

Анализ связи между  
эхокардиографическими проявлениями  
поражения сердца  
и частотой встречаемости  
фенотипических маркеров  
соединительно-тканной дисплазий в  
различных возрастных группах

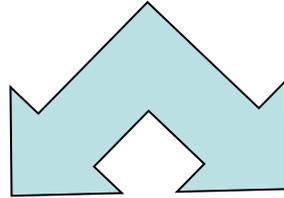
Григоричева Е.А.

# Терминология

- Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани.
- Дисплазии соединительной ткани – ННСТ мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением.
- Малые аномалии развития – врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции.
- Пороки развития – грубое отклонение анатомического строения органа от нормального, как правило, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

- В основе развития ННСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Сегодня известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенаскин), генов рецепторов ростовых факторов, в частности TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), и матричных металлопротеиназ (ММП).

# ФОРМЫ ДСТ



**Дифференцированные**  
(синдромные или системные)

- синдром Марфана
- синдром Элерса-Данло
- поликистоз почек у взрослых
- мукополисахаридоз и др.

**Недифференцированные**  
(изолированные)

- пролапс одного или нескольких клапанов сердца
- изолированная аортальная регургитация
- аневризма легочной артерии и др.

# Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

- Клиническое обследование: сбор жалоб, наследственного и семейного анамнеза, фенотипическое и физикальное обследование пациента и его семьи
- Лабораторные исследования: оценка метаболизма белков соединительной ткани (уровень гдроксипролина в биологических жидкостях, содержание оксипролина и гликозаминоликанов протеогликанов в биологических жидкостях)

# Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

Для диагностики отдельных наследственных синдромов необходимо использование специальных методов

При Синдроме Элерса-Данло - определение дефицита активности коллагенгидроксилазы и фибронектина

При Несовершенном Остоегенезе - оценка продукции коллагена культурой кожных фибробластов

При ГМС определение концентрации тенаскина X в сыворотке крови.

# Принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

- Инструментальные исследования:
  - ДЭхоКГ (обязательна при ННСТ, так как ССосложнения являются основной причиной смерти при этих заболеваниях);
  - УЗИ органов брюшной полости и почек (птоз и малые аномалии развития почек, желчного пузыря и селезенки);
  - лучевые методы диагностики (Rg, КТ, МРТ тазобедренных суставов и позвоночника обязательно при СМ)
- Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования

# Внешние фены ДСТ

- Сегодня известно более сотни стигм дизэмбриогенеза (фенов дисплазии соединительной ткани), которые могут быть условно разделены на три группы,- внешние фены, висцеральные фены и малые аномалии развития(MAR).
- Процесс диагностики наследственных расстройств соединительной ткани идет от поиска внешних фенотипических признаков к инструментальному исследованию с целью поиска висцеральных фенов с последующим переходом к специальным гистохимическим и генетическим исследованиям для уточнения характера наследственных расстройств соединительной ткани .

# Внешние фены

- КОСТНО-СКЕЛЕТНЫЕ (КС)
- КОЖА И МЫШЦЫ (КМ)
- СУСТАВНЫЕ (С)

# Костно-скелетные фенотипические признаки

- Размах рук/рост  $> 1,03$  и/или соотношение верхней и нижней части туловища  $< 0,89$
- Отношение длины стопы к росту  $> 15\%$  или длины кисти к росту  $> 11\%$
- Симптом большого пальца и/или симптом запястья
- Сколиотическая деформация позвоночника (до 20град)\* и/или спондиллолистез
- Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК)
- Килевидная деформация грудной клетки
- Арковидное небо с неправильным ростом зубов
- Деформации черепа

# Кожа и мышцы

- Повышенная растяжимость кожи (от 3,0 см)
- Тонкая, легко ранимая кожа
- Бархатистая кожа
- Подкожные псевдоопухоли и сферические образования
- Атрофические стрии (не связанные с ожирением и беременностью)
- Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи
- Мышечная гипотония и/или гипотрофия
- Гематомы при незначительных ударах

# Суставные фенотипические признаки

- Гипермобильность (4 балла по Beighton 'у или 1-2 балла при возрасте более 50 лет)
- Дисплазия тазобедренных суставов
- Частые вывихи/подвывихи
- Артралгия (без уточнения длительности болей и числа суставов)
- Разрывы сухожилий
- Воспаление суставов и околосуставных тканей (эпикондилит, тендосиновит, бурсит)
- Спондилез, спондиллолистез, сколиотическая деформация позвоночника(до 20град.)\*
- Плоскостопие

# Висцеральные фены ДСТ

- Висцеральные («внутренние») фены дисплазии предлагается разделять по их органной локализации: глазные, сердечно-сосудистые, легочные, органы брюшной полости и почек, нервная система. Следует различать также две группы висцеральных стигм дисплазии соединительной ткани.

# Висцеральные проявления ДСТ

- Слабость соединительного каркаса (сосудистые аневризмы, пролапс митрального клапана, открытое овальное окно, висцероптозы, рефлюксы)
- Аномалии закладки (дополнительные проводящие пути, гипоплазии сосудов)

- Все висцеральные фены могут встречаться при самых различных наследственных расстройствах соединительной ткани, однако каждый из них обладает различной чувствительностью и специфичностью. Наиболее низкой специфичностью обладают такие висцеральные фены, как птозы внутренних органов, аномалии расположения хорд. Наибольшее диагностическое значение имеют такие МАС как ПМК, расширение аорты и(или) легочной артерии. Эти «малые» аномалии могут иметь самостоятельное диагностическое значение и формировать такие самостоятельные наследственные расстройства соединительной ткани как первичный ПМК, MASS -фенотип(Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin)

.

- По всей видимости, для получения ясной популяционной картины распространенности отдельных синдромов и фенотипов, следует проводить обязательное комплексное обследование, включающее в себя не только фенотипическое, но и ЭхоКГ и УЗИ обследование органов брюшной полости и почек.

# Малые аномалии развития (МАР).

- Сегодня известно множество МАР, которые нередко сопутствуют тем или иным диспластическим синдромам и фенотипам. В.М. Яковлев и Г.И. Нечаева(1994) приводят перечень из 25 МАР. Все они не имеют самостоятельного диагностического значения и могут использоваться в качестве вспомогательных признаков, указывающих на выраженность и распространенность системного дефекта соединительной ткани.

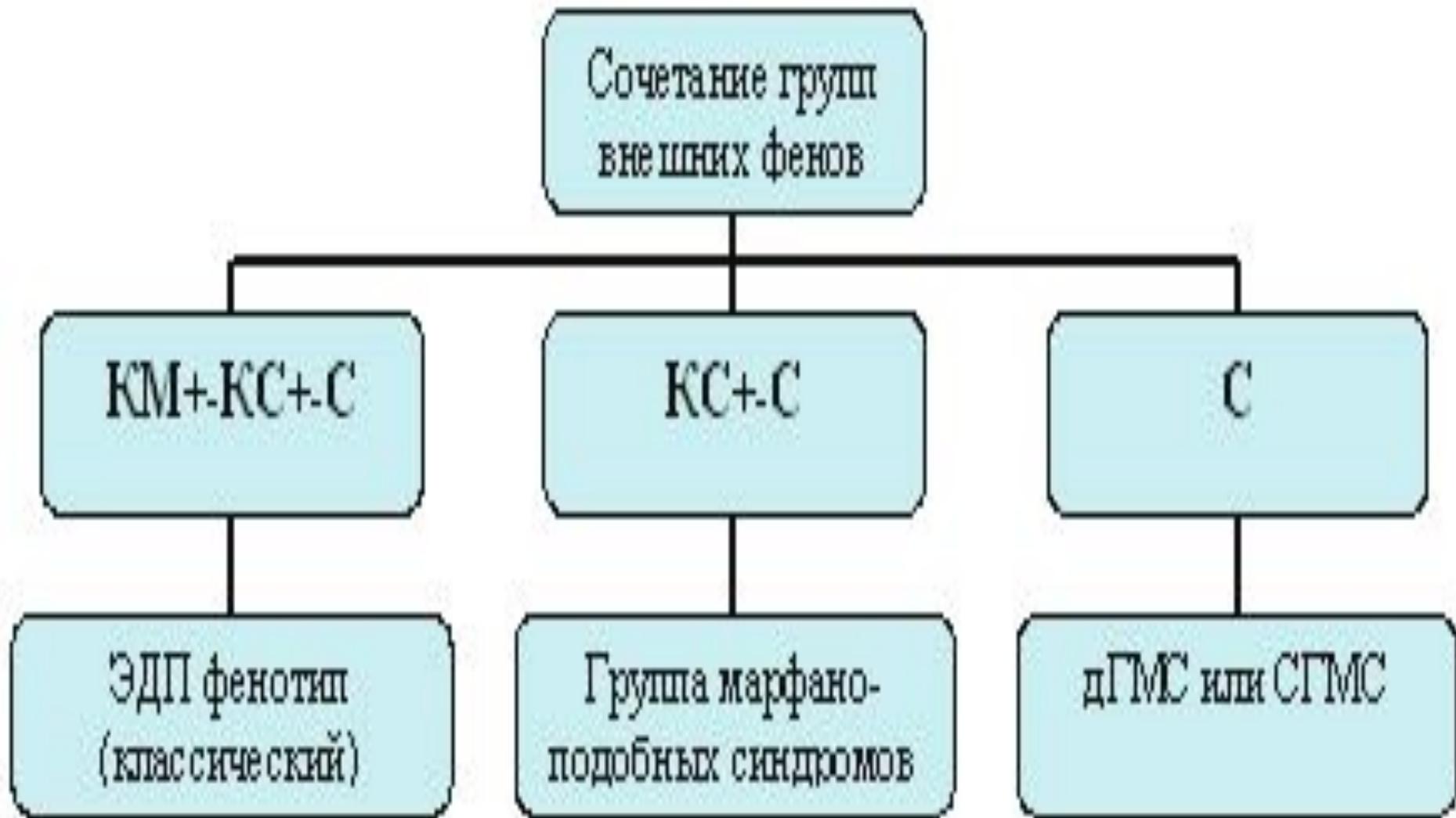
# Основные диспластические синдромы и фенотипы.

- Исходя из вышеизложенных данных о многообразии наследственных расстройств соединительной ткани, попадающих в группу т.н. недифференцированной дисплазии соединительной ткани, необходимости группировки внешних и висцеральных фенотипов, характеризующих дисплазии, можно утверждать, что НДСТ, в сегодняшнем понимании этого термина, это разнородная группа весьма распространенных диспластических синдромов и фенотипов.

# Основные диспластические синдромы и фенотипы.

- MASS – фенотип
- Первичный (изолированный) ПМК
- Марфаноподобная внешность
- Марфаноподобный фенотип
- Элерс-данлоподобный фенотип (классический или сосудистый)
- Элерс-данлоподобный гипермобильный фенотип (СГМС)
- Доброкачественная гипермобильность суставов(дГМС)
- Неклассифицируемый фенотип ДСТ
- Повышенная диспластическая стигматизация
- Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественно висцеральными проявлениями

# Алгоритм диагностики основных диспластических фенотипов на основе изучения внешних фенотипов



# 1. MASS – фенотип

распознается при наличии:

- Пролапс митрального клапана
- Расширение аорты в пределах двух SD (Roman M. J. et al., 1989)
- Вовлечения кожи (повышенная растяжимость, стрии)
- Вовлечения костно-скелетной системы

## 2. Первичный (изолированный) ПМК

- Эхокардиографические признаки пролапса митрального клапана, в том числе с миксоматозной дегенерацией створок
- Признаки вовлечения кожи, костно-скелетной и суставной системы
- Отсутствие признаков расширения аорты

### 3. Марфаноподобная внешность

- Наличие 4х и более костно-скелетных фенов дисплазии, включающих жесткие требования диспропорции продольных размеров туловища и конечностей (выполнение требований величины соотношения).

# 4. Марфаноподобный фенотип

- Признаки вовлечения как минимум трех систем: костно-скелетной, сердечно-сосудистой и хотя бы одной из двух: легочной или зрительной.
- **Сердечно-сосудистая система**
  - Дилатация аорты
  - Малые аномалии сердца, кроме пролапса митрального клапана
  - Расширение легочной артерии (до 40 лет)
  - Кальциноз митрального клапана (до 40 лет)
- **Легочная**
  - Трахео-бронхиальная дискинезия
  - Спонтанный пневмоторакс в анамнезе
- **Зрительная**
  - Миопия
  - Аномально плоская роговица

## 5. Элерс-данлоподобный фенотип (классический)

- Включает в себя широкий диапазон состояний от «неполного» синдрома Элерс-Данло до весьма легких и клинически наименее значимых состояний, которые диагностируются при наличии признаков вовлечения, прежде всего, кожи и мышц, а также сосудов. Главное условие для отнесения пациента к ЭДПФк,- не менее двух признаков вовлечения кожи.

## 6. Элерс-данлоподобный фенотип (гипермобильный)

- Гипермобильность суставов (4 балла по Beighton 'у или 1-2 балла при возрасте более 50 лет).
- Боли в суставах менее 3х месяцев в 1-3 суставах, редкие подвывихи, спондиллез
- Осложнения ГМС (растяжения, вывихи и подвывихи, плоскостопие)
- Признаки вовлечения кожи(и/или) костно-скелетной системы

## 7. Доброкачественная гипермобильность суставов(дГМС)

- Признаки гипермобильности суставов (4 и более баллов по Бейтону)
- Нет артралгий и вовлечения костно-скелетной системы и кожи

## 8. Неклассифицируемый фенотип или НДСТ(НКФ)

- Выявляется шесть и более любых внешних фенотипов дисплазии
- Отсутствует достаточное количество признаков для диагностики вышеперечисленных диспластических фенотипов

## 9. Повышенная диспластическая СТИГМАТИЗАЦИЯ

- 3-5 внешних фена дисплазии
- Разные варианты сочетания костно-скелетных, кожных и суставных фенов, не укладывающиеся в вышеперечисленные синдромы и фенотипы

# 10. Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая СТИГМАТИЗАЦИЯ

- Единичные внешние фены дисплазии
- Три и более малых аномалии сердца  
и/или соединительнотканного каркаса  
других внутренних органов

# Классифицируемые фенотипы

1. Марфаноподобные фенотипы:

- Марфаноподобная внешность
- Марфаноподобный фенотип

2. Элерс-данлоподобные фенотипы:

- ✓ Классический элерс-данлоподобный фенотип
- ✓ Гипермобильный элерс-данлоподобный фенотип

3. MASS – фенотип

4. Первичный ПМК

5. Доброкачественная гипермобильность суставов

# Неклассифицируемые фенотипы

1. Повышенная диспластическая стигматизация
2. Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация
3. Неклассифицируемый фенотип дисплазии соединительной ткани

- По среднему количеству жалоб и числу выявленных малых аномалий сердца группа лиц с классифицируемыми диспластическими синдромами и фенотипами занимает лидирующее место. В тоже время лица с повышенной диспластической стигматизацией очень близки по частоте жалоб и числу выявляемых МАС к группе контроля. Анализ ЭхоКГ данных в группе лиц с классифицируемыми фенотипами показывает, что у них практически всегда выявляются признаки вовлечения соединительнотканного каркаса сердца.

- Сегодня же под «недифференцированными (неклассифицируемыми) дисплазиями соединительной ткани» следует понимать нарушения структуры и функции соединительной ткани, по своим фенотипическим и клиническим проявлениям не укладывающиеся в уже известные моногенные НРСТ и иные диспластические синдромы и фенотипы.

- Дальнейший прогресс в изучении роли НРСТ в развитии и формировании патологии внутренних органов, анализе особенностей клинического течения и прогноза терапевтических заболеваний ассоциированных с ДСТ, связан с анализом распространенности отдельных диспластических синдромов и фенотипов.

**Балльная оценка значимости отдельных фенотипических признаков в оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани**

Таблица 1

<b>Признаки</b>	<b>Баллы</b>	<b>Признаки</b>	<b>Баллы</b>
Эпикант	2	Плоская грудная клетка	2
Гипертелоризм глаз	1	Воронкообразная деформация грудины	6
Патология зрения	4	Легкое вдавление на груди	2
Голубые склеры	1	Кифоз	4
Широкое переносье	1	Сколиоз	4
Седловидный нос	2	Астеническое телосложение	1
Оттопыренные уши	2	Клинодактилия мизинцев	1
Приросшие мочки	1	Легкое возникновение гематом	3
Асимметрия носовой перегородки	2	Грыжи	3
Высокое нёбо	3	Слабость мышц живота	3
Бледность кожи	2	Поперечная исчерченность стоп	3
Повышенная растяжимость кожи	3	Плоскостопие	3
Кожа как "замша"	2	"Натоптыши"	2
Нежная кожа	2	Неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стопы	2
Выраженный венозный рисунок кожи	3	Сандалевидная щель	2
Морщинистость кожи	2	Hallux valgus	3
Пигментные пятна	1	Полая стопа	3
Выраженная гипермобильность суставов	4	Наличие рубчиков на коже	2
Килевидная грудная клетка	5	Расширенные капилляры кожи лица, спины	2

## Девятибалльная шкала гипермобильности P.Beighton (1998)

Тест	Суставы	
	правый	левый
Способность		
1. пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°	1	1
2. пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
3. пассивно разогнуть локтевой сустав $\geq 10^\circ$	1	1
4. пассивно разогнуть коленный сустав $\geq 10^\circ$	1	1
5. интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей		
Итого	9	
<p>Один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1–4, и показатель гипермобильности составляет максимально 9 баллов.</p>		

# Три составляющие диспластического сердца



Table 2

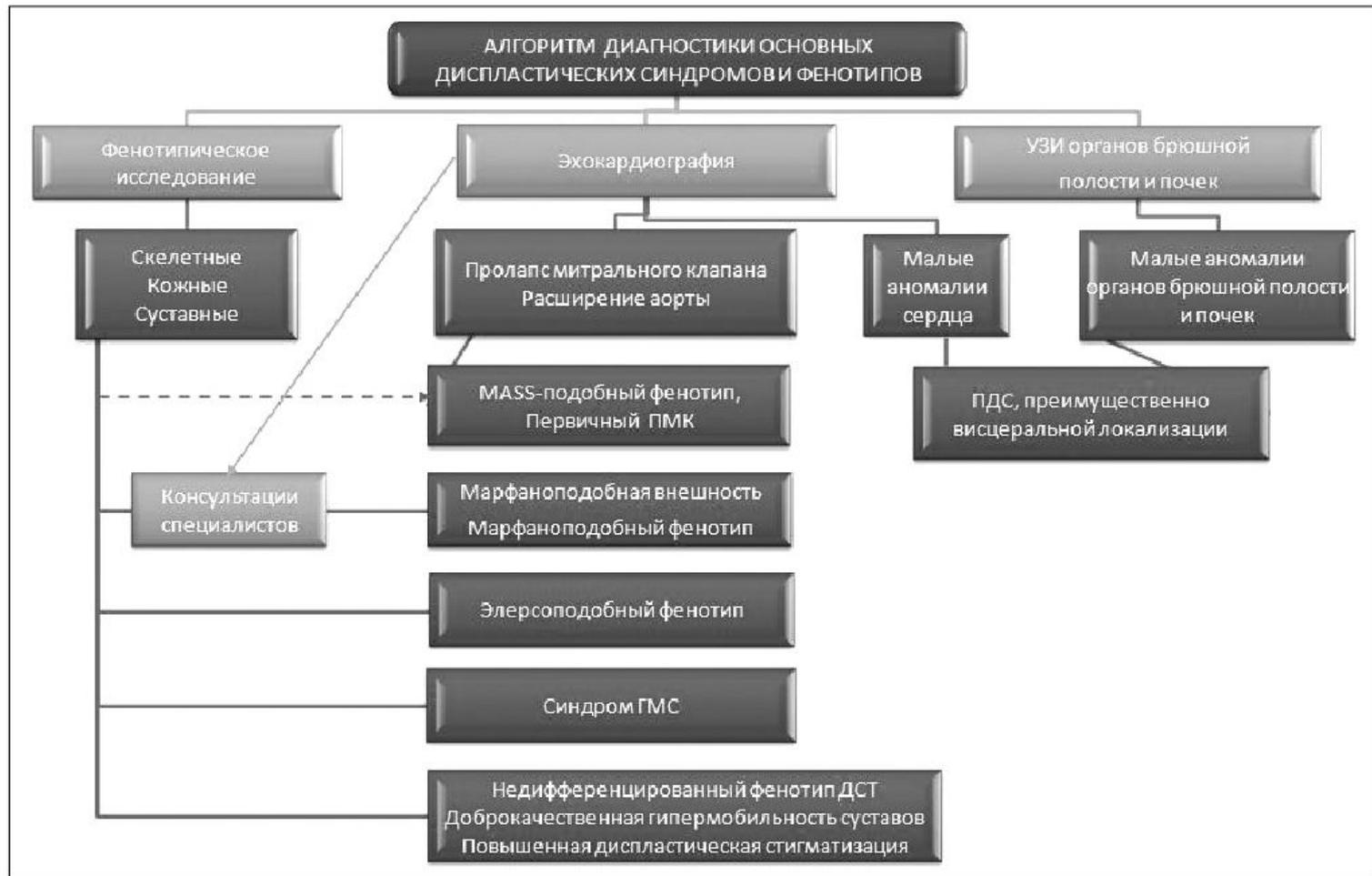
## Presenting symptoms of 557 surgical patients

---

Shortness of breath, lack of endurance, exercise intolerance	92.6% (516)
Chest pain, with or without exercise	71% (395)
Frequent respiratory infections	34.3% (191)
Asthma/asthma-like symptoms	34% (190)
Cardiology indicators	
Cardiac compression (by CT, echo)	85% (473/557)
Cardiac displacement (by CT, echo)	73.4% (409/557)
Murmur on exam	26% (142/543)
Mitral valve prolapse	15% (81/543)
Other anomalies (BBB, aortic insufficiency, regurgitation, hypertrophy, malformations)	16% (85/543)
Pulmonary indicators	
FVC below 80%	26.3% (116)
FEV1% below 80%	32.1% (142)
FEF <sub>25-75</sub> % below 80%	52.1% (230)

---

**Рисунок. Алгоритм диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов**



**Примечания:** УЗИ — ультразвуковое исследование; ПМК — пролапс митрального клапана; MASS-фенотип — акроним: Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin; ПДС — повышенная диспластическая стигматизация; ГМС — гипермобильность суставов; ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

# Синдром Марфана

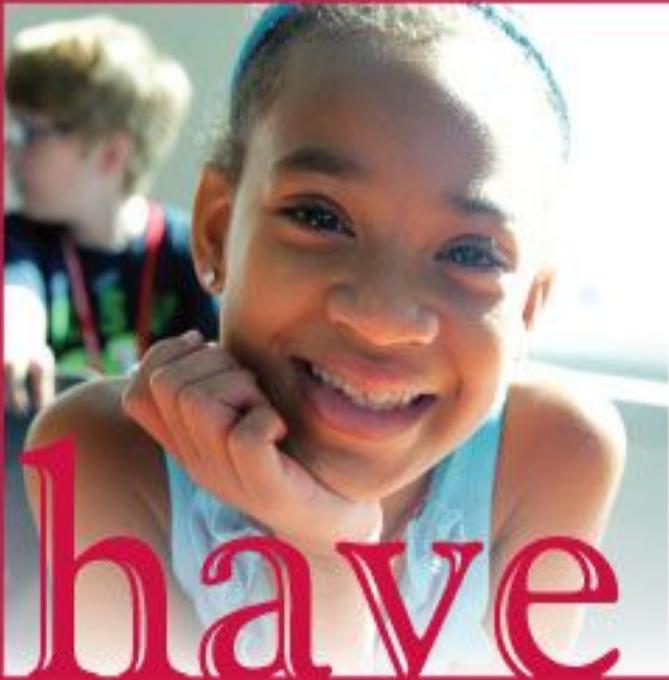
- Синдром Марфана — аутосомно-доминантное, мультисистемное, плеiotропное ННСТ, характеризующееся высокой вариабельностью клинических проявлений.
- Диагностика СМ основана на Гентских критерия
- Развивается СМ и близкие к нему синдромы из-за мутаций в одном из двух генов (TGFB1 и TGFB2), которые кодируют рецепторы трансформирующего фактора роста (transforming growth factor- $\beta$  -TGF- $\beta$ )



National Marfan Foundation



# Знание признаков – первый шаг к спасению жизни



Please give to the 2013  
Have Heart Campaign  
Because knowing the  
signs is the first step  
*toward saving a life.*

have heart

- Среди всех наследственных заболеваний соединительной ткани наибольший интерес для терапевтов и врачей общей практики представляет синдром Марфана
- Продолжительность жизни этих больных без терапии ограничена 30–40 годами
- Поскольку заболевание имеет заведомо серьезный прогноз для жизни и трудоспособности пациентов, установление диагноза накладывает особую ответственность на врача при первой встрече с больным

# «Люди, которых спас интернет»



# История болезни

- В 1896 году французский профессор–педиатр Антонио Марфан впервые представил клиническое наблюдение 5–летней девочки Габриель с необычными, непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета
- Внешний габитус Габриель и подобных пациентов с тех пор стали именовать синдромом Марфана. Как позднее выяснилось, в действительности Габриель страдала врожденной контрактурной арахнодактилией
- Через 20 лет были описаны первые фенокопии марфаноподобных синдромов, в частности, синдрома эктопии хрусталиков с аутосомно–доминантным наследованием, еще через 30 лет – синдрома дилатации и расслоения аорты, пролапса митрального клапана, эктазии твердой мозговой оболочки

# Гентские критерии

- На современном этапе нельзя опираться только лишь на генетическую диагностику синдрома Марфана, но нужно учитывать и фенотипические изменения
- Ранее существовали Берлинские критерии диагностики. В основе было сочетание поражения скелета с поражением двух других систем, причем с наличием как минимум одной серьезной манифестации: эктопия хрусталика, расширение (расслоение) аорты, dural ectasia
- **В 1995 г были предложены Гентские критерии диагностики (Ghent criteria. Гент - город в Бельгии), в которых выделяют значительные и менее значительные диагностические находки (major and minor diagnostic findings). Первые - это патология больше характерная для синдрома Марфана, вторые - могут встречаться без наличия СМ**

# Гентские критерии

**Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных наследственного анамнеза:**

- Если семейный или наследственный анамнез не отягощены, СМ устанавливают при наличии больших критериев, по меньшей мере, в двух различных системах и вовлеченности третьей системы органов
- В случае установления мутации, которая известна как вызывающая СМ у других, достаточно одного большого критерия в одной системе органов и вовлеченность второй системы органов
- Для лиц, находящихся в родственных отношениях с пациентом, у которого диагностирован синдром Марфана, достаточно наличия большого критерия в семейном анамнезе, а также одного большого критерия в одной системе органов и вовлеченности другой системы органов.

**В случае выполнения Гентских критериев диагностики СМ следует провести молекулярно-генетическое исследование для поиска мутаций генов, кодирующих фибриллин**

# Гентские критерии

## 1. Костно-скелетные

### Большие критерии

Протрузия вертлужной впадины

Килевидная деформация грудной клетки

Воронкообразная деформация (показана операция)

Отношение между размахом рук и длиной тела  $>1,03$

Положительные тесты I пальца и запястья

Сколиоз  $>20'$  или спондилолистез

Снижение возможности выпрямления локтя до  $170$  град.

Плоскостопие

### Малые критерии

Арковидное нёбо со окучиванием зубов

Гипермобильность суставов

Деформация черепа

Умеренная воронкообразная деформация грудной клетки

# Гентские критерии

## 2. Система органов зрения

Подвывих хрусталика

Аномально плоская роговица

Повышенная осевая длина глазного яблока с миопией

Гипоплазия радужной оболочки или гипоплазия мерцательной мышцы, вызывающая миоз

## 3. Твердая мозговая оболочка

Пояснично-крестцовая дуральная эктазия, выявленная на КТ или МРТ

Отсутствуют

# Гентские критерии

## 4. Сердечно-сосудистая система

Расширение восходящей аорты с регургитацией или без неё и вовлечение синусов Вальсальвы

Пролапс митрального клапана

Расслоение восходящей аорты

Расширение ствола лёгочной артерии при отсутствии клапанного или периферического лёгочного стеноза в возрасте моложе 40 лет

Обызвествление митрального кольца в возрасте моложе 40 лет

Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте моложе 50 лет

# Гентские критерии

## 5. Система органов дыхания

Отсутствуют

Спонтанный пневмоторакс, или

Апикальные буллы, подтверждённые рентгенограммой грудной клетки

## 6. Кожа

Отсутствуют

Атрофические стрии, не связанные с выраженными изменениями массы тела, беременностью или частым локальным механическим воздействием

Рецидивирующие или послеоперационные грыжи

# Гентские критерии

## Семейный анамнез

Наличие близких родственников, которые независимо удовлетворяют данным диагностическим критериям

Отсутствуют

Наличие мутации в гене *FBN1*

Наличие среди родственников ДНК-маркёров CM

# Оценка признаков вовлечения соединительной ткани в баллах

Таблица

*Оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани*

<b>№ п/п</b>	<b>Признак и количество баллов</b>
1	Симптом запястья и большого пальца — 3 (симптом запястья или большого пальца — 1)
2	Килевидная деформация грудной клетки — 2 (воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки — 1)
3	Вальгусная деформация стопы — 2 (плоскостопие — 1)
4	Пневмоторакс — 2
5	Эктазия твердой мозговой оболочки — 2
6	Протрузия тазобедренного сустава — 2
7	Уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему и увеличенное отношение размаха рук к росту и нетяжелая степень сколиоза — 1
8	Сколиоз или тораколюмбальный кифоз — 1
9	Недоразгибание локтевого сустава — 1
10	Лицевые признаки (наличие 3 из 5) — 1 (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)
11	Кожные стрии — 1
12	Миопия более 3 диоптрий — 1
13	Пролапс митрального клапана (любой вариант) — 1

# Расчет Z - критерия

**1. Площадь поверхность тела (ППТ) человека по формуле Дюбуа (DuBois and DuBois, 1916):**

**$ППТ = 0,007184 \cdot (Н \cdot 0,725) \cdot (М \cdot 0,425)$** , где ППТ – площадь поверхности тела, (м<sup>2</sup>); Н – рост человека, (см); М – масса тела (кг).

**2. Расчет должного диаметра аорты для данного возраста (Roman M.J., 1989):  $ДДКа (см) = 1,92 + 0,74 \cdot ППТ^*$**

**3. Расчет Z критерия:**

**$Z = (ДКа - ДДКа) / k$**  где **k**: для возраста до 20 лет- 0,18, от 20 до 39 лет- 0,24 от 40лет - 0,37

(ДКа – диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы; ДДКа – должный диаметр корня аорты).

Алгоритмы диагностики состояний близких синдрому Марфана, которые  
следует выделять во избежание его гипердиагностики

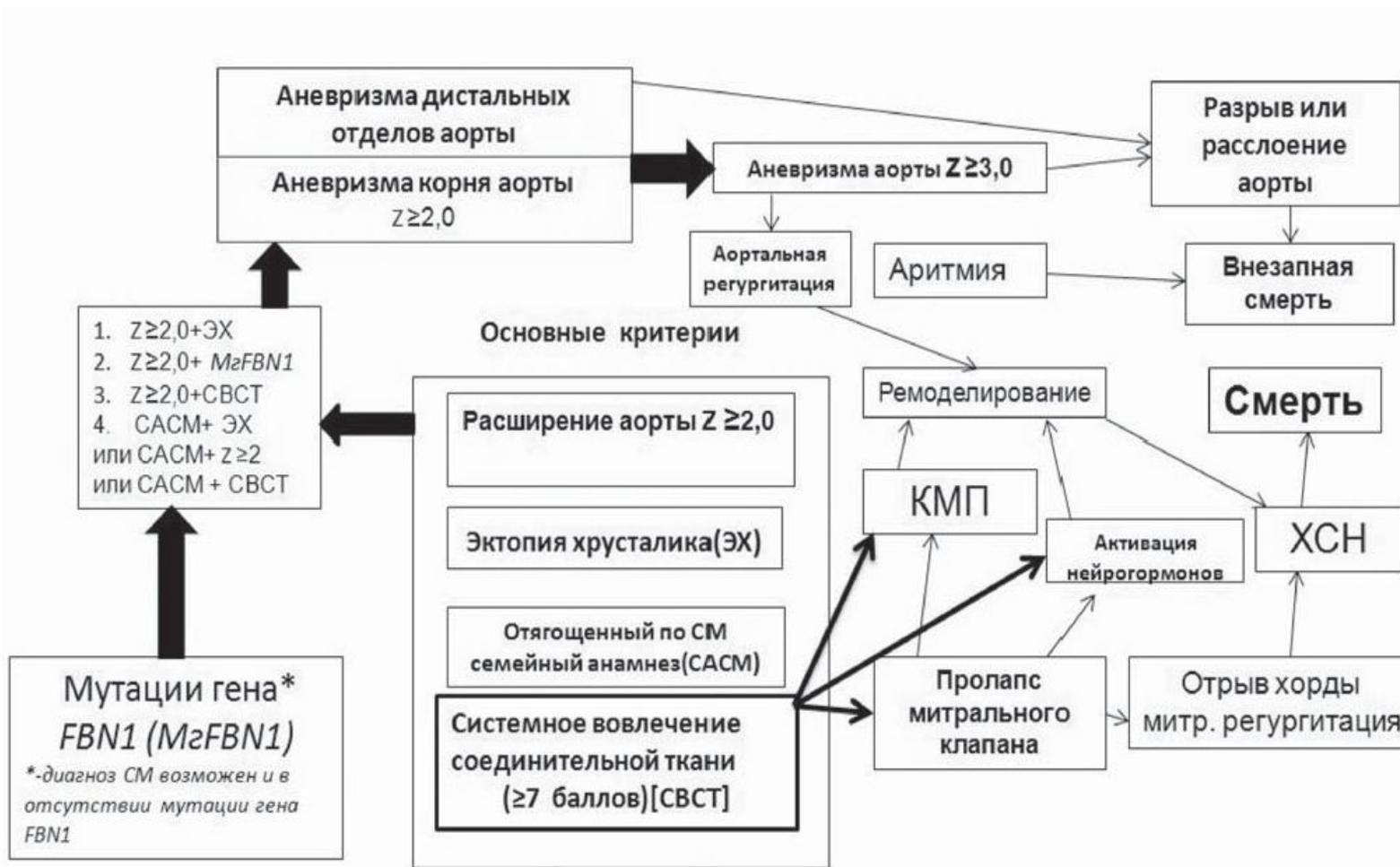
Синдром	Особые условия	Алгоритм
Вероятный синдром Марфана	до <b>20 лет</b> , спорадическая или семейная мутация <i>FBN1</i>	Z критерий <3.0
Неспецифическое нарушение соединительной ткани	до <b>20 лет</b> в отсутствие мутации <i>FBN1</i>	СВСТ (<7) и/или Z критерий <3.0)
MASS фенотип	Старше 20 лет	СВСТ $\geq 5$ и/или показатель корня аорты Z менее 2,0
Синдром ПМК*	Старше 20 лет	Сочетание ПМК с признаками СВСТ (количество баллов <5)

Таблица 1

**Примеры возможных значений признаков, участвующих в диагностике синдрома Марфана и ряда родственных ННСТ и обладающих низкой (1–4) и высокой (5–8) специфичностью [17]**

Признаки с низкой специфичностью		Значения признаков				Возможное ННСТ
		1	2	3	4	
1	Мобильность суставов по Beighton (баллы)	0–1	2	3	4 и >	ДГМС, один из типов СЭД, СМ и др.
2	Растяжимость кожи (см)	1,0–1,9	2,0–2,9	3,0–3,9	4,0 и >	Один из типов СЭД, СМ и др.
3	Арковидное небо (см)	до 1,9	2,0–2,9	3,0–3,9	4,0 и >	Один из типов СЭД, СМ и др.
4	Рецидивирующие и послеоперационные грыжи	Формализация признака затруднена (количество грыж, частота рецидивов и проч.)				Один из типов СЭД, СМ и др.
Признаки с высокой специфичностью		1	2	3	4	ННСТ
5	Отношение РР:Р Отношение В:Н	до 1,0 до 0,90	1,0–1,02 0,89–0,88	1,03–1,04 0,87–0,85	1,05 и > <0,85	Familial marfanoid habitus OMIM 154705 или СМ
6	Миопия (диоптрии)	до 1,0	1–1,9	2,0–2,9	3,0 и >	Familial ectopia lentis OMIM 129600 или СМ
7	Пролапс створки за уровень МК (см)	0–0,9	1–1,9	2,0–2,9	3,0 и >	Familial mitral valve prolapse OMIM 157700 или СМ
8	Ширина аорты Z-критерий (для лиц старше 20 лет)	1,0–1,2	1,3–1,6	1,7–1,9	2,0 и >	Aortic aneurism familial thoracic1 OMIM 607086 или СМ

Примечание: ДГМС – доброкачественная гипермобильность суставов; СЭД – синдром Элерса–Данло; СМ – синдром Марфана; В:Н – отношение верхнего сегмента тела к нижнему; МК – митральный клапан; РР:Р – отношение размах рук к росту; Z-критерий – нормированный показатель ширины аорты.





Know the signs. Fight for victory.

MARFAN & RELATED DISORDERS

WHAT TO EXPECT

RESOURCES & ANSWERS

GET INVOLVED

ABOUT US

DONATE

MARFAN & RELATED

GETTING DIAGNOSED

TREATMENT



Marfan syndrome is a genetic disorder that affects the body's connective tissue. Connective tissue helps to hold the body's cells, organs, and tissues together and also helps to control how the body grows and develops.

There are also several disorders related to Marfan syndrome that cause people to struggle with the same or similar physical problems, and anyone affected by these disorders needs an early and accurate diagnosis.

Marfan syndrome is a serious condition, and some complications can be potentially life-threatening. Although there is no cure for Marfan syndrome, advances in medical care are helping people live a normal lifespan. And that is why early and accurate diagnosis is so important, not only for people with Marfan syndrome, but also for those with related disorders.

Explore the links below to learn more about these disorders and how they are treated and cared for.



### What is Marfan Syndrome?

Marfan syndrome is a life-threatening genetic disorder that affects our connective tissue, which helps to hold the body's cells and tissues together.

WHAT IS MARFAN SYNDROME?

## MARFAN & RELATED DISORDERS

WHAT IS MARFAN SYNDROME?

WHAT ARE RELATED DISORDERS?

▶ **WHAT ARE THE SIGNS?**

HOW IS THE BODY AFFECTED?

CURRENT RESEARCH

## WHAT ARE THE SIGNS?

### Knowing the signs of Marfan syndrome can save lives

People are born with Marfan syndrome and related disorders, but they may not notice any features until later in life. However, features of Marfan syndrome and related disorders can appear at any age. Some people have many features at birth or as young children. Other people develop features, including aortic enlargement, as teens or even as adults. Some features are progressive, meaning they can get worse as people age.

All of this makes it very important for people with Marfan syndrome and related disorders to have ongoing monitoring, especially for life-threatening aspects of the condition like aortic enlargement. An accurate and early diagnosis helps to ensure proper treatment. Some treatments can prevent symptoms from getting worse and ultimately save lives.

### Some signs are easy to see

Every person's experience with Marfan syndrome is slightly different. No one has every feature and people have different combinations of features. Some features of Marfan syndrome are easier to see than others. These include:

- Long arms, legs and fingers
- Tall and thin body type
- Curved spine
- Chest sinks in or sticks out
- Flexible joints
- Flat feet
- Crowded teeth
- Stretch marks on the skin that are not related to weight gain or loss



### Other signs are harder to detect

Harder-to-detect signs of Marfan syndrome include heart problems, especially those related to the aorta, the large blood vessel that carries blood away from the heart to the rest of the body. Other signs can include sudden lung collapse and eye problems, including severe nearsightedness, dislocated lens, detached retina, early glaucoma, and early cataracts. Special tests are often needed to detect these features.

### What does Marfan syndrome look like?

Marfan syndrome can affect many parts of the body, and each person is affected differently. This is called variable expression.

**RESOURCES & ANSWERS**

PATIENTS & FAMILIES

Ask a Question

► **Find a Doctor**

Q&A Video Series

Patient Resources

Recursos Para Pacientes

Pregnancy

School Concerns

Healthcare Insurance and Disability

Annual Family Conference

Teen Space

Kids Corner

The Marfan Blog

Connective Issues

Store

Glossary

HEALTHCARE PROFESSIONALS

RESEARCHERS

## FIND A DOCTOR

### Where can I find a doctor who knows about Marfan syndrome and related disorders?

A coordinated clinic is the best place to go for Marfan syndrome and related disorders care. A coordinated clinic provides expertise in all Marfan-related specialties: genetics, cardiology (heart), ophthalmology (eyes), and orthopedics (bones and joints).

If there is not a coordinated clinic in your area, we recommend making an appointment with a geneticist or cardiologist because they are usually the specialists with the most expertise in these conditions and can provide appropriate referrals to other necessary specialists.



### How can The Marfan Foundation help me find a doctor?

- Contact our help center at 800-8-MARFAN (800-862-7326) ext. 126 or [support@marfan.org](mailto:support@marfan.org)
- Download our [clinic directory](#), which is comprised of Marfan syndrome and related disorder clinics around the United States.
- Attend the Foundation's [annual family conference](#) which provides free patient health assessments by the nation's experts for diagnosis and specific Marfan syndrome and related disorder issues.

### What other resources are available?

- The American College of Medical Genetics has a [medical genetics database](#) you can use to find a knowledgeable geneticist in your area. Helpful search terms include: connective tissue, bone/skeletal disorders, cardiovascular/connective tissue, adult congenital heart disease, adult medical genetics, pediatric genetics, and genetics counseling.
- The cardiology or genetics department of a university medical center or teaching hospital may also be able to provide expertise.

GET INVOLVED

GIVE

VOLUNTEER

RUN OR WALK FOR VICTORY

▶ PARTICIPATE IN A STUDY

CONNECT WITH COMMUNITY

## PARTICIPATE IN A STUDY

A research study is a way that scientists and doctors find answers to difficult scientific or health questions that identify better ways to diagnose, treat, or cure a disease.

### Why should I participate in a research study?

Participation in a research study helps to:

- Find treatments for existing diseases to improve the health of both children and adults.
- Identify the best dose of medicines to prevent harmful effects or under-treatment.



### Will being in a study help me or my child?

It is very important to understand that research is conducted to gain information about a disease, condition, drug, or treatment that will benefit people in the future. Although, your family might not benefit from the results of the study, your participation will certainly help the greater community affected with the disorder, including future generations of your family.

### What are the benefits of participating in a study?

There are several benefits to participating in a research study. These include:

- Researchers test new drugs and treatments because they have reason to believe they might work better or be safer than the standard care. In a study, you or your child may have access to a treatment that is not available yet. If the drug or treatment is found to be helpful, you or your child may be among the first to benefit.
- Enrolling in a study may give you or your child a chance to see extra doctors or find out more facts about the medical condition. A study may connect you with other families going through the same medical challenges that you are experiencing.
- A study may offer closer monitoring or additional testing for you or your child, which may not be part of regular care. Sometimes a study asks patients to keep a diary or have more frequent medical exams. Everyone in a study is monitored closely.

### What should I know before making my decision?

Choosing to participate in a research study is an important personal decision. Here is some information to help you make that decision.

The government has strict guidelines and safeguards to protect people who choose to participate in research studies. Each

Отправленные — lena... x What are the signs? | The... x What Does Marfan Syndro... x Mail.Ru: Визуальные закладки x +

https://www.flickr.com/photos/nationalmarfanfoundation/sets/72157612643340384/ Google

Mail News Sports Finance Weather Games Groups Answers Screen Flickr Mobile More

flickr Sign Up Explore Upload Sign In

# What Does Marfan Syndrome Look Like?

National Marfan Foundation

37 Photos 326,357 Views

View all albums Photos

Billy  
National Marfan Foundation

https://www.flickr.com/photos/nationalmarfanfoundation/3201860418/in/set-72157612643340384

- Дисплазия соединительной ткани часто соответствует абнормальным структурным и функциональным изменениям соединительной ткани. Это приводит к нарушениям морфологии и функций органов.

- Структурные изменения соединительной ткани:
  1. Деформации костной системы



## функциональные изменения соединительной ткани

- Малые аномалии развития сердца

### Структурные изменения



- Расширение сосудов, птозы внутренних органов и т.д.

1. Гипермобильность суставов



2. Трахеобронхиальная дискинезия

3. Мышечная гипотония

4. Нарушения сердечного ритма и проводимости

- Частота выявления дисплазии соединительной ткани достаточно велика- от 26% в среднем возрасте до 80 % у детей и подростков в зависимости от группы исследования (Земцовский Э. В. ,2000; Кадурина Т.И.,2000.; Нечаева Г.И. и соавторы,2006.)
- Установлено, что малые структурные аномалии сердца чаще встречаются у лиц женского пола, локализуясь преимущественно в левых отделах сердца. Наиболее изученным является пролапс митрального клапана.

- В настоящее время изучены фенотипические маркеры и висцеральные проявления нарушений соединительной ткани со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечнососудистой и бронхолегочной систем, органов брюшной полости и малого таза, почек, кожи и глаз. Однако наиболее серьезные осложнения связаны с дефектом сосудистой стенки и образованием, а затем разрывом сосудистых аневризм.

Г.И. Нечаева, И.А. Викторова ,2004

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВНОК «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ» СЕКЦИЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



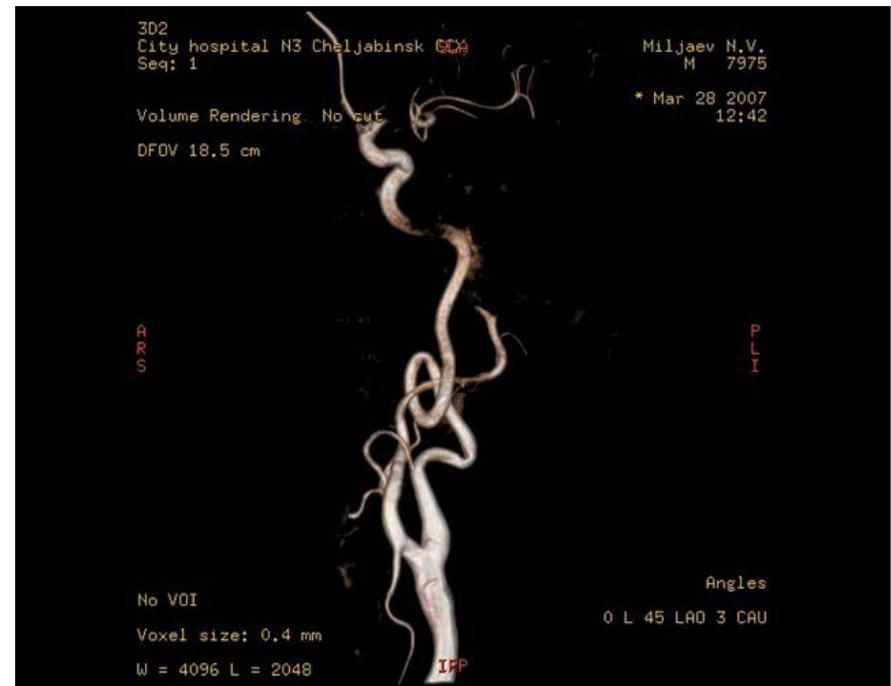
- Наличие дефекта соединительной ткани предполагает генерализованные сосудистые изменения. Так, наличие пролапса митрального клапана с регургитацией в 1,8 раз повышает риск снижения кровотока в **среднемозговых артериях** (Н.С.Краснопольская и соавт., 2008 г.)

## Кардиологические осложнения

1. Внезапная сердечная смерть
2. Аритмический синдром
3. Обрывы ложных хорд
4. Гемодинамические нарушения, связанные с ПМК II-III ст.
5. Септический эндокардит Э.Земцовский, 2000; С. Острополец и соавт., 2003; А. Волосовец, Ю. Марценюк, 2004; Н. Нагорная и соавт. и др. Сторожаков Г.И. с соавт., 2002; Takamoto T. et al., 1991; Zuppiroli A. et al., 1994, Bonow R. et al. 2006)

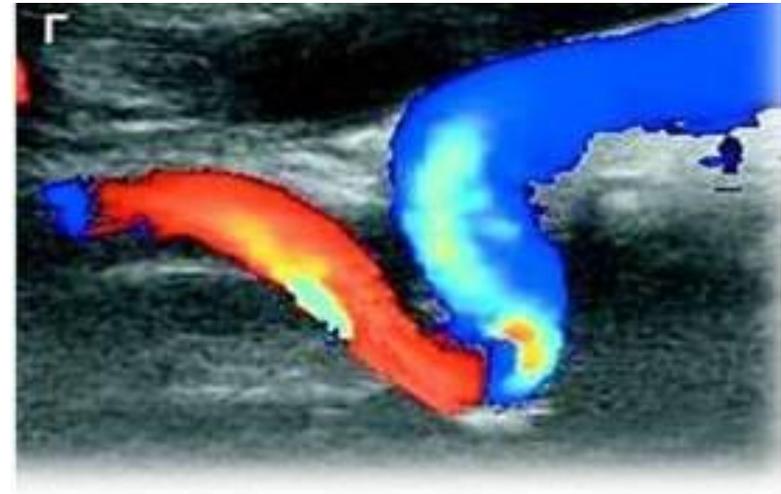
## Сосудистые осложнения

- Расслаивающиеся аневризмы
- Варикозная болезнь (ТЭЛА, тромбозы)
- Геморрагический синдром Б. Головский и соавт., 2000,.



# Основные варианты поражения сосудов брахецефальной зоны

- ИЗВИТОСТЬ СОННЫХ артерий
- ГИПОПЛАЗИЯ позвоночных артерий



- аномалии вхождения позвоночных артерий
- их компрессия в позвоночном канале



# Цель исследования

- Выявить распространенность основных сосудистых изменений на экстракраниальном уровне по данным ультразвуковой доплерографии сосудов шеи у практически здоровых в возрасте 20-24 лет и их взаимосвязь с фенотипическими маркерами и сердечно-сосудистыми проявлениями дисплазии соединительной ткани

# Материал исследования

- Исследование было проведено в 20 студенческих группах 6 курса (248 человек), согласие получено у 230 человек, из которых 200 человек соответствовали критериям включения в группу.
- Таким образом, обследовано 200 человек в возрасте 20-24 лет, не имеющие хронических заболеваний сердечнососудистой системы, острых и хронических заболеваний нервной системы.

Клиническое обследование

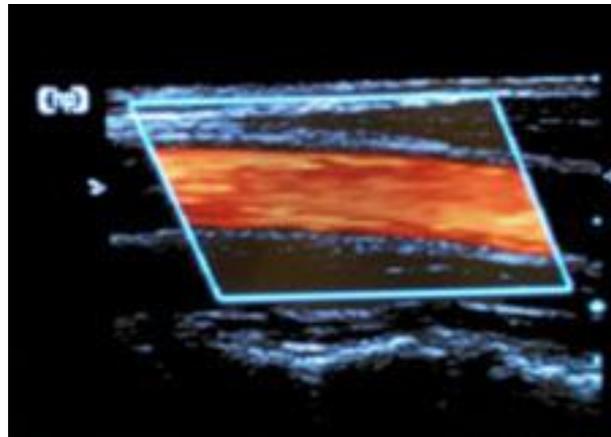
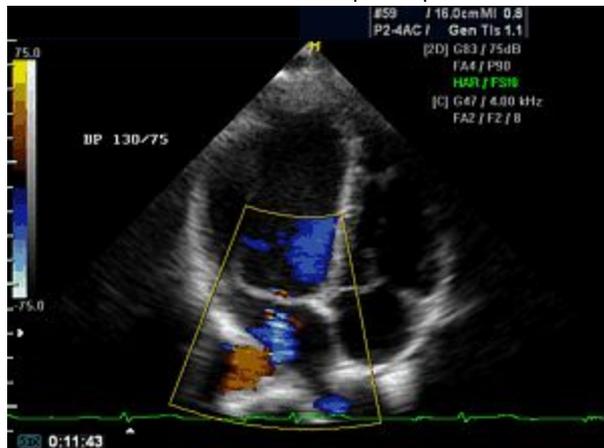
Анкетирование

Антропометрия

Эходопплеркардиография и Уздоплерография сосудов брахиоцефальной зоны проводилась на

ультразвуковом сканере Logic-5 Expert (GE).

# МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



№	Имя	№	Имя
1	Александров, А.А.	16	Сидоров, С.С.
2	Борисов, Б.Б.	17	Тихонов, Т.Т.
3	Васильев, В.В.	18	Ульянов, У.У.
4	Григорьев, Г.Г.	19	Федотов, Ф.Ф.
5	Давыдов, Д.Д.	20	Харьков, Х.Х.
6	Зинченко, З.З.	21	Цыганов, Ц.Ц.
7	Иванов, И.И.	22	Чайков, Ч.Ч.
8	Климов, К.К.	23	Шаров, Ш.Ш.
9	Колесников, К.К.	24	Щербинин, Щ.Щ.
10	Королев, К.К.	25	Юрьев, Ю.Ю.
11	Кузнецов, К.К.	26	Яковлев, Я.Я.
12	Лавров, Л.Л.	27	Яковлев, Я.Я.
13	Левин, Л.Л.	28	Яковлев, Я.Я.
14	Лопухин, Л.Л.	29	Яковлев, Я.Я.
15	Лукин, Л.Л.	30	Яковлев, Я.Я.



# МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Анкетирование включало 57 вопросов и было направлено на выявление:

1. Гипермобильности суставов Девятибалльная шкала гипермобильности P.Beighton
2. Вегетососудистой дистонии опросник для выявления признаков вегетативных изменений Вейна А.М.
3. Дефицита магния РСЦ институт Микроэлементов ЮНЕСКО
4. Внешних стигм наследственных нарушений соединительной ткани РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВНОК «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ» СЕКЦИЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
5. Клинических проявлений дисплазии соединительной ткани РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВНОК «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ» СЕКЦИЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

# Методы исследования

- В ходе обследования студентов оценивались следующие антропометрические показатели:
  1. Рост
  2. Размах рук
  3. Длина ладони
  4. Длина стопы



# Распространение внешних стигм дисплазии соединительной ткани

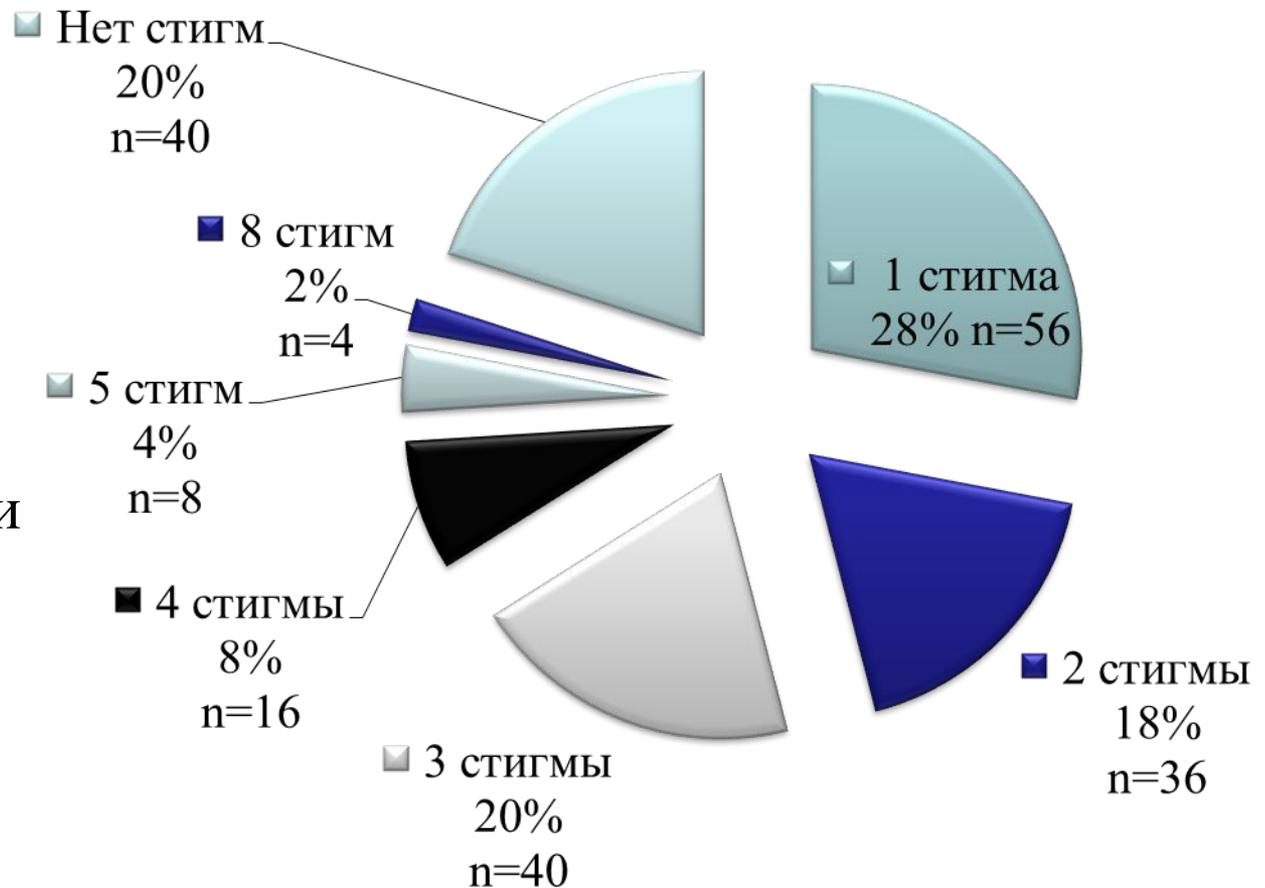
Обследовано 200 студентов 6 курса в возрасте 20-24 лет

Внешние признаки	• Количество	%
Гипермобильность суставов	• 96	48
V пястно-фаланговый сустав на 90 %	• 40	20
Приведение I пальца к предплечью	• 28	14
Ладони - пол	• 60	30
Переразгибание локтевых суставов	• 12	6
Переразгибание коленных суставов	• 8	4
Миопия	• 80	40
Стопа \ рост $\geq 15\%$	• 52	26
Кисть \ рост $\geq 11\%$	• 20	10
Размах рук / рост $\geq 1,05$	• 4	2
Высокое нёбо	• 20	10
Плоскостопие	• 16	8
Воронкообразная деформация грудной клетки	• 8	4
Арахнодактилия	• 4	2
Повышенная растяжимость кожи	• 4	2

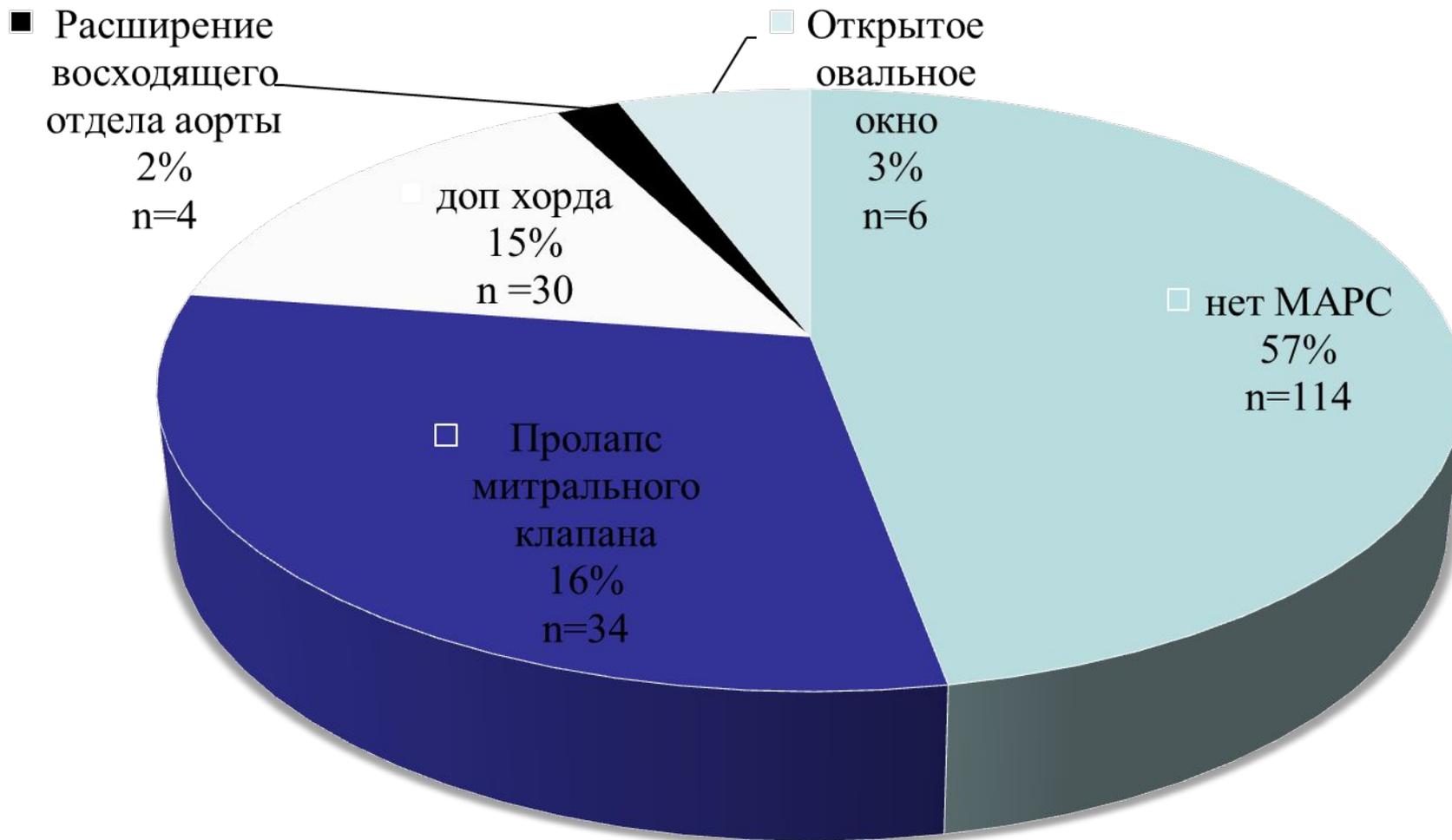
Результаты исследования

# Распространение внешних стигм дисплазии соединительной ткани

- В результате исследования выявлено:
  - ✓ 20% (n=40) лиц, не имеющих диспластического фенотипа
  - ✓ 80% (n=160) обследуемых имели какой-либо внешний признак наследственного нарушения соединительной ткани



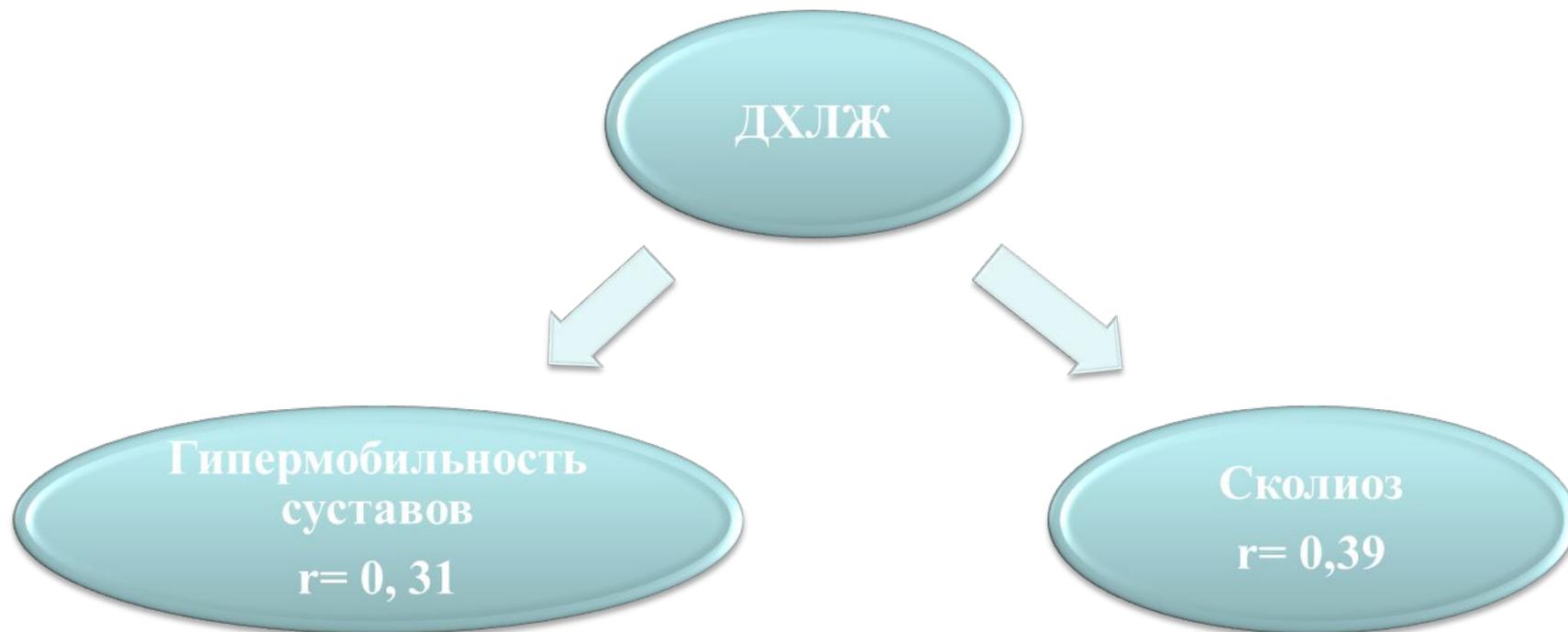
# Структура малых аномалий развития сердца



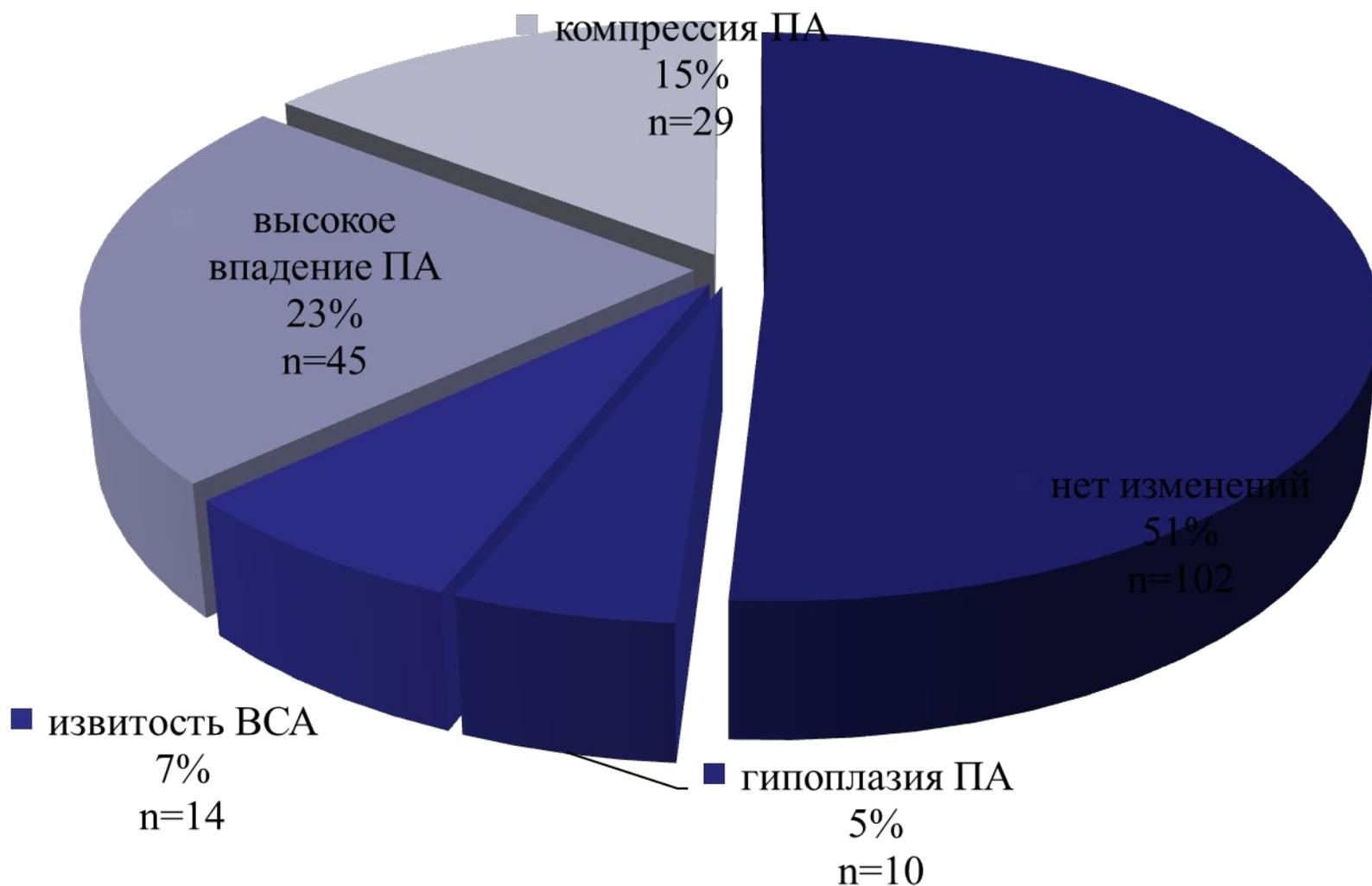
# Пролапс митрального клапана и его фенотипические маркеры



# Дополнительная хорда левого желудочка и ее фенотипические маркеры



# Структура изменений сосудов брахецефальной зоны



# Результаты

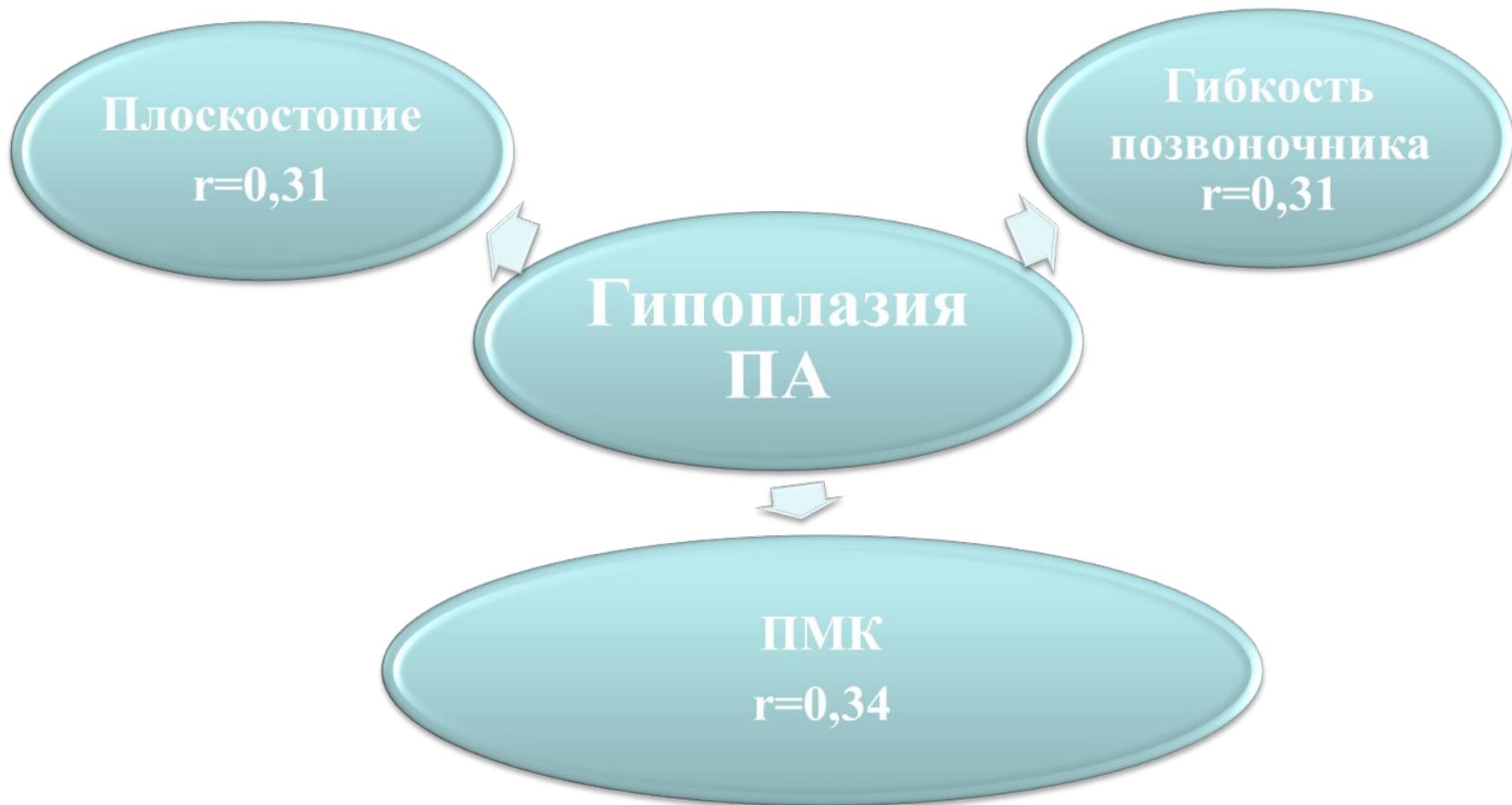
- Частота выявленных аномалий развития сердца и сосудов (из 65 обследованных)
  - Пролапс митрального клапана – у 15 человек (11%)
  - Дополнительная хорда левого желудочка – у 20 человек (16%)
  - Извитость внутренней сонной артерии - у 7 человек (5%)
  - Гипоплазия позвоночной артерии – у 7 человек (5%)
  - Высокое впадение позвоночной артерии - у 20 человек (15%)
  - Компрессия позвоночной артерии - у 25 человек (18%)

# Извитость внутренней сонной артерии и фенотипические маркеры

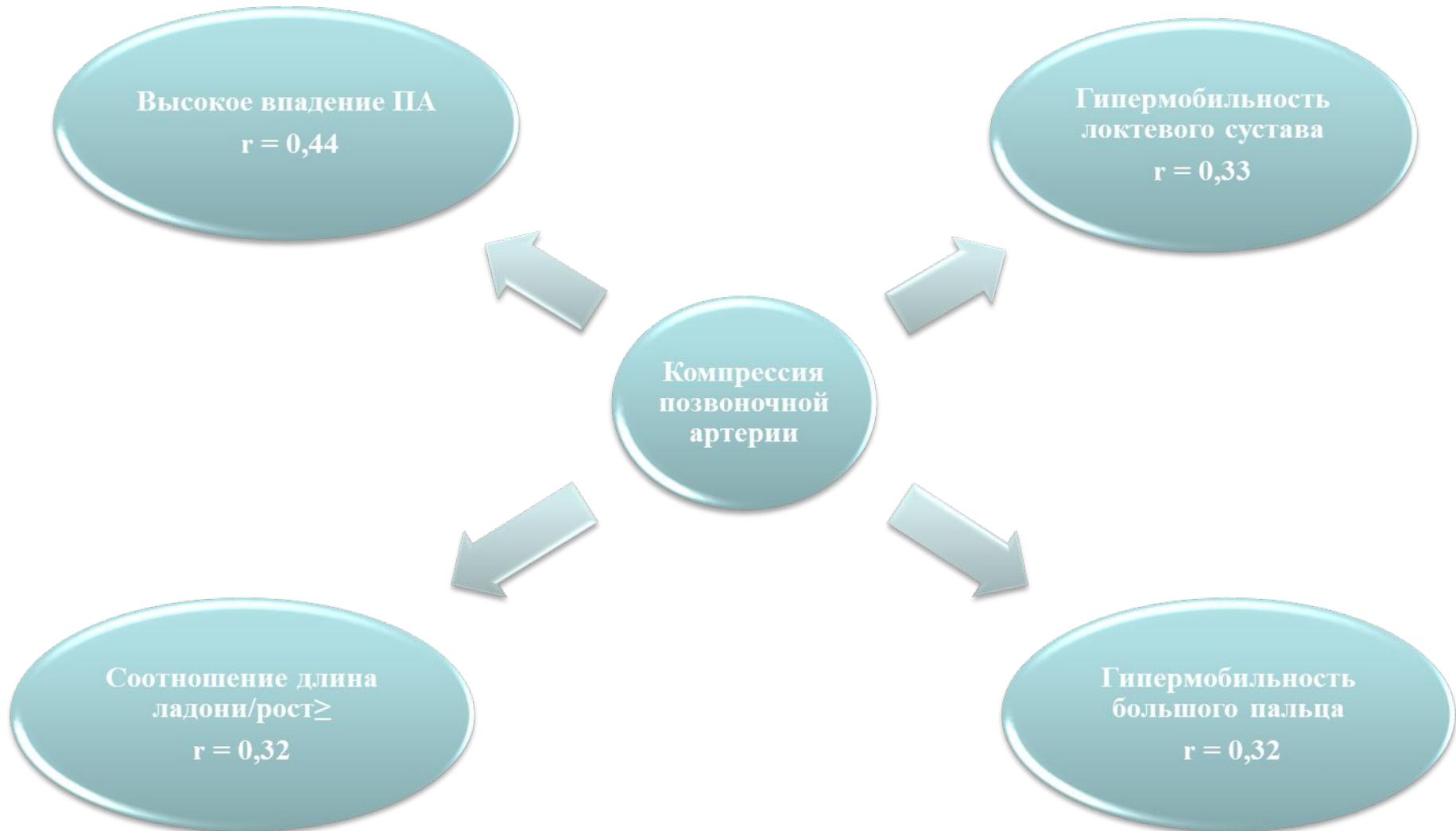


Извитость  
ВСА

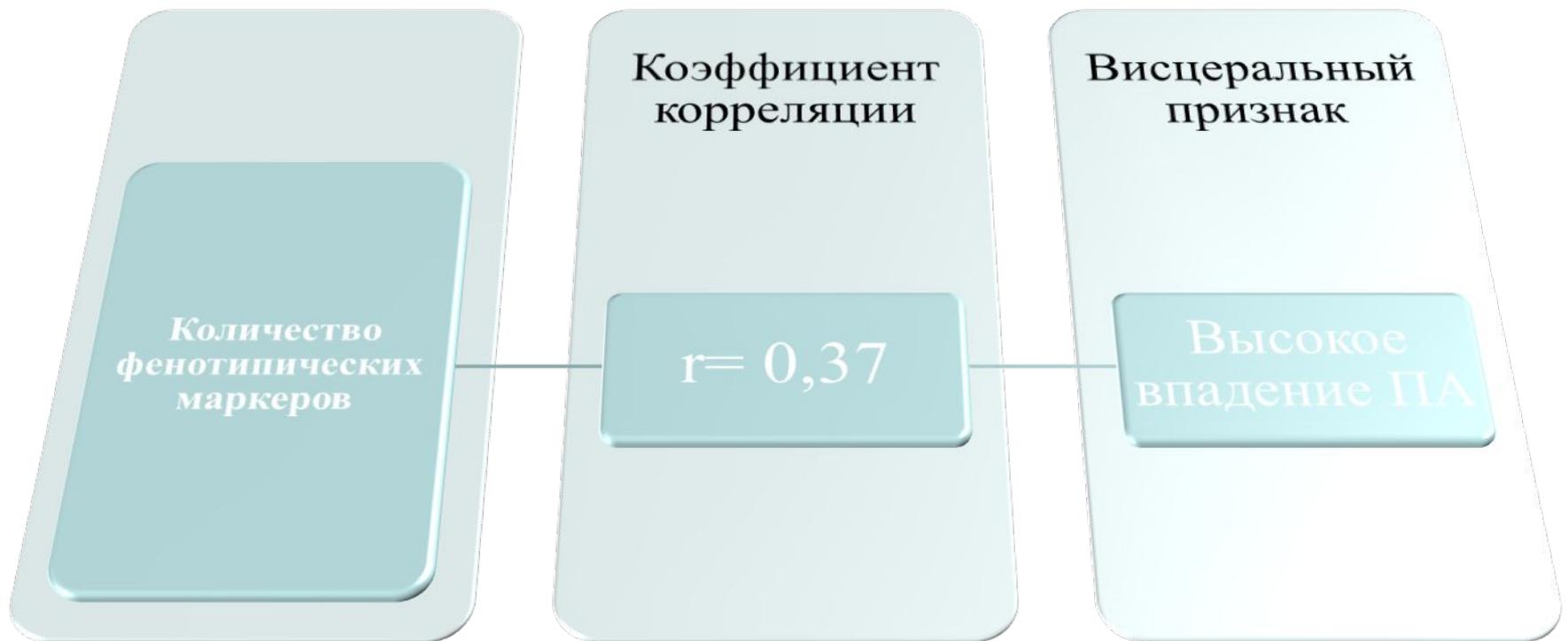
# Гипоплазия позвоночной артерии и фенотипические маркеры



# Компрессия позвоночной артерии. Связь с фенотипическими маркерами



# Высокое впадение позвоночной артерии и фенотипические маркеры



# Соответствие фенотипических маркеров, сердечнососудистых изменений и клинической симптоматики при Дисплазии соединительной ткани

Фенотипические маркеры	Висцеральные признаки	Клинические проявления
Высокое нёбо Сандалевидная щель Растяжимость кожи	Пролапс митрального клапана	Нарушения ритма
Не выявлено	Извитость внутренней сонной артерии	Не выявлено
Плоскостопие Гибкость позвоночника	Гипоплазия позвоночной артерии	Не выявлено

# Соответствие фенотипических маркеров, сердечнососудистых изменений и клинической симптоматики при Дисплазии соединительной ткани

Фенотипические маркеры	Висцеральные признаки	Клинические проявления
Количество фенотипических маркеров более 4	Высокое впадение позвоночной артерии	Бессимптомно
Гипермобильность большого пальца, локтевого сустава Соотношение длина ладони/рост $\geq 11\%$	Компрессия позвоночной артерии	Головные боли напряжения, хруст в шее

# Показатель Вегето-сосудистой дистонии

## Фенотипические маркеры

- Гипермобильность мизинца ( $r=0.32$ )
- Сколиоз ( $r=0.34$ )
- Гипермобильность в коленном суставе ( $r=0.36$ )
- Размах рук/рост  $\geq 1,05$  ( $r=0.32$ )

## Клинические проявления

- общая слабость ( $r=0.30$ )
- кардиалгия ( $r=0.31$ )
- нарушение структуры сна ( $r=0.30$ )
- доброкачественное головокружение ( $r=0.31$ )

# Показатель дефицита магния

## Фенотипические маркеры

- Сколиоз ( $r=0.30$ )

## Клинические проявления

- общая слабость ( $r=0.63$ )
- кардиалгия ( $r=0.42$ )
- нарушение структуры сна ( $r=0.58$ )
- доброкачественное головокружение ( $r=0.42$ )
- нарушение структуры сна ( $r=0.58$ )
- нарушения ритма ( $r=0.44$ )
- снижение толерантности к нагрузке ( $r=0.39$ )
- показатель вегетососудистой дистонии ( $r=0.66$ )

# Таким образом



- Распространенность изменений сосудов брахецефальной зоны по данным ультразвуковой доплерографии у здоровых в возрасте 20-24 лет составляет 49% и представлена высоким впадением позвоночной артерии, её компрессией и гипоплазией, и извитостью внутренней сонной артерии.
- Высокое впадение позвоночной артерии встречается в 23% обследованных, не ассоциируется с конкретными маркёрами дисплазии соединительной ткани, но достоверно зависит от количества фенотипических признаков.

# ВЫВОДЫ



- Компрессия позвоночной артерии встречается в 15% случаев изолированно и в половине случаев сопровождается аномалиями впадения, обусловлена нестабильностью в шейном отделе позвоночника связана с гипермобильностью и антропометрическими маркерами дисплазии соединительной ткани и проявляется головными болями напряжения.
- Извитость внутренней сонной артерии со стенотическим потоком в зоне извитости встречается в 7 % независимо от фенотипических маркеров и протекает бессимптомно.

# ВЫВОДЫ

- Гипоплазия позвоночной артерии выявлена была у 5% обследованных и ассоциирована с костными и суставными маркерами дисплазии соединительной ткани без определенных клинических проявлений.
- Гипермобильность суставов и позвоночника ассоциирована с вегетативной дисфункцией и дефицитом магния, что проявляется неспецифической симптоматикой, не обусловленной малыми аномалиями развития сердца и сосудов.

# ЦЕЛЬ РАБОТЫ

- Выявить распространенность Гентских критериев синдрома Марфана среди студентов медицинской академии и их связь с аномалиями развития сердца и сосудов

# Задачи

1. Провести тестирование студентов 6 курса для определения наиболее часто встречающихся признаков и выделения группы риска наличия синдрома Марфана;
2. Выделить наиболее часто встречающиеся критерии синдрома Марфана в указанной когорте;
3. Провести эхокардиографическое исследование и УЗДГ сосудов шеи для выявления аномалий развития сердца и сосудов;
4. Из числа Гентских критериев выявить наиболее значимые, ассоциированные с поражением сердца и сосудов.

# Материал

- Тестирование по Гентским критериям проведено у 135 студентов 6 курса в возрасте 20 -26 лет, 45 мужчин, 90 женщин.
- Эхокардиографическое исследование проведено у 65 человек (48% обследованных), 25 мужчин, 40 женщин.

# Методы

## Анкета

- 1) Симптом запястья
- 2) Симптом большого пальца
- 3) Килевидная деформация грудной клетки
- 4) Воронковидная деформация
- 5) Вальгусная деформация стопы
- 6) Плоскостопие
- 7) Соотношение размаха рук к росту больше 1

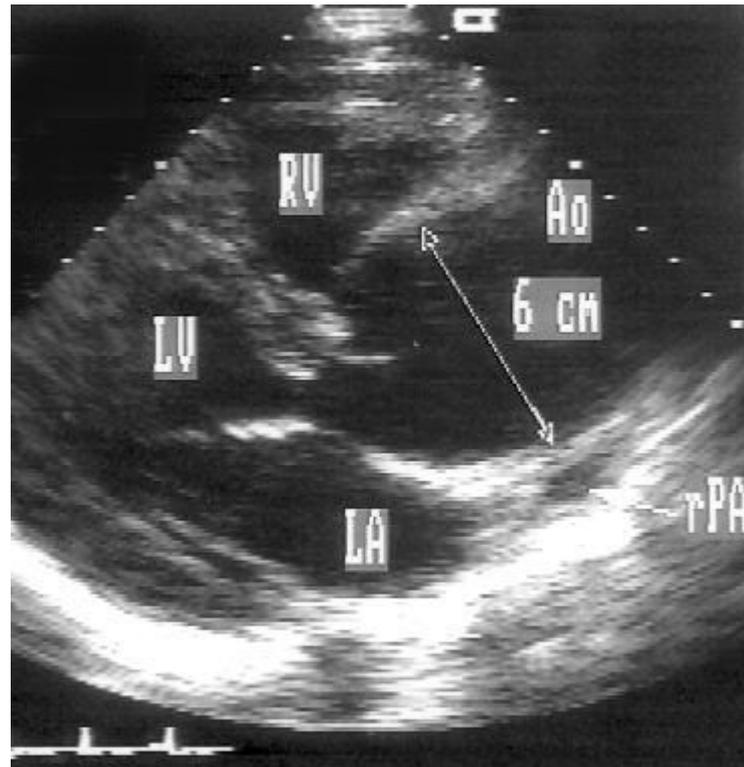
# Методы

- 8) Сколиоз
- 9) Тораколумбальный кифоз
- 10) Недоразгибание локтевого сустава
- 11) Глубоко посаженные глаза
- 12) Скошенные вниз глазные щели
- 13) Сдвиг нижней челюсти кзади
- 14) Кожные стрии
- 15) Миопия больше -3 дптр.

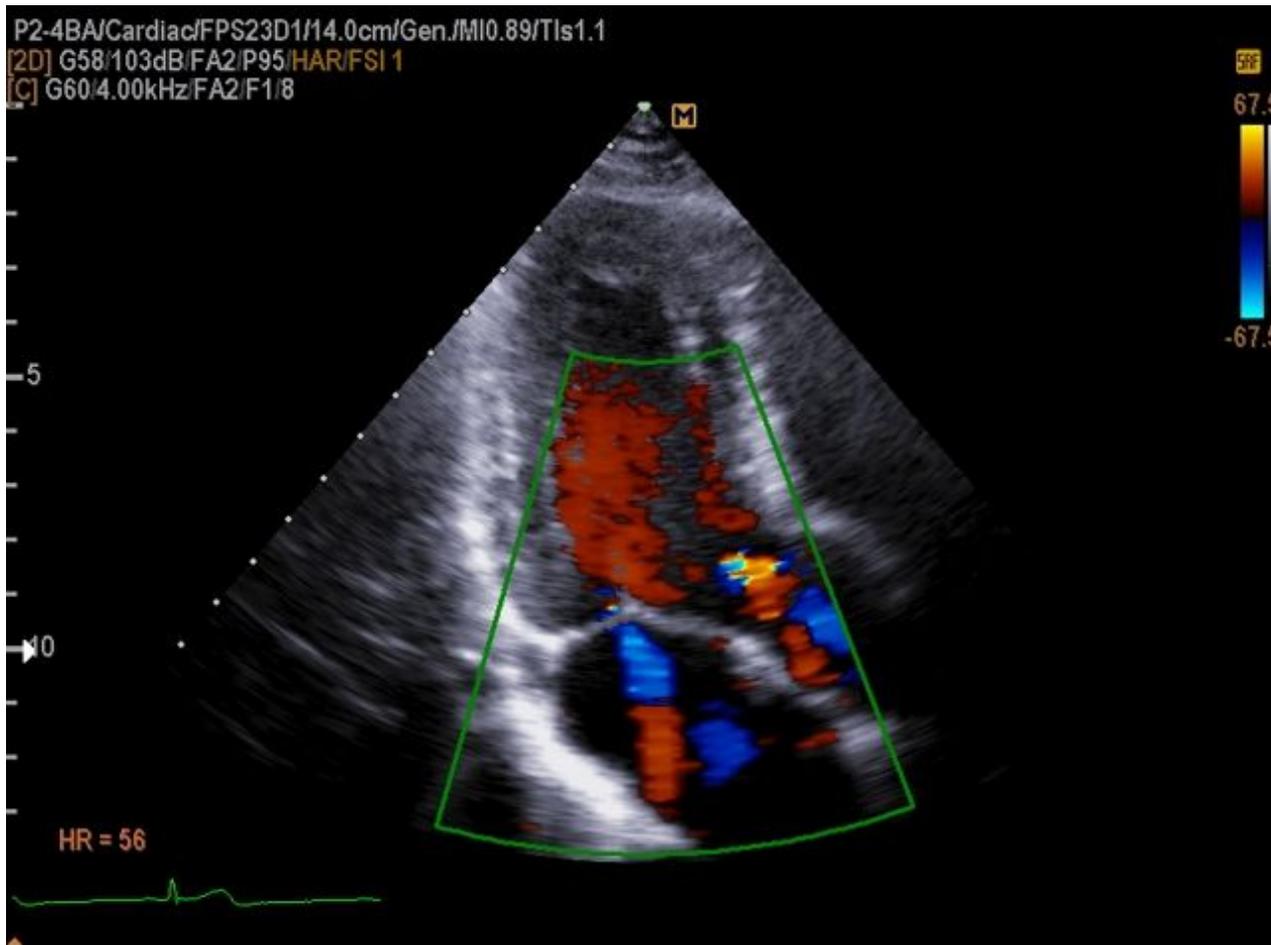
# Эхокардиография

Обращалось внимание на  
эктазию просвета аорты,  
наличие аортальной  
регургитации, пролапса  
митрального клапана,  
дополнительных хорд левого  
желудочка

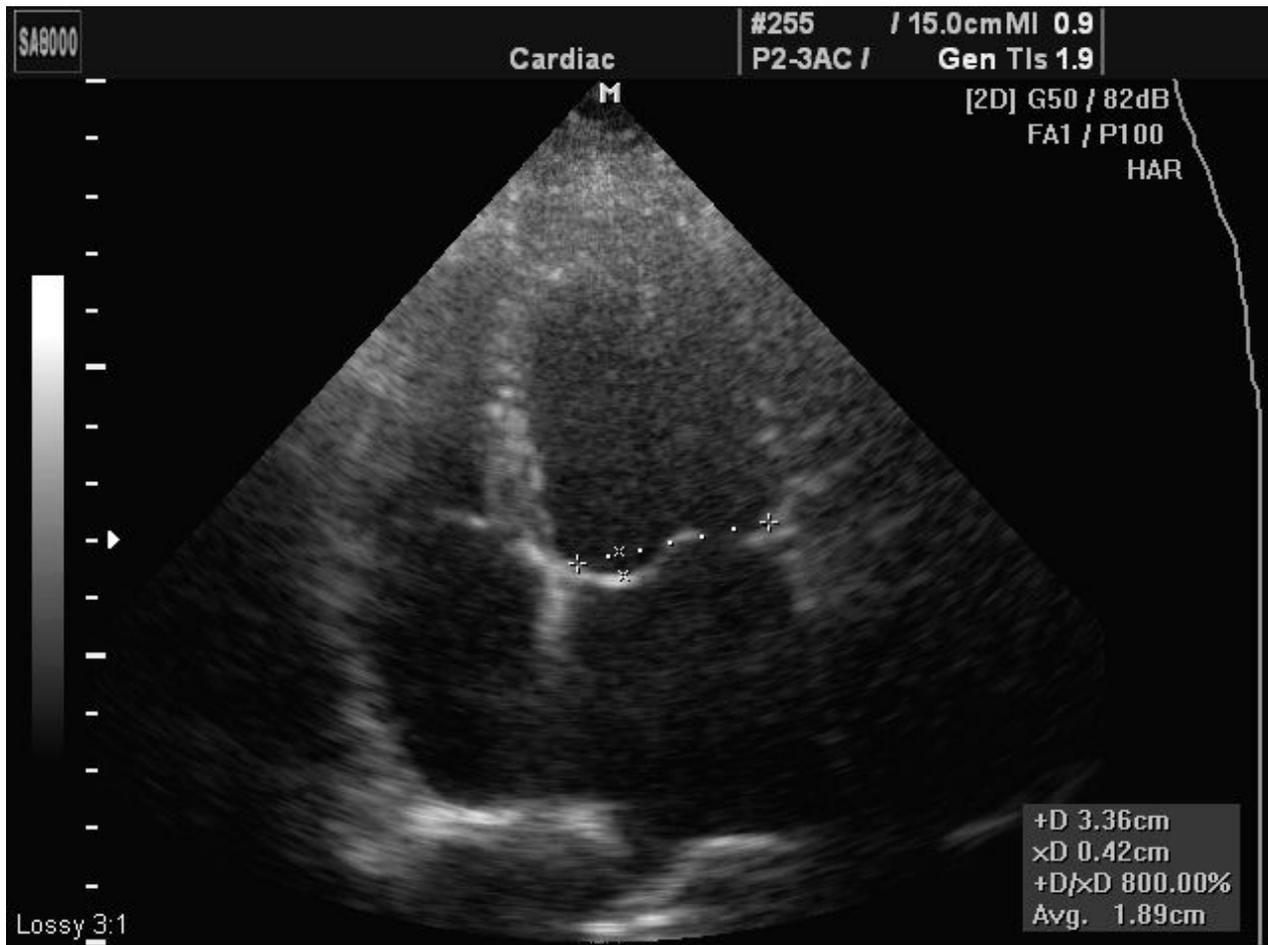
# Эктазия аорты



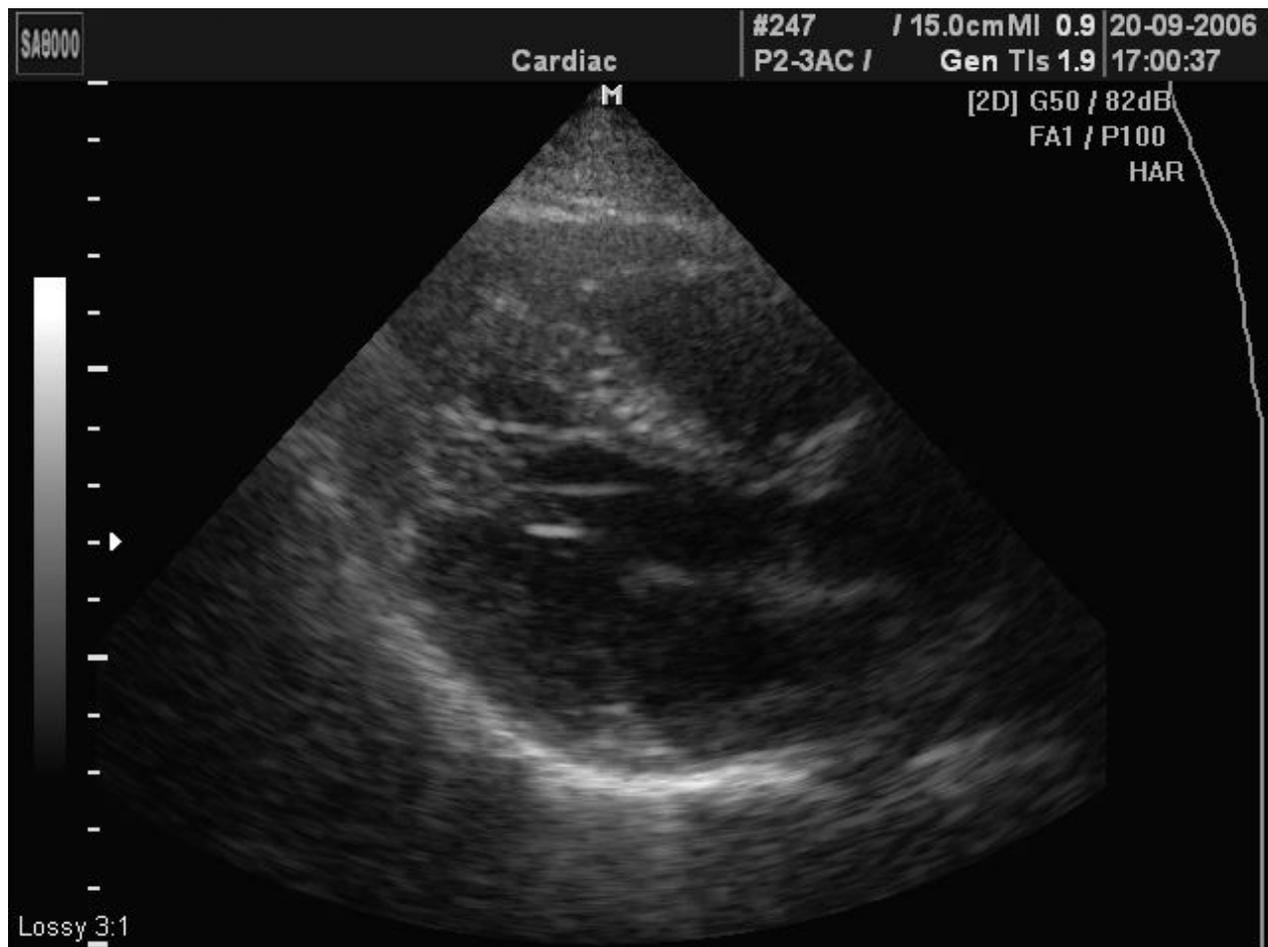
# Аортальная регургитация



# Пролапс митрального клапана



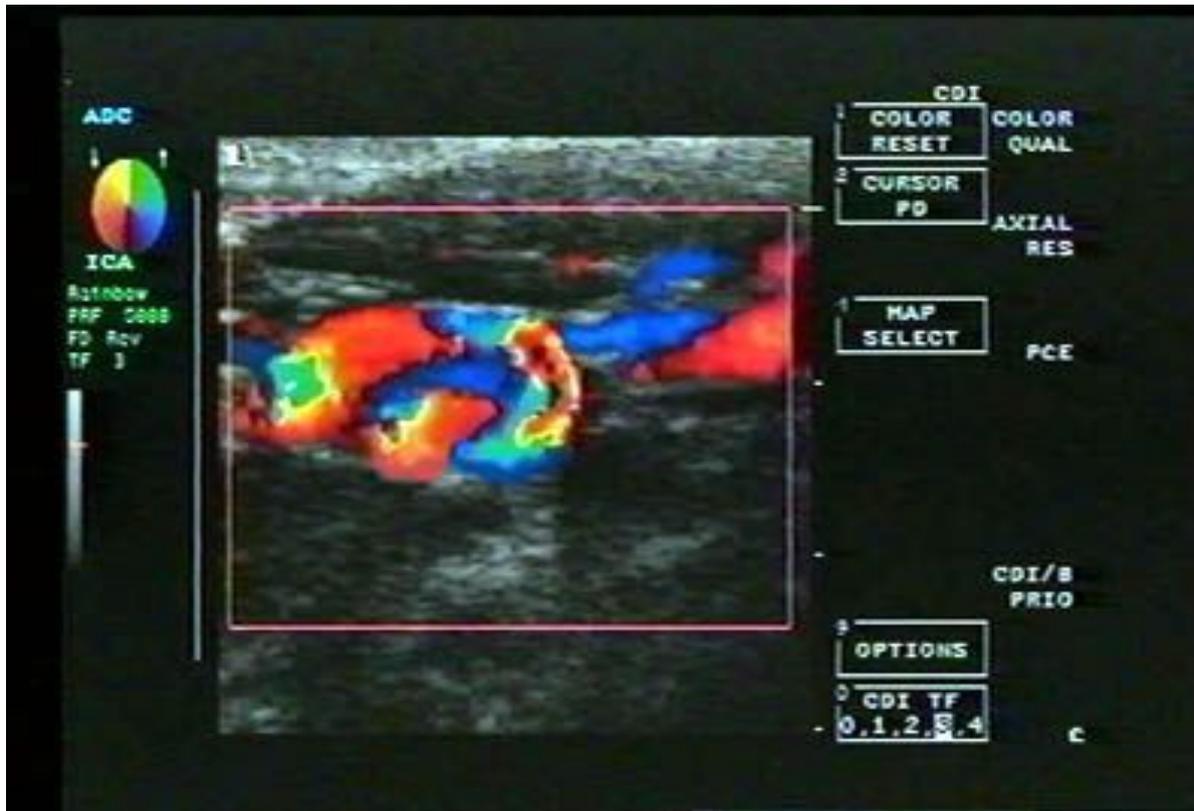
# Дополнительная хорда левого желудочка



# Ультразвуковое исследование сосудов

- Исследовалось для диагностики патологической извитости внутренних сонных артерий, гипоплазии, высокого впадения и компрессии позвоночных артерий

# Извитость внутренней сонной артерии



# Гипоплазия позвоночной артерии



# Результаты

- По наличию Гентских критериев подозрение на синдром Марфана было выставлено у трех студентов. После клинического и ультразвукового обследования диагноз синдрома Марфана был впервые поставлен в одном случае

# Фенотипические маркеры

Проявлениями синдрома Марфана в этих случаях были

- Высокий рост
- Размах рук больше роста
- Арахнодактилия
- Сколиоз
- Деформация грудной клетки
- Миопия

# Поражение сердечно-сосудистой системы

- Пролапс митрального клапана 2 степени с регургитацией 2 степени, серия дополнительных хорд в левом желудочке
- Умеренная эктазия аорты, асимметричность смыкания аортальных створок, регургитация 1 степени на аорте
- Гипоплазия и компрессия правой позвоночной артерии, высокое вдавление обеих позвоночных артерий

# Результаты

- 0-2 балла - 67 %( 90 чел.)
- 3-5 баллов – 29 %(39 сколько чел)
- 6 и больше баллов – 2 человека, из которых диагноз подтвержден в 1 случае, выставлен ранее в 1 случае. В последующем анализе эти пациенты не участвовали

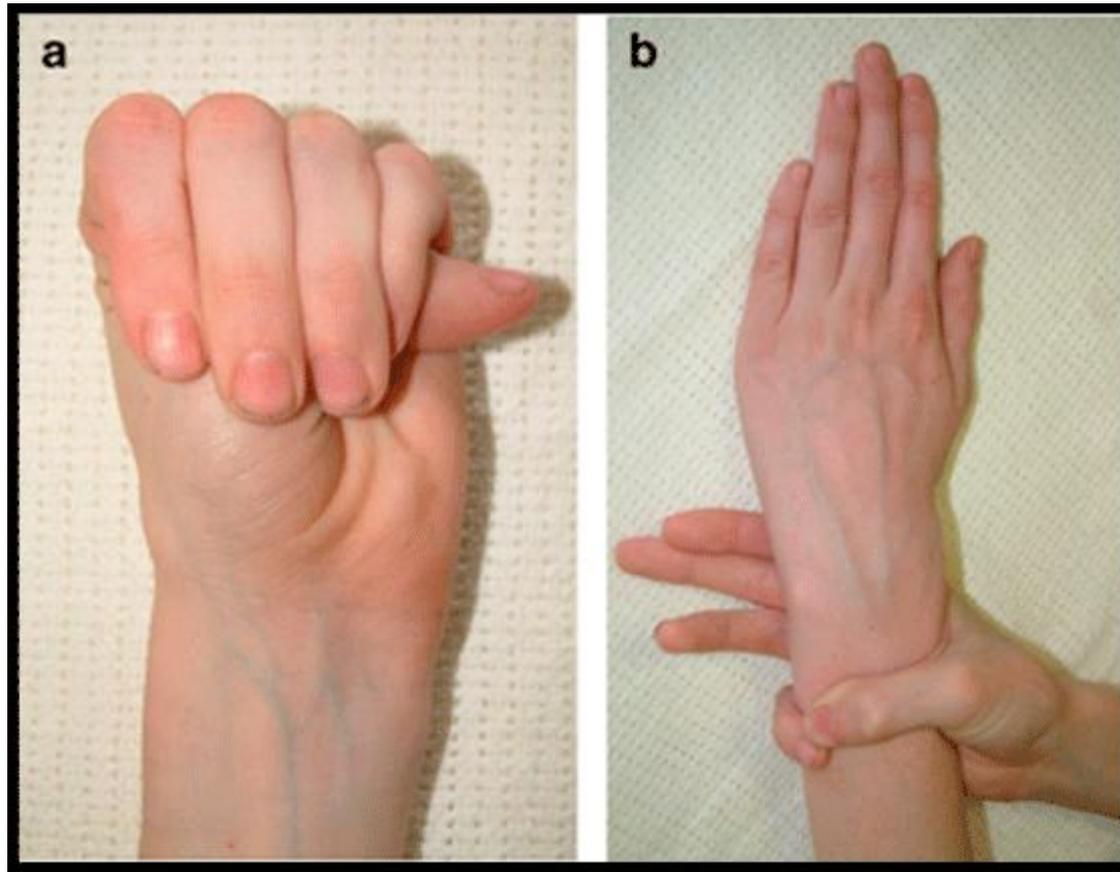
# Результаты

- Частота выявленных аномалий развития сердца и сосудов (из 65 обследованных)
  - Пролапс митрального клапана – у 15 человек (11%)
  - Дополнительная хорда левого желудочка – у 10 человек (8%)
  - Извитость внутренней сонной артерии - у 7 человек (5%)
  - Гипоплазия позвоночной артерии – у 7 человек (5%)
  - Высокое впадение позвоночной артерии - у 20 человек (15%)
  - Компрессия позвоночной артерии - у 25 человек (18%)

Корреляции между Гентскими  
критериями и малыми  
аномалиями сердца и сосудов

# Пролапс митрального клапана

- Симптом большого пальца (а)
- Симптом запястья (b)



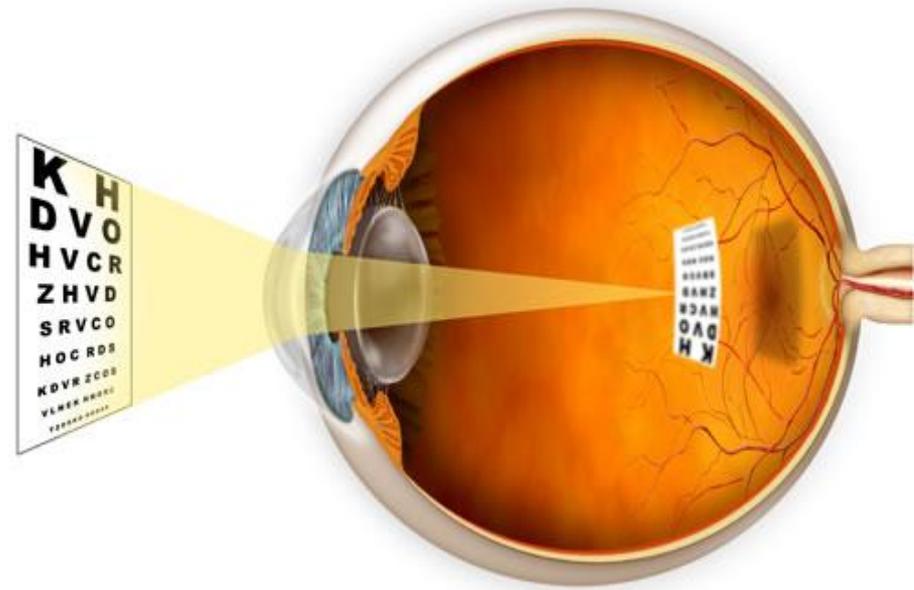
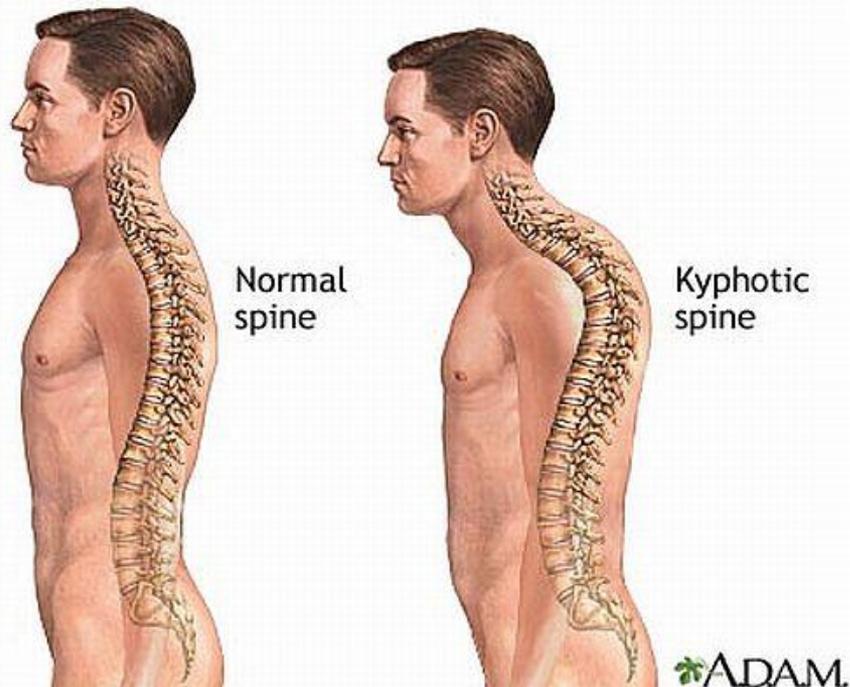
# Дополнительная хорда

- Стрии



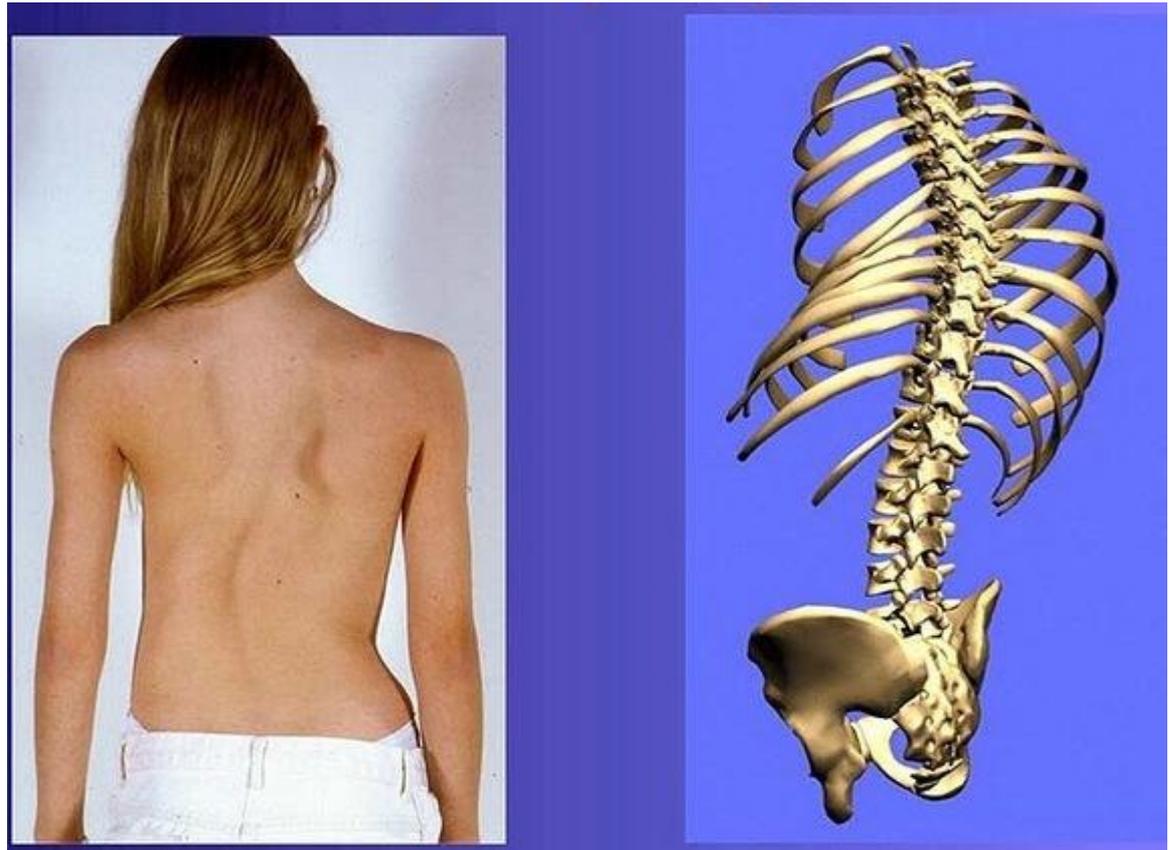
# Извитость внутренней сонной артерии

- Миопия
- Кифоз



# Гипоплазия позвоночной артерии

- Стрии
- Сколиоз



Высокое впадение

НЕТ

# Компрессия позвоночной артерии

- Стрии
- Размах рук больше роста

# ВЫВОДЫ

1. Распространенность порогового уровня Гентских критериев у студентов ЧелГМА (6 баллов и больше) составляет 1.4 % (2 человека из 135 обследованных) с предсказательной ценностью 100%

# ВЫВОДЫ

2. Наиболее частыми фенотипическими критериями явились  
стрии, миопия, плоскостопие, размах рук,  
сколиоз.

# ВЫВОДЫ

3. Наиболее значимыми критериями для определения наличия малых аномалий сердца явились признаки большого пальца и запястья и стрии, а наличия сосудистых изменений – стрии, миопия, кифоз, сколиоз, признак «размах рук больше роста».

# ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить распространенность фенотипических маркеров ССТД у пациентов с ИБС и их связь с поражением аорты и сонных артерий.

- Проведено одномоментное сплошное исследование «случай-контроль» с включением всех пациентов, госпитализированных в два отделения Клиники ЮГМУ в феврале и апреле 2015 года, соответствующих критериям включения в исследование.

# Материал

- Обследовано 100 человек в возрасте 50-59 лет, 50 мужчин и 50 женщин, из которых 50 – пациенты хирургического профиля без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, 50 – пациенты кардиологического отделения госпитализированные с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения 2-3 ФК. Артериальная гипертензия выявлена в 88% случаев, сахарный диабет в 14%.

# Методы

- Выявление костно-скелетных маркеров ССТД и внесение их в карту – 100%
- Проведение эхокардиографии для выявления симптомов эктазии аорты и признаков аортального стеноза или аортальной недостаточности – у пациентов с ИБС
- Проведение УЗДГ сонных артерий для выявления значимых извитостей внутренней сонной артерии – у пациентов с ИБС.

# Костно-скелетные маркеры у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний

- Размах рук больше роста – 16%
- Указательный палец больше безымянного – 14%
- Плоскостопие – 14%
- Халюс вальгус – 16%
- Санделевидная щель – 6%
- Сколиоз – 6%
- Деформация грудной клетки – 10%

# Костно-скелетные маркеры у пациентов с ИБС

- Размах рук больше роста – 16%
- Указательный палец больше безымянного – 14%
- Плоскостопие – 12%
- Халюс вальгус – 14%
- Санделевидная щель – 6%
- Сколиоз – 24%
- Деформация грудной клетки – 30%

- Таким образом, деформации грудной клетки и сколиозы у пациентов с ИБС встречались в три раза чаще, что предполагает дополнительный фактор риска ССЗ у пациентов с ССТД в виде пространственного несоответствия сердца и грудной клетки.

# Поражение аорты и аортального клапана у пациентов с ИБС

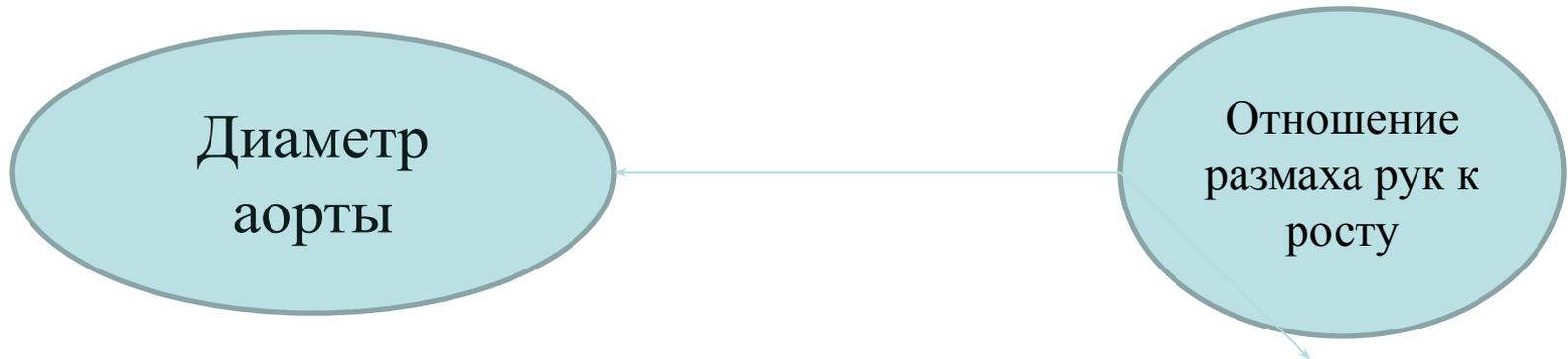
- Эктазия аорты по показателю отношения диаметра аорты к росту – 16%
- Признаки аортального стеноза – 14%, из которых 4% (2 человека) с показаниями к оперативному вмешательству
- Признаки аортальной недостаточности – 22%, из которых 10% (5 человек) – выше 1 степени
- Кальциноз аортального клапана – 6% (3 человека)

# Поражение сонных артерий в пациентов с ИБС

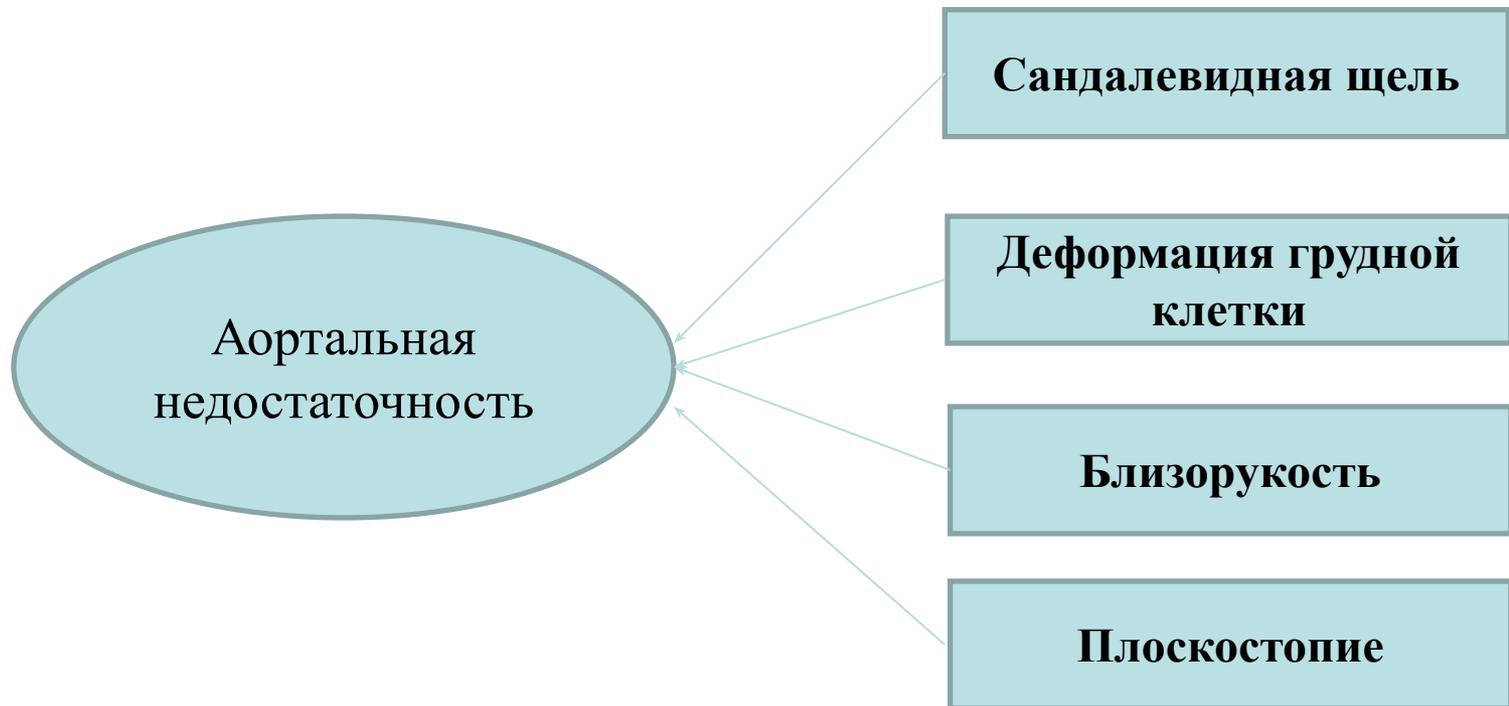
- Извитость сонных артерий описана в 70% случаях (у 35 человек из 50), из которых стенотические потоки зарегистрированы в 30% (у 15 человек из 50).  
Атеросклеротические бляшки в сонных артериях выявлены у 32 человек (64%).  
Значимых стенозов с показаниями к оперативной коррекции выявлено не было.

- Проведен корреляционный анализ полученных изменений на эхокардиограмме и наиболее часто встречающихся фенотипических маркеров ССТД. Установлены следующие положительные связи средней силы (коэффициент корреляции выше 0.28)

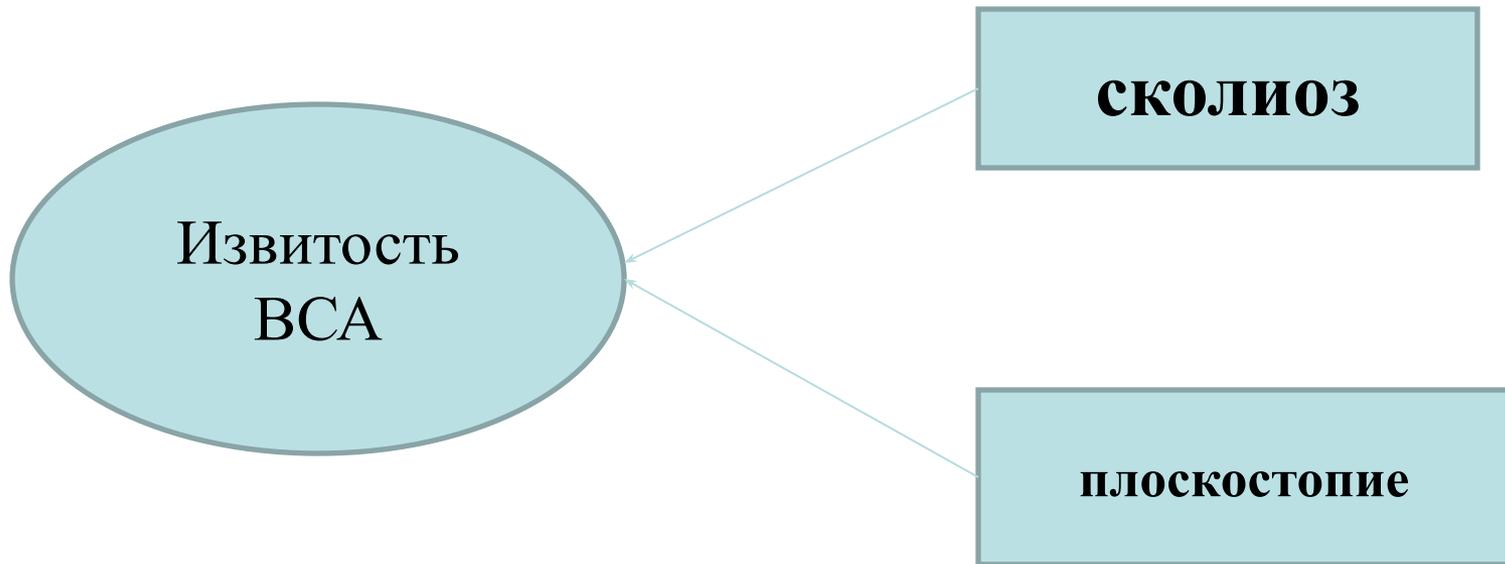
# Фенотипические маркеры ССТД и ЭКТАЗИЯ аорты



# Фенотипические маркеры ССТД и аортальная недостаточность



# Фенотипические маркеры ССТД и извитость ВСА



# Таким образом,

- У пациентов с ИБС в три раза чаще встречаются деформации позвоночника (сколиозы) и грудной клетки (килевидная и воронкообразная)
- Соотношение длины рук к длине тела является риском развития эктазии аорты
- Плоскостопие, сандалевидная щель на стопе, деформации грудной клетки увеличивают риск и тяжесть аортальной недостаточности.
- Пациенты с имеющимся сколиозом и плоскостопием составляют группу риска по развитию извитостей внутренней сонной артерии.

# Астеническое телосложение



# Сколиоз



# Крыловидные лопатки



# Гиперкифоз грудного отдела позвоночника

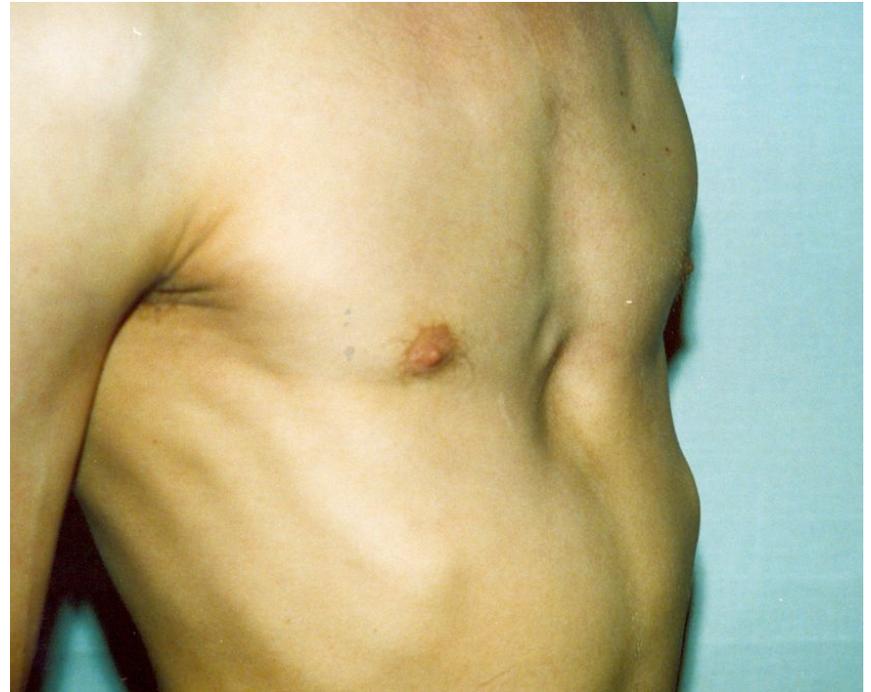


# Деформация грудной клетки

Килевидная



Воронкообразная



# Изменение отношения верхнего и нижнего сегментов тела и отношение между размахом рук и ростом



# Недоразвитие нижней челюсти



# Арахнодактилия



# Положительный тест лучезапястного сустава и большого пальца



# Гипермобильность суставов.

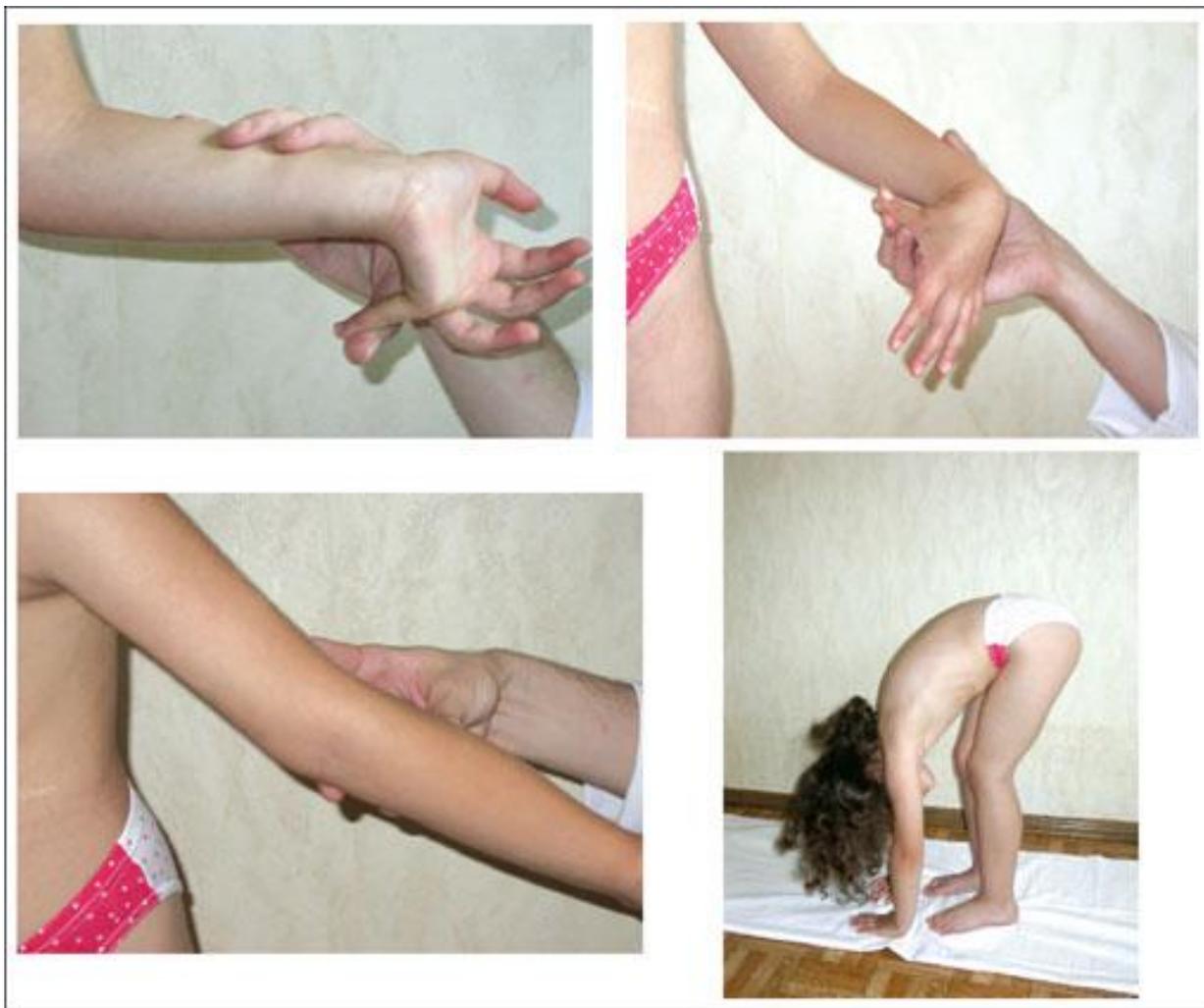


Рисунок 1. Оценка гипермобильности суставов по шкале Бейтона

# Синдром Элерса - Данло

Диагностика синдрома Элерса-Данло (СЭД) основана сегодня на Вильфраншских критериях

В них выделены шесть типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис.

Большие и малые диагностические критерии определены для каждого типа и дополнены данными лабораторных исследований.

# Синдром Элерса – Данло

## Классический тип

### Большие критерии

1. Повышенная растяжимость кожи.
2. Широкие атрофические рубцы (проявление слабости тканей)
3. Гипермобильность суставов.

### Малые критерии

- Гладкая, бархатистая кожа.
- Моллюскоидные псевдоопухоли.
- Подкожные сферические образования.
- Осложнения гипермобильности суставов (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие) [Beighton and Horan, 1969].
- Мышечная гипотония, задержка развития моторики.
- Ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах.
- Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность).
- Хирургические осложнения (послеоперационные грыжи)
- Генетическая предрасположенность к заболеванию.

# Синдром Элерса – Данло

## Гипермобильный тип

### Большие критерии

- Кожные патологические проявления (гиперрастяжимость и/ или гладкая, бархатистая кожа).
- Генерализованная гипермобильность суставов

### Малые критерии

- Рецидивирующие смещения (подвывихи) суставов.
- Хронические боли в суставах / конечностях
- Генетическая предрасположенность к заболеванию.

# Синдром Элерса – Данло

## Сосудистый тип

### Большие критерии

1. Тонкая, просвечивающая кожа.
2. Артериальная/ интестинальная/ маточная слабость или разрывы.
3. Обширные кровоподтеки и поверхностное травмирование.
4. Характерный внешний вид лица.

### Малые критерии

1. Акрогерия. Гипермобильность малых суставов. Разрыв сухожилий и мышц. Эквиноварусная деформация стопы (косолапость).
2. Варикозные вены в юношеском возрасте. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула.
3. Пневмоторакс/пневмогемоторакс.
4. Недоразвитие десны.
5. Генетическая предрасположенность к заболеванию, внезапная смерть близких родственников.

Акрогерия — (acrogeria; акро- + греч. geron старик; син.: Готтрона акрогерия, Готтрона синдром) наследственная болезнь, характеризующаяся врожденной атрофией кожи конечностей, наиболее выраженной на кистях и стопах, в сочетании с их гипоплазией; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

# Синдром Элерса – Данло Кифосколиотический тип

## Большие критерии

1. Генерализованная гипермобильность суставов.
2. Тяжелая мышечная гипотония с рождения
3. Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение.
4. Слабость склер и разрыв глазного яблока.

## Малые критерии

1. Ранимость кожи, атрофические рубцы.
2. Склонность к гематомам
3. Разрыв артерий.
4. Марфаноидная внешность.
5. Уменьшение размеров роговицы
6. Радиологически значимое нарушение
7. остеогенеза.
8. Семейный анамнез, например, болезнь сибсов.

# Синдром Элерса – Данло

## Артрохалазия

### Большие критерии

- Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с рецидивирующими подвывихами.
- Врожденное двустороннее смещение тазобедренного сустава.

### Малые критерии

- Повышенная растяжимость кожи.
- Ранимость кожи, атрофические рубцы.
- Легко возникающие гематомы
- Мышечная гипотония.
- Кифосколиоз
- Легкий остеопороз (радиологическое исследование)

# Синдром Элерса – Данло

## Дерматоспараксис

### Большие критерии

- Тяжелая форма слабости кожи.
- Провисающая, излишняя кожа.

### Малые критерии

- Мягкая, рыхлая текстура кожи.
- Легко возникающие гематомы
- Преждевременный разрыв плодных оболочек.
- Большие грыжи (пуповинные, паховые).

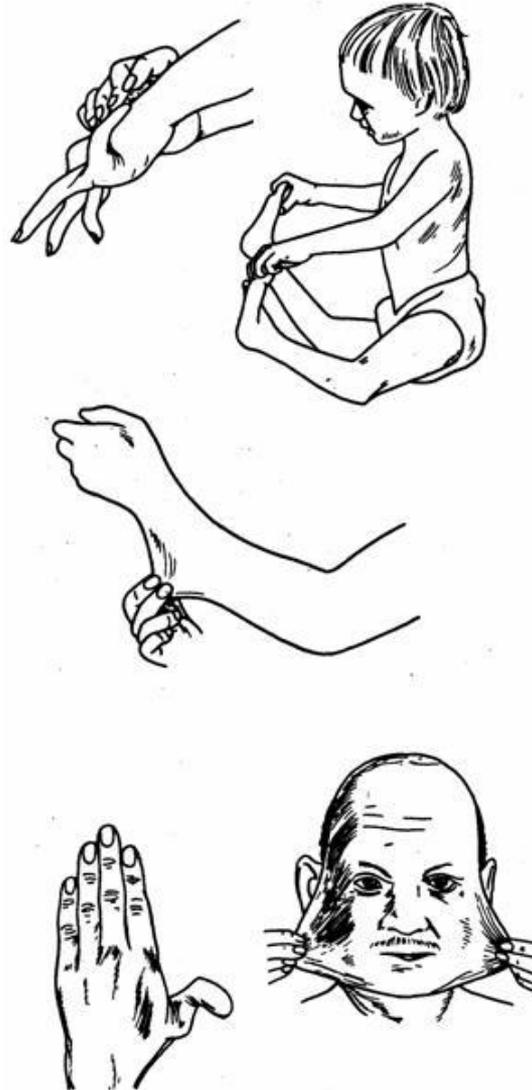
# Требования к диагностике синдрома Элерса - Данло

Для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. Диагноз должен быть подтверждён лабораторными методами исследования: гистохимическим анализом коллагенов I, III, V типов и ДНК-диагностикой направленной на выявление мутаций в генах коллагенов и ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена)

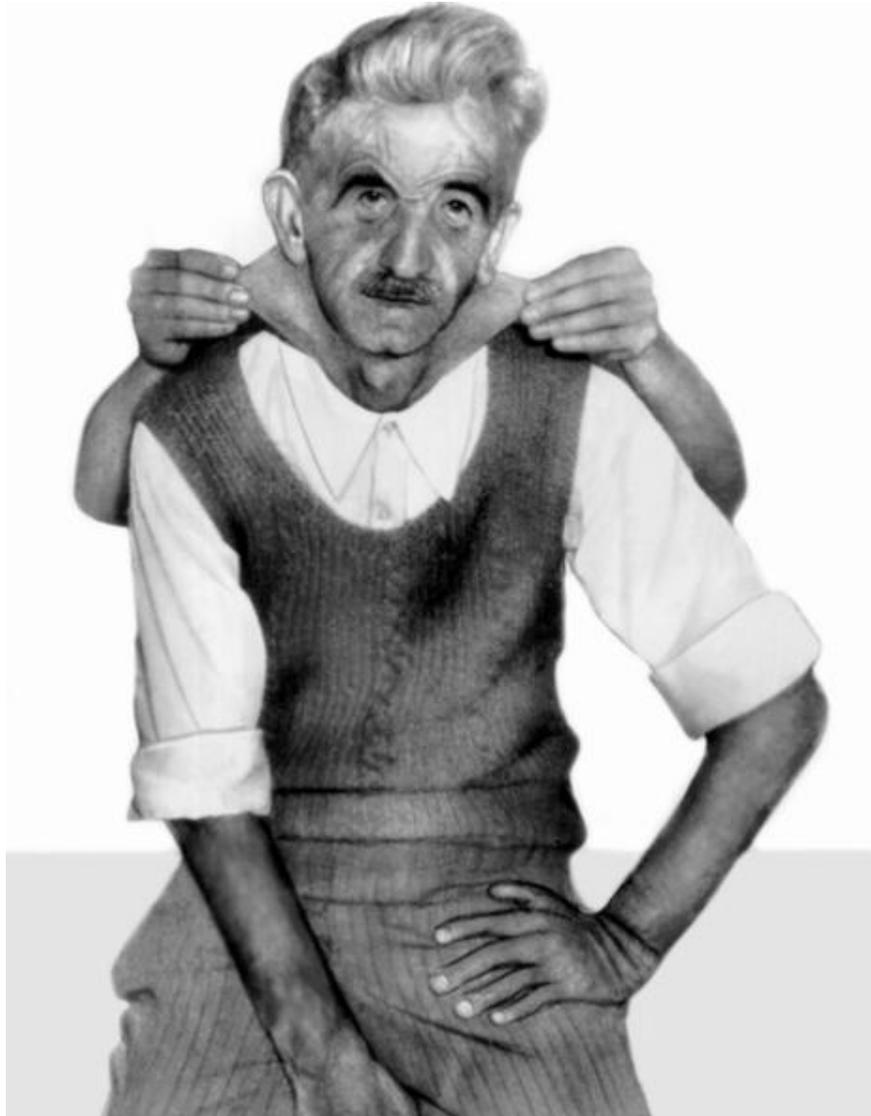
Малые критерии обладают меньшим уровнем диагностической специфичности. Наличие одного или более малых критериев вносит вклад в диагностику того или иного типа СЭД.

При отсутствии больших критериев, малые критерии недостаточны для установления диагноза. Наличие малых критериев дает основание полагать наличие состояния, подобного СЭД

# Синдром Элерса – Данло



# Повышенная растяжимость кожи



# Гипермобильность суставов



# Некоторые проявления и осложнения недифференцированной ДСТ (1)

Орган, система	Проявления	Осложнения
Сердце	Пролапс клапанов сердца Аномально расположенная хорда Аневризма/дефект межпредсердной перегородки	Сердечная недостаточность Аритмии Внезапная смерть
Сосуды	Аневризма аорты, легочной артерии Варикозное расширение вен, геморрой, варикоцеле	Разрыв аневризмы Тромбофлебит Тромбоэмболии Кровотечения

# Некоторые проявления и осложнения недифференцированной ДСТ (2)

Орган, система	Проявления	Осложнения
Легкие, бронхи	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Поликистоз легких</li><li>■ Первичная эмфизема легких</li><li>■ Трахеобронхиальная дискинезия</li></ul>	Дыхательная недостаточность Бронхиальная обструкция

# Некоторые проявления и осложнения недифференцированной ДСТ (3)

Орган, система	Проявления	Осложнения
Половые органы	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Аномалии половых органов</li><li>■ Пропалс половых органов</li></ul>	Бесплодие Недержание мочи
Опорно-двигательный аппарат	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Астенический тип конституции</li><li>■ Антропометрические особенности (высокий рост, гипотрофия, относительное преобладание длины конечностей)</li><li>■ Гипермобильность суставов</li><li>■ Плоскостопие</li><li>■ Сколиоз</li></ul>	Привычные вывихи Вторичный остеоартроз

В МКБ-Х отражены основные моногенные ННСТ и несколько наследственных синдромов, отнесенных к группе ДСТ:

1. Q 78.0 Незавершённый остеогенез. Врождённая ломкость костей.
2. Q 79.6 Синдром Элерса-Данло
3. Q 87.4 Синдром Марфана
4. I 34.1 Пропалс митрального клапана
5. M 35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности. Семейная слабость связок.

При кодировании диагноза у пациента с синдромами и фенотипами не классифицированными в МКБ следует использовать ведущие клинические проявления, рубрифицированные в МКБ. Для описания полиорганных поражений используют совокупность кодов МКБ отражающих набор признаков ННСТ у конкретного пациента.

Формулировка НКФ используется для случаев, когда классифицировать диспластический синдром или фенотип не представляется возможным. В этом случае при формулировке диагноза следует указывать имеющиеся у пациента признаки ДСТ.