.Н., Бейлин А.Л. Беременность и врожденные пороки сердца. М. 2001; 416 с.
4. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. М. 1987; 288 с.
5. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях. Дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул. 1993.
6. Фомина И.Г., Макаров И.Э., Прокофьева Е.Б. О своевременной диагностике синдрома Марфана. Клинич. медицина. 2001; 79 (6): 52-55.
7. Abdalla S.A., Peces-Barbara N., Vera S., Tapia E., Paez E., Bernabeu C., Letarte M. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Hum Mol Genet.* 2000 May 1; 9 (8): 1297-307.
8. Abdalla S.A., Geithoff U.W., Bonneau D., Plauchu H. et al. Visceral manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet.* 2003; 40: 494-502.
9. Aburawi E.H., O'Sullivan J., Hasan A. Marfan's syndrome: a review. *Hosp Med.* 2001 Mar; 62 (3): 153-7.
10. Adam H., Radow L. Anesthesia for section caesarean with aortic dissection in Marfan Syndrome. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002 Oct; 37 (10): 630-5.
11. Akashi H., Tayama K., Fujino T., Onitsuka S., Sakashita H., Aoyagi S. Surgical treatment for acute type A aortic dissection in pregnancy: a case of aortic root replacement just after Cesarean section. *Jpn Circ J.* 2000 Sep; 64 (9): 729-30.
12. Andelfinger G., Shirali G.S., Raunika R.A., Atz A.M. Functional pulmonary atresia in neonatal Marfan's syndrome: successful treatment with inhaled nitric oxide. *Pediatr Cardiol.* 2001 Nov-Dec; 22 (6): 525-6. Epub 2001 Dec 04.
13. Ben Letaifa D., Slama A., Methame M., Ben Jazia K., Jegham H. Anesthesia for cesarean section in a Marfan patient with complicated aortic dissection. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002 Oct; 21 (8): 672-5.
14. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001 Jul; 7 (3): 178-94.
15. Brar H.B. Anaesthetic management of a caesarean section in a patient with Marfan's syndrome and aortic dissection. *Anaesth Intensive Care.* 2001 Feb; 29 (1): 67-70.
16. Burrows N.P. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos Syndrome. *Clin Experim Dermatol.* 1999; 24: 99-106.
17. Child A.H. Marfan syndrome--current medical and genetic knowledge: how to treat and when. *J Card Surg.* 1997 Mar-Apr; 12 (2): 131-5; discussion 135-6.
18. Colman J.M., Sermer M., Seaward P.G., Siu S.C. Congenital heart disease in pregnancy. *Cardiol Rev.* 2000 May-Jun; 8 (3): 166-73.
19. Dean J.C. Management of Marfan syndrome. *Heart.* 2002 Jul; 88 (1): 97-103.
20. Dominiq P.G. Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Annals of vascular surgery.* May 2002.
21. Draca S. Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? *Autoimmunity.* 2002 Aug; 35 (5): 307-12.
22. Mayet J., Steer P., Somerville J. Marfan syndrome, aortic dilatation, and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998 Oct; 92 (4 Pt 2): 713.
23. Figueiredo S., Martins E., Lima M.R., Alvares S. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2001 Dec; 20 (12): 1203-18.
24. Guttmaier A.E., Marchuk D.A., White R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Current concepts. The New England Journal of Medicine.* 1995; 333 (14): 918-925.
25. Heather N.Y., Walker L.C. Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Molecular genetics and metabolism.* 2002; 71: 212-224.
26. Jakobi P., Weiner Z., Best L., Itskovitz-Eldor J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations. *Obstet Gynecol.* 2001 May; 97 (5 Pt 2): 813-4.
27. Jerez Matas A.L., Sahagun de la Lastra J., Diaz Jimenez J. Epidural anesthesia for cesarean section in a patient with Marfan syndrome. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2000 Mar; 47 (3): 134.
28. Jondeau G., Nataf P., Belarbi A., Farcot J.C., lung B., Delorme G., Gandjbakhch I., Bourdarias J.P. Aortic dissection at 6 months gestation in a woman with Marfan's syndrome. *Masui.* 2002 Aug; 51 (8): 916-20.
29. Khurshid I., Downie G.H. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 191-197.
30. Von Kodolitsch Y., Raghunath M., Karck M., Haverich A., Nienaber C.A. Marfan syndrome: therapy of cardiovascular manifestations. *Z Kardiol.* 1998 Mar; 87 (3): 173-84.
31. Von Kodolitsch Y., Raghunath M., Nienaber C.A. Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations. *Z Kardiol.* 1998 Mar; 87 (3): 150-60.
32. Von Kodolitsch Y., Raghunath M., Nienaber C.A. Marfan syndrome: strategies of interdisciplinary care. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998 Jan 2; 123 (1-2): 21-5.
33. Koh M.B., Hunt B.J. The management of perioperative bleeding. *Blood Rev.* 2003 Sep; 17 (3): 179-85.
34. Kohler F., Fotuhi P., Baumann G. Pregnancy and congenital heart defects. *Z Kardiol.* 2001; 90 (4): 30-5.
35. Lambaudie E., Depret-Mosser S., Occelli B., Papageorgiou T., Dognin A., Bertrand M., de Martinville B., Codaccioni X., Monnier J.C. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4 cases. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002 Jul-Aug; 30 (7-8): 567-75.
36. Lind J., Wallenburg H.C. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Sep; 98 (1): 28-35.
37. Loeys B., Nuytinck L., Van Acker P., Walraedt S., Bonduelle M., Sermon K., Hamel B., Sanchez A., Messiaen L., De Paepe A. Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenat Diagn.* 2002 Jan; 22 (1): 22-8.

38. Loscalzo J., Schafer A.I. Thrombosis and hemorrhage. Williams & Wilkins. 2-nd edition. 1998; 1135-1157.
39. Matsubara Shunji et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Neuroradiol.* 2000. June/July; 21: 1016-1020.
40. Milewicz D.M. Molecular genetics of Marfan syndrome and Ehlers-Danlos type IV. *Curr Opin Cardiol.* 1998 May; 13 (3): 198-204.
41. Mobeen I., Rossoff L.J. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review. *Postgrad Med J.* 2000; 76: 390-394.
42. Moodie D.S. Diagnosing Marfan syndrome is still based on clinical characteristics. *Cleve Clin J Med.* 1998 Apr; 65 (4): 176, 179-81.
43. Paternoster D.M., Santarossa C., Vettore N., Dalla Pria S., Grella P. Obstetric complications in Marfan's syndrome pregnancy. *Minerva Ginecol.* 1998 Oct; 50 (10): 441-3.
44. Preiss M., Hosli I., Holzgreve W., Zerkowski H.R. Aortic dissection in pregnancy in Marfan syndrome-case report and treatment concept. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2001 May-Jun; 205 (3): 110-3.
45. Rahman J., Rahman F.Z., Rahman W., al-Suleiman S.A., Rahman M.S. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med.* 2003 Sep; 48 (9): 723-8.
46. Rantamaki T., Kaitila I., Syvanen A.C., Lukka M., Peltonen L. Recurrence of Marfan syndrome as a result of parental germ-line mosaicism for an FBN1 mutation. *Am J Hum Genet.* 1999 Apr; 64 (4): 993-1001.
47. Shovlin C.L., Winstock A.R., Peters A.M., Jackson J.E., Hughes J.M. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 1995 Dec; 88 (12): 879-87.
48. Sermon K., Lissens W., Messiaen L., Bonduelle M., Vandervorst M., Van Steirteghem A., Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis of Marfan syndrome with the use of fluorescent polymerase chain reaction and the Automated Laser Fluorescence DNA Sequencer. *Fertil Steril.* 1999 Jan; 71 (1): 163-6.
49. Shovlin C.L., Leterte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management end review of pathogenic mechanisms. *Thorax.* 1999; 54: 714-729.
50. Simpson L.L., Athanassios A.M., D'Alton M.E. Marfan syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1997 Oct; 9 (5): 337-41.
51. Toudjarska I., Kilpatrick M.W., Lembessis P., Carra S., Harton G.L., Sisson M.E., Black S.H., Stern H.J., Gelman-Kohan Z., Shohat M., Tsiouras P. Novel approach to the molecular diagnosis of Marfan syndrome: application to sporadic cases and in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 2001 Apr 1; 99 (4): 294-302.
52. Uchida T., Ogino H., Ando M., Okita Y., Yagihara T., Kitamura S. Aortic dissection in pregnant woman with the Marfan syndrome. *Kyobu Geka.* 2002 Jul; 55 (8): 693-6.
53. Wallace G.M., Shovlin C.L. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax.* 2000 Aug; 55 (8): 685-90.

## References:

1. Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes [*Gemorragicheskie zabolovaniya i sindromy (In Russian)*]. Moscow. 1988; 526 s.
2. Kulakov V.I., Serov V.N., Abubakirova A.M., Baranov I.I. Obstetric hemorrhage [*Akusher-skie krvotecheniya (In Russian)*]. Moscow. 1998.
3. Makatsariya A.D., Belenkov Yu.N., Beilin A.L. Pregnancy and congenital heart disease [*Bere-mennost' i vrozhdennye poroki serdtsa (In Russian)*]. Moscow. 2001; 416 s.
4. Serov V.N., Makatsariya A.D. Thrombotic and hemorrhagic complications in obstetrics [*Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozh-neniya v akusherstve (In Russian)*]. Moscow. 1987; 288 s.
5. Sukhanova G.A. Identification and correction of hemostasis in mesenchymal dysplasia. PhD. Diss. [*Vyyavlenie i korrektsiya narushenii gemostaza pri mezenkhimal'nykh displaziyakh. Diss. ...kand. med. nauk (In Russian)*]. Barnaul. 1993.
6. Fomina I.G., Makarov I.E., Prokof'eva E.B. *Klin-ich. meditsina.* 2001; 79 (6): 52-55.
7. Abdalla S.A., Pece-Barbara N., Vera S., Tapia E., Paez E., Bernabeu C., Letarte M. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Hum Mol Genet.* 2000 May 1; 9 (8): 1227-37.
8. Abdalla S.A., Geithoff U.W., Bonneau D., Plau-chu H. et al. Visceral manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet.* 2003; 40: 494-502.
9. Aburawi E.H., O'Sullivan J., Hasan A. Marfan's syndrome: a review. *Hosp Med.* 2001 Mar; 62 (3): 153-7.
10. Adam H., Radow L. Anesthesia for section caesarean with aortic dissection in Marfan Syndrome. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002 Oct; 37 (10): 630-5.
11. Akashi H., Tayama K., Fujino T., Onitsuka S., Sakashita H., Aoyagi S. Surgical treatment for acute type A aortic dissection in pregnancy: a case of aortic root replacement just after Cesarean section. *Jpn Circ J.* 2000 Sep; 64 (9): 729-30.
12. Andelfinger G., Shirali G.S., Rauniker R.A., Atz A.M. Functional pulmonary atresia in neonatal Marfan's syndrome: successful treatment with inhaled nitric oxide. *Pediatr Cardiol.* 2001 Nov-Dec; 22 (6): 525-6. Epub 2001 Dec 04.
13. Ben Letaifa D., Slama A., Methamem M., Ben Jazia K., Jegham H. Anesthesia for cesarean section in a Marfan patient with complicated aortic dissection. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002 Oct; 21 (8): 672-5.
14. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001 Jul; 7 (3): 178-94.
15. Brar H.B. Anaesthetic management of a caesarean section in a patient with Marfan's syndrome and aortic dissection. *Anaesth Intensive Care.* 2001 Feb; 29 (1): 67-70.
16. Burrows N.P. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos Syndrome. *Clin Experim Dermatol.* 1999; 24: 99-106.
17. Child A.H. Marfan syndrome--current medical and genetic knowledge: how to treat and when. *J Card Surg.* 1997 Mar-Apr; 12 (2): 131-5; discussion 135-6.
18. Colman J.M., Sermer M., Seaward P.G., Siu S.C. Congenital heart disease in pregnancy. *Cardiol Rev.* 2000 May-Jun; 8 (3): 166-73.
19. Dean J.C. Management of Marfan syndrome. *Heart.* 2002 Jul; 88 (1): 97-103.
20. Dominiq P.G. Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Annals of vascular surgery.* May 2002.
21. Draca S. Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? *Autoim-munity.* 2002 Aug; 35 (5): 307-12.
22. Mayet J., Steer P., Somerville J. Marfan syndrome, aortic dilatation, and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998 Oct; 92 (4 Pt 2): 713.
23. Figueiredo S., Martins E., Lima M.R., Alvares S. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2001 Dec; 20 (12): 1203-18.
24. Guttmaier A.E., Marchuk D.A., White R. Hered-itary hemorrhagic telangiectasia. *Current cnccepts. The New England Journal of Medi-cine.* 1995; 333 (14): 918-925.
25. Heather N.Y., Walker L.C. Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme defi-ciency and the clinical phenotype of Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Molecular genetics and metabolism.* 2002; 71: 212-224.
26. Jakobi P., Weiner Z., Best L., Itskovitz-Eldor J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations. *Obstet Gynecol.* 2001 May; 97 (5 Pt 2): 813-4.
27. Jerez Matas A.L., Sahagun de la Lastra J., Diaz Jimenez J. Epidural anesthesia for cesarean section in a patient with Marfan syndrome. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2000 Mar; 47 (3): 134.
28. Jondeau G., Nataf P., Belarbi A., Farcot J.C., lung B., Delorme G., Gandjbakhch I., Bourdar-ias J.P. Aortic dissection at 6 months gestation in a woman with Marfan's syndrome. *Masui.* 2002 Aug; 51 (8): 916-20.
29. Khurshid I., Downie G.H. Pulmonary arteriove-nous malformation. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 191-197.
30. Von Kodolitsch Y., Raghunath M., Karck M., Haverich A., Nienaber C.A. Marfan syndrome: therapy of cardiovascular manifestations. *Z Kardiol.* 1998 Mar; 87 (3): 173-84.
31. Von Kodolitsch Y., Raghunath M., Nienaber C.A. Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifes-tations. *Z Kardiol.* 1998 Mar; 87 (3): 150-60.
32. Von Kodolitsch Y., Raghunath M., Nienaber C.A. Marfan syndrome: strategies of interdisciplinary care. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998 Jan 2; 123 (1-2): 21-5.
33. Koh M.B., Hunt B.J. The management of peri-operative bleeding. *Blood Rev.* 2003 Sep; 17 (3): 179-85.
34. Kohler F., Fotuhi P., Baumann G. Pregnancy and congenital heart defects. *Z Kardiol.* 2001; 90 (4): 30-5.
35. Lambaudie E., Depret-Mosser S., Occelli B., Papageorgiou T., Dognin A., Bertrand M., de Martinville B., Codaccioni X., Monnier J.C. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4

- cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002 Jul-Aug; 30 (7-8): 567-75.
36. Lind J., Wallenburg H.C. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Sep; 98 (1): 28-35.
  37. Loeys B., Nuytinck L., Van Acker P., Walraedt S., Bonduelle M., Sermon K., Hamel B., Sanchez A., Messiaen L., De Paepe A. Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenat Diagn*. 2002 Jan; 22 (1): 22-8.
  38. Loscalyo J., Schafer A.I. Thrombosis and hemorrhage. Williams & Wilkins. 2-nd edition. 1998; 1135-1157.
  39. Matsubara Shunji et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Neuradiol*. 2000. June/July; 21: 1016-1020.
  40. Milewicz D.M. Molecular genetics of Marfan syndrome and Ehlers-Danlos type IV. *Curr Opin Cardiol*. 1998 May; 13 (3): 198-204.
  41. Mobeen I., Rossoff L.J. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review. *Postgrad Med J*. 2000; 76: 390-394.
  42. Moodie D.S. Diagnosing Marfan syndrome is still based on clinical characteristics. *Cleve Clin J Med*. 1998 Apr; 65 (4): 176, 179-81.
  43. Paternoster D.M., Santarossa C., Vettore N., Dalla Pria S., Grella P. Obstetric complications in Marfan's syndrome pregnancy. *Minerva Ginecol*. 1998 Oct; 50 (10): 441-3.
  44. Preiss M., Hosli I., Holzgreve W., Zerkowski H.R. Aortic dissection in pregnancy in Marfan syndrome—case report and treatment concept. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2001 May-Jun; 205 (3): 110-3.
  45. Rahman J., Rahman F.Z., Rahman W., al-Suleiman S.A., Rahman M.S. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med*. 2003 Sep; 48 (9): 723-8.
  46. Rantamaki T., Kaitila I., Syvanen A.C., Lukka M., Peltonen L. Recurrence of Marfan syndrome as a result of parental germ-line mosaicism for an FBN1 mutation. *Am J Hum Genet*. 1999 Apr; 64 (4): 993-1001.
  47. Shovlin C.L., Winstock A.R., Peters A.M., Jackson J.E., Hughes J.M. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM*. 1995 Dec; 88 (12): 879-87.
  48. Sermon K., Lissens W., Messiaen L., Bonduelle M., Vandervorst M., Van Steirteghem A., Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis of Marfan syndrome with the use of fluorescent polymerase chain reaction and the Automated Laser Fluorescence DNA Sequencer. *Fertil Steril*. 1999 Jan; 71 (1): 163-6.
  49. Shovlin C.L., Leterte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax*. 1999; 54: 714-729.
  50. Simpson L.L., Athanassios A.M., D'Alton M.E. Marfan syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997 Oct; 9 (5): 337-41.
  51. Toudjarska I., Kilpatrick M.W., Lembessis P., Carra S., Harton G.L., Sisson M.E., Black S.H., Stern H.J., Gelman-Kohan Z., Shohat M., Tsiouras P. Novel approach to the molecular diagnosis of Marfan syndrome: application to sporadic cases and in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*. 2001 Apr 1; 99 (4): 294-302.
  52. Uchida T., Ogino H., Ando M., Okita Y., Yagihara T., Kitamura S. Aortic dissection in pregnant woman with the Marfan syndrome. *Kyobu Geka*. 2002 Jul; 55 (8): 693-6.
  53. Wallace G.M., Shovlin C.L. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax*. 2000 Aug; 55 (8): 685-90.

#### Сведения об авторе:

Радецкая Людмила Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: udaeva@gmail.com.

#### About the author:

Radetskaya Lyudmila Sergeevna – MD, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University.

Adress: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: udaeva@gmail.com.