

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149

## Современные критерии диагностики основных диспластических фенотипов (синдром Марфана и синдром Черногубова — Элерса — Данло): достаточность и применимость в медицинской практике

И.А. Викторова<sup>1</sup>, Д.С. Иванова<sup>1</sup>, А.М. Полтавцева<sup>1</sup>, Д.Б. Тулкибаева<sup>1</sup>, А.М. Адырбаев<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия<sup>2</sup>БУЗОО «КМХЦ» МЗОО, Омск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Синдром Черногубова — Элерса — Данло и синдром Марфана являются одними из наиболее распространенных дифференцированных моногенных синдромов дисплазии соединительной ткани, с которыми могут столкнуться врачи разных специальностей. Для их диагностики были разработаны согласительные критерии, в соответствии с которыми необходимо проведение тщательного углубленного обследования. В статье изложены трудности применения этих критериев в клинической практике, в связи с чем в русскоязычных источниках пациенты с этими синдромами формально исключаются из научных исследований, при этом широко используется термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани». Описаны полисистемные полиорганные диспластические поражения при моногенных синдромах, которые не в полной мере учитываются в современных критериях диагностики. В то же время отмечено, что несвоевременная диагностика моногенных синдромов может стать причиной отсутствия настороженности в отношении состояний, которые могут обусловить осложненное течение физиологических процессов (например, беременность) или даже стать причиной летального исхода. Подчеркивается необходимость разработки технологий интеллектуальной поддержки врачебных решений для более широкой и своевременной диагностики моногенных синдромов, что обеспечит повышение качества оказания медицинской помощи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром Марфана, синдром Элерса — Данло, дисплазия соединительной ткани, диспластический фенотип, эктазия твердой мозговой оболочки, Гентские критерии, Вильфраншские критерии.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Викторова И.А., Иванова Д.С., Полтавцева А.М. и др. Современные критерии диагностики основных диспластических фенотипов (синдром Марфана и синдром Черногубова — Элерса — Данло): достаточность и применимость в медицинской практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):144–149. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149.

## Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice

I.A. Viktorova<sup>1</sup>, D.S. Ivanova<sup>1</sup>, A.M. Poltavtseva<sup>1</sup>, D.B. Tulkibaeva<sup>1</sup>, A.M. Adyrbaev<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation<sup>2</sup>Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region, Omsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Chernogubov-Ehlers-Danlos and Marfan syndromes belong to the most common differentiated monogenic disorders of connective tissue dysplasia, and health care providers of various specialties may deal with such patients. The agreed diagnostic criteria have been devised for these diseases and they should be used for conducting a thorough medical examination. The article refers to some difficulties associated with the application of these criteria to clinical practice. As a result, in Russian-language literature the patients with these syndromes are formally excluded from the research, and in this context a term "non-differentiated connective tissue dysplasia" is commonly used. As noted, multisystem dysplasia disorders with the involvement of different organs that occur in patients with monogenic syndromes are not fully reflected in the modern diagnostic criteria. At the same time a delayed diagnosis of monogenic syndromes may lead to the absence of alert about the conditions that potentially complicate the course of physiological processes (e.g. pregnancy) or even cause lethal outcomes. The authors emphasize the need for developing intellectual technologies to support physician's decisions that are focused on a broader and timely diagnosis of monogenic syndrome as they will help to improve the quality of medical care.

**KEYWORDS:** Marfan syndrome, Chernogubov-Ehlers-Danlos syndrome, dysplasia of connective tissue, dysplasia phenotype, dural ectasia, Ghent criteria, Villefranche criteria.

**FOR CITATION:** Viktorova I.A., Ivanova D.S., Poltavtseva A.M. et al. Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):144–149 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149.

Термин «дисплазия соединительной ткани» на территории постсоветского пространства так прочно вошел в медицинскую практику, что многие ревматологи, кардиологи, гастроэнтерологи и терапевты не стремятся вери-

фицировать моногенные синдромы, нередко скрывающиеся за привычным обликом пациента-диспластика. По зарубежным и отечественным данным известно, что у таких больных постановке правильного диагноза предшествует от 2 до 15

лет хождения по специалистам, что свидетельствует о неэффективном оказании медицинской помощи [1].

Основные традиционно выделяемые диспластические фенотипы — это марфаноподобный (с долихостеномелией, арахнодактилией) и элерсоподобный (с гипермобильностью суставов, гиперэластичной кожей) нередко перекрещиваются между собой с невозможностью выделения ведущего. Поскольку А.Н. Черногубов первым описал синдром повышенной растяжимости кожи в 1891 г., назвав его генерализованным нарушением соединительной ткани, а позже этот синдром был описан дерматологами Э. Элерсом (1901) и Х.А. Данло (1908), правильнее синдром называть синдромом Черногубова — Элерса — Данло (СЧЭД) [2].

При наличии у пациентов диспластических признаков применение Гентских или Вильфраншских критериев или более современных критериев, разработанных Международным консорциумом в 2017 г., помогает приблизиться к диагностике синдрома Марфана (СМ) и СЧЭД. Тем не менее моногенные синдромы часто упускаются из виду. Об этом свидетельствует количество пациентов под наблюдением в генетических консультациях городов-миллионников. Так, эпидемиологические данные свидетельствуют о распространенности СМ — 1 новорожденный на 10 тыс. [3], а СЧЭД — 1 новорожденный на 5 тыс. [4]. Значит, в городе с миллионом жителей должно стоять на учете как минимум 100 пациентов с СМ и 200 пациентов с СЧЭД. На самом деле эти цифры в 10 раз меньше. Объяснений этому несколько. Во-первых, клиническое применение Гентских критериев для диагностики СМ затруднено в связи с методами обследования для определения системного вовлечения соединительной ткани, в частности для определения протрузии вертлужной впадины и эктазии твердой мозговой оболочки. Клиническое исследование для верификации СЧЭД с использованием критериев, разработанных Международным консорциумом в 2017 г., трудоемко, так как включает 13 типов с многочисленным специфическим набором признаков, каждый из которых необходимо тщательно проверить, что занимает много времени, значительно превышающем время стандартного приема. Во-вторых, молекулярно-генетические исследования, безусловно показанные в этой ситуации, в рутинной медицинской практике для большинства пациентов недоступны из-за высокой стоимости (не входят в оплату системы обязательного медицинского страхования). В-третьих, широкая представленность фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани от маловыраженных до тяжелых форм требует знаний и навыков по верификации ведущих критериев для диагностики моногенных синдромов. Инертность врачей в аспекте распознавания моногенных синдромов также играет определенную роль.

Обращает на себя внимание и тот факт, что даже в научных исследованиях до сих пор используется термин, применимый для первичного контакта врача с пациентом, — «дисплазия соединительной ткани», без расшифровки конкретного вовлечения соединительной ткани даже по групповой принадлежности и тем более верификации моногенного синдрома. Такой подход теряет научную ценность, так как не выявляет особенности генетически детерминированного состояния, реализующегося через конкретный диспластический фенотип. В силу указанных выше причин большая часть моногенных синдромов остается нераспознанной. В то же время пациенты испытывают невероятные трудности до постановки точного диагноза и соответствующего лечения: женщины имеют осложнения

во время беременности и родов, а люди молодого возраста внезапно погибают или становятся инвалидами от разрывов сосудов различных локализаций [4, 5].

С другой стороны, у генетиков с большим клиническим опытом возникают подозрения, что имеющиеся критерии в отношении моногенных синдромов несовершенны, так как не учитывают минимальный набор признаков, необходимых для установления клинического диагноза, в частности для сосудистого подтипа СЧЭД [4]. Таким образом, совершенствование знаний и навыков врачей в этой области и более широкое применение молекулярно-генетического анализа в медицинской практике, особенно в научных изысканиях, даст более точные критерии диспластических фенотипов и моногенных синдромов.

Синдром Черногубова — Элерса — Данло принято считать самым часто встречающимся заболеванием среди всех заболеваний соединительной ткани, которые связаны с нарушениями в генах коллагена. Эти заболевания имеют как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования [6–8]. СМ является более редко встречающимся генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванным патологическими вариантами гена фибриллина 1 (*FBN1*) [9, 10], кодирующего важнейшую структурную часть микрофибрилл эластических волокон — фибриллин [10]. Распространенность СМ колеблется от 17–20 случаев на 100 тыс. человек до 1 случая на 10–15 тыс. человек [9, 11, 12]. Примерно в 27% случаев мутация возникает *de novo*, при этом у больного отсутствует семейный анамнез, и диагноз ставится клинически с использованием Гентских критериев (1996, 2010). Гентские критерии описывают скелетные, сердечно-сосудистые, глазные, легочные, кожные проявления наряду с семейным анамнезом, а также результаты генетического тестирования и используют систему баллов для установления диагноза [3, 10, 12]. В Гентских критериях указывается, что такое проявление СМ, как патология аорты (в частности, аневризма аорты) развивается только с достижением возраста 21 год. Это делает критерии малоприменимыми у более молодых пациентов [9]. Исходя из этого, необходимо более детально изучать другие проявления данного заболевания и понятие «вовлеченность соединительной ткани».

Поскольку суставные проблемы встречаются при СЧЭД и СМ в 100% случаев, пациенты часто обращаются к ревматологам. Дефекты соединительной ткани клинически проявляются у пациентов в виде избыточной подвижности суставов и хронических болевых синдромов в виде полиартралгии или полиартритов [13].

Оба синдрома ассоциируются с многочисленными отклонениями в опорно-двигательном аппарате, включая сколиоз, деформации грудной клетки и стопы. Эти нарушения включены как в системные Гентские критерии, так и в критерии Международного консорциума 2017 г. [8], играют значительную роль в диагностике заболеваний [3]. Отличительные характеристики скелета пациентов как с СМ, так и с некоторыми подтипами СЧЭД включают астеническое телосложение, высокий рост, превышающий верхние границы возрастных норм, высокое дугообразное небо, скученность зубов — это признаки классического «марфановидного фенотипа». А вот лицевые дизморфии — длинное узкое лицо и череп (долихоцефалия) со сглаженными скулами (гипоплазия скуловых костей), ретро- или микрогнатия, глубоко посаженные глаза (энофтальм), скошенные вниз глазные щели — патогномичные признаки систем-

ного вовлечения при СМ. Кроме того, появились описания ушных раковин большого размера, низко посаженных и повернутых кзади, а также патологии височной кости, включающей изменения наружного уха, косточек среднего уха и вестибулярного акведука при СМ [3].

Патогномоничным для СМ и крайне опасным признан дефект твердой мозговой оболочки (*ectasia dura matter*), обычно это прогрессирующее со временем расширение позвоночного канала. Наиболее часто поражается пояснично-крестцовый отдел позвоночника, наиболее распространенными клиническими симптомами являются боль в пояснице, головная боль, слабость и потеря чувствительности конечностей, иногда ректальная боль и боль в области гениталий [14]. При обследовании с помощью КТ и МРТ у 63–92% пациентов с СМ выявляется пояснично-крестцовая эктазия. Доказано, что дуральная эктазия может проявляться постуральными головными болями из-за внутричерепной гипотензии при утечке спинномозговой жидкости и скопления ликвора в области дурального расширения [14].

Современные исследования доказывают высокую распространенность рентгенологических признаков дефекта височной кости среди пациентов с СМ. Наличие аномального сообщения между нестерильными воздушными пространствами височной кости и стерильным субарахноидальным пространством может привести к менингиту, энцефалиту и внутричерепному абсцессу и служит показанием к корректирующей операции. Данный факт указывает на то, что клиницистам необходимо проявлять настороженность к жалобам пациентов с СМ на заложенность в ушах, шум, снижение слуха, постоянную ринорею, а также к жалобам, которые могут указывать на низкое внутричерепное давление, чтобы вовремя предупредить вышеуказанные осложнения [14]. Поражение органа слуха с ослаблением слуха в молодом возрасте также характерно для СЧЭД.

В связи с тем, что соединительная ткань входит в состав всех органов и систем организма, при ее поражении клинические проявления носят разнообразный и, как правило, системный характер [15]. *Офтальмологические проявления* при обоих синдромах включают нарушения аккомодации по типу близорукости и дальнозоркости, гипоплазию радужной оболочки с нарушением ее диафрагмальной функции, увеличение осевой длины глазного яблока, отслоение сетчатки, поражение роговичного слоя, глаукому и раннее развитие катаракты [16]. Эктопия и подвывих хрусталика — патогномоничная патология глаз для СМ, наблюдается примерно у 60% пациентов.

Среди *сердечно-сосудистых проявлений* СМ и СЧЭД основной причиной заболеваемости и смертности до настоящего времени считались поражения сосудов различного калибра, клапанов и их осложнения. Аневризма аорты, регургитация с аортального клапана с последующим расслоением аорты остаются патогномоничными и наиболее опасными для жизни проявлениями СМ. Такое клапанное поражение при СЧЭД и СМ, как пролапс митрального клапана с регургитацией или без нее, считается более «доброкачественным». Однако при прогрессировании митральной регургитации, увеличении левого предсердия и возникновении аритмий или присоединении инфекционного эндокардита эти поражения представляют угрозу для жизни [17–19]. В последнее время клиническими исследованиями доказано, что другие сердечно-сосудистые проблемы являются жизнеугрожающими для пациентов с СМ и другими вариантами дисплазии соеди-

нительной ткани, включая СЧЭД. Сердечная недостаточность, кардиомиопатия, наджелудочковые и желудочковые аритмии стали дополнительными причинами смертей. При этом гипертрофия левых отделов сердца и дисфункция миокарда могут быть как результатом клапанного поражения, так и первичным проявлением заболевания миокарда без клапанной патологии — кардиомиопатии [11, 15, 20, 21].

Эпидемиологическое исследование в Германии подтвердило значительное увеличение числа случаев сердечной недостаточности и кардиомиопатии среди пациентов с СМ [11]. Дисфункция левого желудочка при СМ вызывается множественными факторами, включающими как поражение клапана, так и молекулярные изменения структуры миокарда. Показано, что дилатация левого желудочка и/или сердечная недостаточность в результате регургитации через митральный или аортальный клапан могут не исчезнуть после замены клапана. Это подтверждает необратимые структурные изменения миокарда, связанные не только с гемодинамическими, но и с генетическими молекулярными нарушениями в мышце сердца. Желудочковая тахикардия у пациентов с СМ — еще одна важная проблема, уменьшающая продолжительность жизни. У таких пациентов существует множество факторов, которые предрасполагают к желудочковой аритмии, включая аномальную турбулентность сердечного ритма, дисфункцию левого желудочка при мутации в экзонах 24–32. Беспокойство вызывает утвердительный ответ на вопрос о том, могут ли пароксизмы желудочковой тахикардии привести к внезапной сердечной смерти [11, 20, 21]. Таким образом, остается открытым вопрос, должен ли рутинный мониторинг сердечного ритма входить в стандарт при наблюдении пациентов с СМ и другими диспластическими фенотипами, поскольку не выявленные пароксизмы желудочковой тахикардии могут стать причиной фатального исхода.

Известно, что *заболевания мочевыводящих путей* не входят в критерии диагноза СМ, и в литературе отсутствуют описания хронических симптомов со стороны мочевыводительной системы у этих пациентов, за исключением единичного случая задержки мочи при внешней компрессии эктазией твердой мозговой оболочки [22] и недержания мочи у женщин с СМ в перименопаузе [23]. Тем не менее вторичное по отношению к сосудистым или неврологическим проявлениям возникновение патологии мочевыводящих путей является закономерным. Во Франции были обследованы пациенты с СМ, лечившиеся в нейроурологическом отделении по поводу нарушений мочеиспускания. Авторы описали два разных механизма возникновения данной патологии: 1) ишемический спинальный инсульт, который является осложнением во время расслоения аорты или хирургического вмешательства по поводу расслоения; 2) прогрессирующая дуральная эктазия при прямой компрессии корня крестца [24].

Вовлечение репродуктивной системы (половых органов) и системы мочевыведения характерно не только для СМ, но и для СЧЭД. Так, описаны выпадения половых органов у женщин (пролапс матки), в родах возможны повреждения оболочек плода, разрыв матки. Раннее отхождение околоплодных вод — признак патогномоничный для СЧЭД. В связи с этим разработаны отдельные клинические рекомендации по беременности и родам у пациенток с СМ и СЧЭД.

Классификация СЧЭД появилась в конце 1960-х годов и включала 5 различных подтипов [25]. В 1986 г. на основе фенотипических признаков и моделей наследования разработаны Берлинские критерии, включающие 11 подтипов СЧЭД [1]. Номенклатура СЧЭД претерпела многочисленные

пересмотры [26]. Долгое время в диагностике СЧЭД пользовались популярностью Вильфраншские критерии [27]. В 2017 г. Международным консорциумом создана новая номенклатура СЧЭД, основой которой является деление синдрома на типы в зависимости от мутаций определенных генов, клинических проявлений и патогенетических особенностей [8]. Подход на основе доказанных генетических мутаций исключает значительную часть субъективной интерпретации классификаций, это всегда повышает достоверность диагностических критериев. Кроме того, к созданию номенклатуры были привлечены врачи разного профиля (генетики, ревматологи, кардиологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, стоматологи, нефрологи, неврологи, иммунологи), так как СЧЭД имеет в своей основе системный характер поражения соединительной ткани, специфичный для каждого органа и системы [13]. В новой номенклатуре выделены следующие типы СЧЭД по номерам: 1. Классический. 2. Классически-подобный. 3. Клапанно-сердечный. 4. Сосудистый. 5. Гипермобильный. 6. Артрохалазийный. 7. Дерматоспараксисный. 8. Кифосколиотический. 9. Синдром хрупкой роговицы. 10. Спондилодиспластический. 11. Мышечно-контрактурный. 12. Миопатический. 13. Периодонтальный (зубной) [27]. Большую часть (90%) высланных случаев СЧЭД составляют гипермобильный и классический типы [8, 25, 28].

Клинические проявления, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, вздутие живота и нарушение функции кишечника), распространены не только у пациентов с СЧЭД, но и при СМ и других марфаноидных фенотипах в связи с гастро- и трансервоптозом как проявлениями системного спланхноптоза. Показано также, что расстройства взаимодействия кишечника и мозга, например синдром раздраженного кишечника, более распространены у этой категории пациентов и часто сложны для коррекции даже при помощи психотропных препаратов [23]. Учитывая предрасположенность к развитию депрессивных состояний [7], подбор адекватного антидепрессанта может решить проблему функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Симптомы, связанные с поражением респираторного тракта при СЧЭД и СМ, могут быть неспецифическими, включая одышку, кашель, непереносимость физических нагрузок, охриплость голоса, хрипы и стеснение в груди [29]. Дыхательные расстройства при СЧЭД также могут включать астму и атопические симптомы, связанные с дисрегуляцией тучных клеток, поражение гортани [29], дыхательную мышечную слабость, апноэ во сне [30], пневмонию, буллезную болезнь легких и пневмоторакс [31].

Неспецифическими признаками, характерными для всех диспластических фенотипов, признаны астения, плохая переносимость физических нагрузок, расстройства сна. Изменения не только скелета, но и мышц — частые находки у этой категории пациентов: гипотония и гипотрофия мышц спины и живота, грыжевые выпячивания в области передней брюшной стенки, мышечная гипотония кистей рук. Поражение опорно-двигательного аппарата приводит к кифосколиотическому поражению позвоночника, дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, пародонтозу и изменениям зубов [18, 30, 31].

Хроническая боль является одним из наиболее частых и изнурительных симптомов для людей с СМ и СЧЭД. Патогенез боли при СЧЭД является многофакторным и до конца не изученным. Люди с СЧЭД страдают не только от ноцицептивной боли, связанной с растяжением связок и травмами

при слабости суставов, но также обычно выявляется гипералгезия и упорная боль с признаками невропатического происхождения. Недавние исследования выявили маловолокнистую невропатию как стандартную особенность, которая может в некоторой степени объяснить широко распространенные невропатические боли у данной категории пациентов [32].

Учитывая многочисленные и постоянные болевые ощущения у пациентов с СМ и СЧЭД, эти синдромы рассматривают как причину «хронического болевого состояния» [32, 33]. С возрастом среди пожилых пациентов бремя хронической боли становится наиболее важным и требует особых подходов к лечению. Боль способствует существенному ухудшению физического и психического здоровья, а также снижению качества жизни, ее следует учитывать и оценивать при постановке диагноза и постоянно контролировать в течение всего периода наблюдения и лечения таких пациентов [32, 33]. При хроническом болевом синдроме широко применяются немедикаментозные методы лечения. Используются как механическое воздействие, так и тепловые, электрические, ультразвуковые методы, иглоукальвание [32]. Изолированное применение препаратов из группы НПВП обеспечивает непродолжительный и непостоянный эффект [33]. Отмечается необходимость комплексного воздействия лекарственных средств и физиотерапевтических методик в большинстве публикаций [34]. Стоит отметить, что пациенты с СМ и СЧЭД в связи с нарушением соединительной ткани кожного покрова могут испытывать трудности при заживлении ран, поэтому хирургические методы лечения для данной группы пациентов должны быть строго обоснованными. Если же оперативное лечение все-таки проводится, следует учитывать репаративные особенности организма в послеоперационном периоде [4, 17].

Таким образом, знание современных критериев диагностики СМ и СЧЭД — основа для выявления этих заболеваний. Современные критерии для СМ (Гентские) [35] и для СЧЭД (Международного консорциума 2017 г.) [8] отличаются большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с предыдущими, однако не охватывают всех поражений различных органов и систем, данные о которых опубликованы к настоящему времени в научной литературе и представлены в этом обзоре. Для упрощения применения сложных диагностических таблиц целесообразно разработать интеллектуальную технологию поддержки врачебных решений, которая необходима для установления клинических диагнозов СМ и СЧЭД. Более широкое использование молекулярно-генетических методов как в научных исследованиях, так и в рутинной медицинской практике, несомненно, увеличит число случаев своевременной диагностики моногенных синдромов. Применение современных знаний об органических поражениях, а также подходов к их ведению улучшит качество оказания помощи данной категории пациентов.

### Литература

1. McGillis L., Mittal N., Santa Mina D. et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers-Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *Am J Med Genet Part A*. 2020;182(3):484–492. DOI: 10.1002/ajmg.a.61459.
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., ред. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Элерса — Данло. М.: ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева». 2014.
3. Викторова И.А., Иванова Д.С., Коншу Н.В., Гришечкина И.А. Скелетопатии при синдроме Марфана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):17–20. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
4. Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С. и др. Сосудистый тип синдрома Элерса — Данло — редкое моногенное заболевание соединительной

- ткани. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90.
5. Викторова И.А., Викторов С.И. Ретроспективное клинико-анатомическое исследование случая внезапной смерти мужчины с марфаноподобным фенотипом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008;3:36–39.
6. Николаева Е.А., Семьячкина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса — Данло, трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):22–30. DOI: 10.21508/10274065-2021-66-1-22-30.
7. Троицкая Л.А., Суркова К.Л., Семьячкина А.Н. и др. Эмоционально-личностные особенности подростков с синдромом Элерса — Данло. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(2):101–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-101-104.
8. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
9. Roman M.J., Devereux R.B., Preiss L.R. et al. Associations of Age and Sex with Marfan Phenotype. *The National Heart, Lung, and Blood Institute Gen TAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry. Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001647. DOI: 10.1161/circgenetics.116.001647.
10. Yuduo Wu, Hairui Sun, Jianbin Wang et al. Marfan syndrome: whole-exome sequencing reveals de novo mutations, second gene and genotype–phenotype correlations in the Chinese population. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20203356. DOI: 10.1042/BSR20203356.
11. Andersen N.H., Groth K.A., Berglund A. et al. Non-aortic cardiovascular disease in Marfan syndrome: a nationwide epidemiological study. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:1106–1115. DOI: 10.1007/s00392-021-01858-3.
12. Finsterer J., Scorza F.A. Fatal, hemorrhagic stroke despite thrombectomy after Tirone-David procedure in Marfan syndrome due to a novel compound heterozygous FBN1 variant. *Brain Hemorrhages.* 2022 (online ahead of print). DOI: 10.1016/j.hebst.2022.01.002.
13. Трисветова Е.Л. Клинические признаки синдрома Элерса — Данло и элерсopodobного фенотипа. Медицинские новости. 2018;4:58–64.
14. Uri Chavkin, Adi Brenner-Ullman, Omer Jacob Ungar et al. Prevalence of temporal bone tegmen defects among patients with Marfan syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(5):421–424. DOI: 10.1080/00016489.2019.1575524.
15. Borger M.A., Mansour M.C., Levine R.A. Atrial fibrillation and mitral valve prolapse: time to intervene? *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:275–277. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.018.
16. Vanhonselbrouck E., Consejo A., Coucke P.J. et al. The corneal shape in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(4):405–410. DOI: 10.1111/aos.14636.
17. Gialdini G., Parikh N.S., Chatterjee A. Rates of spinal cord infarction after repair of aortic aneurysm or dissection. *Stroke.* 2017;48:2073–2077. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017071.
18. Laganà G., Venza N., Malara A. et al. Obstructive Sleep Apnea, Palatal Morphology, and Aortic Dilatation in Marfan Syndrome Growing Subjects: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(6):3045. DOI: 10.3390/ijerph18063045.
19. Muiño-Mosquera L., De Wilde H., Devos D. et al. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:300. DOI: 10.1186/s13023-020-01581-8.
20. García-Izquierdo E., Moñivas-Palomero V., Forteza A. et al. Left atrial strain in the assessment of diastolic function: providing new insights into primary myocardial dysfunction in Marfan syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:2735–2745. DOI: 10.1007/s10554-021-02247-7.
21. Rouf R., MacFarlane E.G., Takimoto E. et al. Nonmyocyte ERK1/2 signaling contributes to load-induced cardiomyopathy in Marfan mice. *JCI Insight.* 2017;2:e91588. DOI: 10.1172/jci.insight.91588.
22. Chan S.S., Chan D.K., Pang S.M. et al. Urinary incontinence should be added to the manifestation in women with Marfan syndrome. *Int Urogynecol J.* 2010;21:583–587. DOI: 10.1007/s00192-009-1078-4.
23. Hentzen C., Turmel N., Chesnel C. et al. Urinary Disorders and Marfan Syndrome: A Series of 4 Cases. *Urol Int.* 2018;101(3):369–371. DOI: 10.1159/000484696.
24. Stone J.G., Bergmann L.L., Takamori R., Dono van D.J. Giant pseudomeningocele causing urinary obstruction in a patient with Marfan syndrome. *J Neurosurg Spine.* 2015;23:77–80. DOI: 10.3171/2014.11.SPINE131086.
25. Feldman E.C.H., Hivick D.P., Slepian P.M. et al. Pain Symptomatology and Management in Pediatric Ehlers–Danlos Syndrome: A Review. *Children (Basel).* 2020;7(9):146. DOI: 10.3390/children7090146.
26. Chohan K., Mittal N., McGillis L. et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers–Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211025313. DOI: 10.1177/14799731211025313.
27. Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса — Данло. *Педиатр.* 2018;9(1):118–125. DOI: 10.17816/PED91118-125.
28. Борзакова С.Н., Харитонов Л.А., Османов И.М. и др. Синдром Элерса — Данло (Данлоса) с поражением пищеварительного тракта, сердца, почек и других органов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1):183–190. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-183-190.
29. Mittal N., Mina D.S., McGillis L. et al. The GoodHope Ehlers Danlos Syndrome Clinic: development and implementation of the first interdisciplinary program for multi-system issues in connective tissue disorders at the Toronto General Hospital. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):357. DOI: 10.1186/s13023-021-01962-7.
30. Reyhler G., Liistro G., Pierard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
31. Seneviratne S.L., Maitland A., Afrin L. Mast Cell Disorders in Ehlers–Danlos Syndrome (for Non-experts). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):226–236. DOI: 10.1002/ajmg.c.31555.
32. Chopra P., Tinkle B., Hamonet C. et al. Pain management in the Ehlers — Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175:212–219. DOI: 10.1002/ajmg.c.31554.
33. Speed T.J., Mathur V.A., Hand M. et al. Characterization of pain, disability, and psychological burden in Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(2):315–323. DOI: 10.1002/ajmg.a.38051.
34. Викторова И.А., Иванова Д.С., Кочимов Р.Ш. и др. Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса — Данло. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(8):498–503. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.
35. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised ghent nosology for the marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.

## References

1. McGillis L., Mittal N., Santa Mina D. et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers–Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *Am J Med Genet Part A.* 2020;182(3):484–492. DOI: 10.1002/ajmg.a.61459.
2. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., eds. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Ehlers–Danlos syndrome. M.: Federal State Budgetary Institution "Dmitry Rogachev FGC DGOI" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2014. (in Russ.).
3. Viktorova I.A., Ivanova D.S., Konshu N.V., Grisechekina I.A. Musculoskeletal pathology in patient with Marfan syndrome. *Medical news of North Caucasus.* 2017;12(1):17–20 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
4. Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S. et al. Vascular Type of Ehlers–Danlos Syndrome — a Rare Monogenic Connective Tissue Disease. *Ros Vestn Perinatoli Pediatr.* 2020;65(6):84–90 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90.
5. Viktorova I.A., Viktorov S.I. Retrospective clinical-anatomical research of the sudden death case of a man with the marfan-like phenotype. *Medical news of north Caucasus.* 2008;3:36–39 (in Russ.).
6. Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Ros Vestn Perinatoli Pediatr.* 2021;66(1):22–30 (in Russ.). DOI: 10.21508/10274065-2021-66-1-22-30.
7. Troitskaya L.A., Surkova K.L., Semyachkina A.N. et al. Emotional and personal characteristics of adolescents with Ehlers–Danlos syndrome. *Ros Vestn Perinatoli Pediatr.* 2021;66(2):101–104 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-101-104.
8. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
9. Roman M.J., Devereux R.B., Preiss L.R. et al. Associations of Age and Sex with Marfan Phenotype. *The National Heart, Lung, and Blood Institute Gen TAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry. Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001647. DOI: 10.1161/circgenetics.116.001647.
10. Yuduo Wu, Hairui Sun, Jianbin Wang et al. Marfan syndrome: whole-exome sequencing reveals de novo mutations, second gene and genotype–phenotype correlations in the Chinese population. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20203356. DOI: 10.1042/BSR20203356.
11. Andersen N.H., Groth K.A., Berglund A. et al. Non-aortic cardiovascular disease in Marfan syndrome: a nationwide epidemiological study. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:1106–1115. DOI: 10.1007/s00392-021-01858-3.
12. Finsterer J., Scorza F.A. Fatal, hemorrhagic stroke despite thrombectomy after Tirone-David procedure in Marfan syndrome due to a novel compound

- heterozygous FBN1 variant. *Brain Hemorrhages*. 2022 (online ahead of print). DOI: 10.1016/j.hest.2022.01.002.
13. Trisvetova E.L. Clinical features of Ehlers — Danlos syndrome and elusive-like phenotype. *Meditinskije novosti*. 2018;4:58–64 (in Russ.).
  14. Uri Chavkin, Adi Brenner-Ullman, Omer Jacob Ungar et al. Prevalence of temporal bone tegmen defects among patients with Marfan syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(5):421–424. DOI: 10.1080/00016489.2019.1575524.
  15. Borger M.A., Mansour M.C., Levine R.A. Atrial fibrillation and mitral valve prolapse: time to intervene? *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:275–277. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.018.
  16. Vanhosebrouck E., Consejo A., Coucke P.J. et al. The corneal shape in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(4):405–410. DOI: 10.1111/aos.14636.
  17. Gialdini G., Parikh N.S., Chatterjee A. Rates of spinal cord infarction after repair of aortic aneurysm or dissection. *Stroke*. 2017;48:2073–2077. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017071.
  18. Laganà G., Venza N., Malara A. et al. Obstructive Sleep Apnea, Palatal Morphology, and Aortic Dilatation in Marfan Syndrome Growing Subjects: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):3045. DOI: 10.3390/ijerph18063045.
  19. Muñio-Mosquera L., De Wilde H., Devos D. et al. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:300. DOI: 10.1186/s13023-020-01581-8.
  20. García-Izquierdo E., Moñivas-Palomero V., Forteza A. et al. Left atrial strain in the assessment of diastolic function: providing new insights into primary myocardial dysfunction in Marfan syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:2735–2745. DOI: 10.1007/s10554-021-02247-7.
  21. Rouf R., MacFarlane E.G., Takimoto E. et al. Nonmyocyte ERK1/2 signaling contributes to load-induced cardiomyopathy in Marfan mice. *JCI Insight* 2017;2:e91588. DOI: 10.1172/jci.insight.91588.
  22. Chan S.S., Chan D.K., Pang S.M. et al. Urinary incontinence should be added to the manifestation in women with Marfan syndrome. *Int Urogynecol J*. 2010;21:583–587. DOI: 10.1007/s00192-009-1078-4.
  23. Hentzen C., Turmel N., Chesnel C. et al. Urinary Disorders and Marfan Syndrome: A Series of 4 Cases. *Urol Int*. 2018;101(3):369–371. DOI: 10.1159/000484696.
  24. Stone J.G., Bergmann L.L., Takamori R., Dono van D.J. Giant pseudomeningocele causing urinary obstruction in a patient with Marfan syndrome. *J Neurosurg Spine*. 2015;23:77–80. DOI: 10.3171/2014.11.SPINE131086.
  25. Feldman E.C.H., Hivick D.P., Slepian P.M. et al. Pain Symptomatology and Management in Pediatric Ehlers-Danlos Syndrome: A Review. *Children (Basel)*. 2020;7(9):146. DOI: 10.3390/chil-dren7090146.
  26. Chohan K., Mittal N., McGillis L. et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211025313. DOI: 10.1177/14799731211025313.
  27. Arsentev V.G., Kadurina T.I., Abbakumova L.N. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):118–125 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED91118-125.
  28. Borzakova S.N., Kharitonova L.A., Osmanov I.M. et al. Ehlers-Danlos syndrome with damage to the digestive tract, heart, kidneys and other organs. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):183–190 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-183-190.
  29. Mittal N., Mina D.S., McGillis L. et al. The GoodHope Ehlers Danlos Syndrome Clinic: development and implementation of the first interdisciplinary program for multi-system issues in connective tissue disorders at the Toronto General Hospital. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):357. DOI: 10.1186/s13023-021-01962-7.
  30. Reychler G., Liistro G., Pierard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Med Genet A*. 2019;179(3):356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
  31. Seneviratne S.L., Maitland A., Afrin L. Mast Cell Disorders in Ehlers-Danlos Syndrome (for Non-experts). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):226–236. DOI: 10.1002/ajmg.c.31555.
  32. Chopra P., Tinkle B., Hamonet C. et al. Pain management in the Ehlers — Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175:212–219. DOI: 10.1002/ajmg.c.31554.
  33. Speed T.J., Mathur V.A., Hand M. et al. Characterization of pain, disability, and psychological burden in Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):315–323. DOI: 10.1002/ajmg.a.38051.
  34. Viktorova I.A., Ivanova D.S., Kochimov R.Sh. et al. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(8):498–503 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.
  35. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised ghent nosology for the marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Викторова Инна Анатольевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-8728-2722.

**Иванова Дарья Сергеевна** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0003-3668-1023.

**Полтавцева Анастасия Максимовна** — ординатор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-5342-9279.

**Тулкibaева Динара Барамбаевна** — ординатор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-2881-2524.

**Адырбаев Альберт Муратович** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; заведующий дневным стационаром БУЗОО «КМХЦ» МЗОО; 644007, Россия, г. Омск, ул. Булатова, д. 105; ORCID iD 0000-0003-1003-8953.

**Контактная информация:** Викторова Инна Анатольевна, e-mail: vic-inna@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.02.2023.**

**Поступила после рецензирования 10.03.2023.**

**Принята в печать 31.03.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Inna A. Viktorova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8728-2722.

**Darya S. Ivanova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3668-1023.

**Anastasia M. Poltavtseva** — resident of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5342-9279.

**Dinara B. Tulkibaeva** — resident of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2881-2524.

**Albert M. Adyrbaev** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; Head of the Day Patient Facility, Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region; 105, Bulatova str., Omsk, 644007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1003-8953.

**Contact information:** Inna A. Viktorova, e-mail: vic-inna@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 10.02.2023.**

**Revised 10.03.2023.**

**Accepted 31.03.2023.**