

АНОМАЛИИ ПРИКУСА И НАРУШЕНИЕ РОСТА ЗУБОВ: КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ?

Е. В. Тимофеев , С. Г. Галстян , Э. В. Земцовский 

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Россия, 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

✉ Тимофеев Евгений Владимирович — darrieux@mail.ru

В настоящее время наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) разделяют на наследственные синдромы — редко встречающиеся заболевания, диагностика которых осуществляется согласно международным согласованным критериям (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера, Льюиса-Дитца и другие), и ряд диспластических фенотипов (марфаноидная внешность, марфаноподобный и элерсоподобный фенотипы, доброкачественная гипермобильность суставов). Для большинства ННСТ характерно вовлечение костной системы в диспластический процесс. Одними из костных признаков дизэмбриогенеза являются аномалии прикуса и неправильный рост зубов. В статье представлен обзор современных рекомендаций по ряду ННСТ, оценена роль лицевых дизморфий в диагностических алгоритмах этих заболеваний. Показана достаточно низкая прогностическая ценность таких признаков как аномалии прикуса и нарушения роста зубов в выявлении наследственных синдромов и диспластических фенотипов. Проанализированы клинические проявления ННСТ со стороны челюстно-лицевой области — продемонстрировано частое выявление различных аномалий развития челюстей и зубов при ННСТ. Обоснованы трудности ортодонтического лечения больных с наследственными синдромами.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазии соединительной ткани, нарушения прикуса, неправильный рост зубов, лицевые дизморфии, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, синдром Стиклера, синдром Льюиса-Дитца.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Галстян С.Г., Земцовский Э.В. *Аномалии прикуса и нарушение роста зубов: критерии диагностики или клинические проявления наследственных нарушений соединительной ткани?* // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 4. С. 22-31. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_4_22-31.

MALOCCLUSION AND DENTAL GROWTH DISORDERS: DIAGNOSTIC CRITERIA OR CLINICAL MANIFESTATIONS OF HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS?

E. V. Timofeev , S. G. Galstyan , E. V. Zemtsovsky 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University
2 Litovskaya St., 194100 Saint Petersburg, Russia

✉ Timofeev Eugene — darrieux@mail.ru

Currently, hereditary connective tissue disorders (HCTD) are divided into hereditary syndromes — rare diseases that are diagnosed according to internationally agreed criteria (Marfan, Ehlers-Danlos, Stickler, Loeys-Dietz syndromes, and others), and a number of dysplastic phenotypes (marfanoid habitus, marfan-like and Ehlers-like phenotypes, benign joint hypermobility). The involvement of the bone system in the dysplastic process is typical for most HCTD. The bone signs of dysembryogenesis include malocclusion and dental growth disorders. The article presents an overview of current recommendations for a number of HCTD, assesses the role of facial signs of dysembryogenesis in the diagnostic algorithms for these diseases. A rather low prognostic value of such signs as malocclusion and dental growth disorders in the detection of hereditary syndromes and dysplastic phenotypes is shown. The clinical manifestations of HCTD in the maxillofacial region are analyzed — the frequent detection of different types of the malocclusion and dental growth disorders in HCTD is demonstrated. The difficulties of orthodontic treatment of patients with hereditary syndromes are substantiated.

Keywords: hereditary disorders of connective tissue, connective tissue dysplasia, malocclusion, dental growth disorders, facial dysmorphism, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Stickler syndrome, Loeys-Dietz syndrome.

Conflict of interest: The authors have declared no conflict of interest.

For citation: Timofeev EV, Galstyan SG, Zemtsovsky EV. *Malocclusion and Dental Growth Disorders: Diagnostic Criteria or Clinical Manifestations of Hereditary Connective Tissue Disorders?* *Juvenis scientia*. 2021;7(4):22-31. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_4_22-31.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) остаются одной из наиболее сложных и нерешенных проблем современной клинической медицины [1]. В настоящее время принято выделять наследственные синдромы и ряд диспластических фенотипов [2]. К наследственным синдромам относят довольно редко встречающиеся заболевания — синдромы Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, первичный пролапс митрального клапана, синдромы Стиклера и Льюиса-Дитца и многие другие. Диагностика этих заболеваний основана на международных согласованных критериях, редактируемых с учетом появляющихся клинических и молекулярно-генетических данных. Несмотря на генетическую верификацию большинства этих заболеваний, решающим в их выявлении остается выявление специфичных внешних признаков дизэмбриогенеза и изменений со стороны внутренних органов. Для большинства наследственных синдромов характерно вовлечение в диспластический процесс различных систем организма — сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной, мочевыделительной, а также зрительного анализатора. Перечень признаков, используемых для выявления наследственных синдромов, учитывает проявления дизэмбриогенеза со стороны костной, кожной, мышечной и суставной систем. Диспластические фенотипы характеризуются теми же внешними признаками, что и наследственные синдромы, но, как правило, в меньшей степени выраженности — марфаноидная внешность и марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, смешанный фенотип [3].

Наиболее распространенными признаками ННСТ являются костные признаки дизэмбриогенеза — килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки, деформация позвоночника, арахнодактилия, долихостеномия (нарушение соотношений различных частей скелета), плоскостопие, лицевые

дизморфии [4]. Костные признаки характерны для синдромов Марфана, Стиклера, Льюиса-Дитца, некоторых типов синдрома Элерса-Данло, несовершенного остеогенеза, а также ряда диспластических фенотипов — марфаноподобного фенотипа и марфаноидной внешности.

Синдром Марфана (СМ) — аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, характеризующееся в первую очередь аномалиями, поражающими опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистую систему и глаза [5]. Распространенность СМ составляет 1:5000 и не имеет существенных гендерных и этнических различий [6]. Доказана связь СМ с мутацией в гене фибриллина-1 (FBN1), кодирующем образование эластических волокон, основного компонента соединительной ткани; локализован этот ген в хромосоме 15 (15q21) [7]. Мутации в гене фибриллина-1 могут присутствовать у 92% пациентов с СМ [8]. Фибриллин является важной частью соединительной ткани, патология которой может в различной степени поражать несколько систем органов, таких как кожно-мышечная, опорно-двигательная, дыхательная и сердечно-сосудистая системы. Пациенты с СМ имеют типичные клинические проявления, включая высокое и стройное телосложение, арахнодактилию, плоскостопие с вальгусной деформацией стопы, пролапс митрального клапана, расширение аорты, эктопию хрусталика [9]. В настоящее время диагностика СМ основана на выявлении двух «больших» признаков этого заболевания — расширения аорты и эктопии хрусталика. В отсутствие «больших» признаков учитывается наследственный анамнез, молекулярно-генетические данные (подтвержденная мутация фибриллина-1). Всем специфичным для СМ внешним и висцеральным признакам присвоены диагностические баллы (от 1 до 3); при наборе 7 и более баллов следует говорить о системном вовлечении соединительной ткани, что также учитывается как самостоятельный признак СМ [10].

В алгоритм диагностики СМ входят лицевые дизморфии, к которым относят долихоцефалию (длинная и узкая форма головы), энотальзм (глубокое положение глазных яблок), скошенные вниз глазные щели, гипоплазию скуловых костей, а также ретрогнатию (смещение нижней челюсти в дорзальном направлении — назад). Специфичность этих признаков невелика — в Гентских критериях СМ указано, что выявление не менее трех перечисленных лицевых дизморфий добавляет лишь один балл системного вовлечения соединительной ткани, обнаружение одной или двух дизморфий вовсе не влияет на диагностику СМ. Такой признак, как арковидное нёбо, приведенный в первой редакции Гентских критериев (1996), отсутствует в пересмотре рекомендаций 2010 г., из-за низкой специфичности в выявлении СМ [11]. В ряде случаев у детей и лиц молодого возраста выявление СМ может быть затруднено вследствие позднего развития некоторых признаков, например, расширение аорты нередко выявляется только на третьем десятке жизни. В этом случае ведущую роль в диагностическом алгоритме играют специфичные костные признаки дизэмбриогенеза, в частности — лицевые дизморфии. Поводом для обследования ребенка у генетика с последующей оценкой состояния внутренних органов нередко служат стоматологические и ортодонтические аномалии — скученность зубов, задний поперечный прикус, патологические состояния пародонта. В то же время в современной литературе орофациальные проявления СМ описаны недостаточно.

При СМ нередко фиксируется адентия, корни зубов обычно более длинные, вытянутые и заостренные, реже обнаруживают расщелины нёба и язычка мягкого нёба. Из лицевых дизморфий у таких больных выявляют высокое и широкое нёбо, ретрогнатию, атрофию нижней челюсти с выраженным дефицитом места в ней для зубов и, как следствие, тяжелые нарушения прикуса и скученность зубов. Кроме этого нередко обнаруживают нарушения функции височно-нижнечелюстного сустава

(24,2%), его подвижности (51,6%). Дизокклюзия приводит к неравномерной нагрузке на отдельные зубы, что приводит к их расшатыванию, истиранию, а также гингивиту и, в итоге, множественному кариесу. С множественным кариесом связана гипоплазия эмали, а также дегенеративные изменения пульпы [12, 13]. В единичных случаях описаны такие аномалии как наличие дополнительного зуба в десне [14]. При этом практически во всех случаях поводом для обращения к стоматологу послужили аномалии прикуса и желание пациента исправить косметические дефекты, диагноз СМ в подавляющем большинстве случаев был установлен ранее. Однако в отдельных ситуациях СМ был заподозрен и позднее подтвержден при первичном обследовании пациента у стоматолога-ортодонта, что делает проблему выявления наследственных синдромов ННСТ междисциплинарной. При этом вследствие частого выявления у больных СМ пролапса митрального клапана отмечаются трудности оперативного лечения — при необходимости экстракции зубов или установки имплантатов возрастает риск инфекционного эндокардита митрального клапана [15]. В этих случаях для уменьшения числа эпизодов бактериемии все инвазивные вмешательства проводят одновременно с обязательной антибиотикопрофилактикой.

Синдром Элерса-Данло (СЭД) — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма коллагена, структуры и функции миоматрикса, синтеза протеогликанов. Данная патология характеризуется гиперэластичностью кожи, подкожными сферами, гипермобильностью суставов, ранимостью тканей и геморрагическим синдромом. Истинная распространенность СЭД неизвестна — нередко он протекает стерто, в легкой форме; частота диагностированных случаев у новорожденных составляет 1:5000 [16, 17]. В международной клинической классификации описано 13 типов с разным типом наследования, клиническими особенностями и биохимическими

дефектами, для каждого из которых разработаны большие и малые критерии, диагностически значимые клинические, молекулярно-генетические и биохимические маркеры [17]. Лицевые дизморфии используются в диагностических алгоритмах: аномалии зубного ряда, рецессии десен являются малыми диагностическими критериями сосудистого, спондилодиспластического и дерматоспараксического типов этого заболевания. При этом характер указанных нарушений зубного ряда, их выраженность, необходимая для верификации СЭД, не уточняется.

При СЭД выявляют аномалии корней и изменения пародонта временных и постоянных зубов, атрофию костной ткани, больше выраженную в передней группе зубов верхней и нижней челюстей. Для таких пациентов характерны также различные лицевые дизморфии — высокое арковидное нёбо (33%), аномалии прикуса (29%) и формы зубов (20%), недоразвитие зубов (11%), микрогнатия (7%), нарушения минерализации зубов (15%), часто у таких больных выявляли гингивит (31%) [18]. Клинические наблюдения о различных ортодонтических аномалиях описаны при некоторых типах СЭД, в частности — при классическом и гипермобильном типах. У пациентов с классическим типом СЭД вследствие выраженного дефекта коллагена наблюдаются такие проявления как хрупкость кожи, при заживлении повреждений которой формируются атрофические рубцы; аналогичные изменения описаны и со стороны слизистых оболочек, в том числе десен. Вследствие склонности к геморрагическому синдрому и плохой заживляемости ран агрессивные хирургические методики коррекции аномалий прикуса у таких больных не проводятся — хороший и достаточно устойчивый эффект достигается использованием брекет-систем [19]. Гипермобильный тип СЭД сопровождается частыми подвывихами нижней челюсти, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, подвижностью зубов в десне. При этом попытки нормализовать прикус, как пра-

вило, заканчиваются безуспешно; закрепить зубы, распределив их в десне, не удается [20]. Удаление зубов сопровождается обильным кровотечением, замедлением репаративных процессов, а на месте ран формируются характерные атрофические рубцы. Наложение швов при хирургических манипуляциях составляет проблему, а ортодонтическое лечение дает хорошие результаты [19].

Синдром Стиклера (СС, син. Артроофтальмопатия) — это заболевание соединительной ткани, которое включает в себя нарушения зрения, близорукость, катаракту и отслойку сетчатки; характерны также потеря слуха, недоразвитие средней части лица и расщелина нёба [21]. В настоящее время генетическая основа этого заболевания до конца не ясна — выделен ряд генов, мутация в которых приводит к этому симптомокомплексу. Диагностика СС основана на выявлении больших (по 2 балла) и малых (по 1 баллу) признаков. К большим признакам отнесены расщелина нёба или раздвоенный язычок, изменения стекловидного тела или аномалии сетчатки (дегенерация сетчатки, отслойка сетчатки или разрыв сетчатки), нейросенсорная тугоухость. К малым признакам отнесены гипермобильные барабанные перепонки, остеохондропатия бедренной кости (эпифизеолиз), рентгенологически подтвержденный остеоартрит в возрасте до 40 лет, сколиоз, спондилолистез или кифотическая деформация, а также характерные черты лица — широкая или плоская переносица и микро- или ретрогнатия и гипоплазия скуловой кости.

Синдром Льюиса-Дитца (СЛД) — это аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, характеризующееся сердечно-сосудистыми проявлениями (чаще всего аневризмами грудной и брюшной аорты, а также церебральных артерий), изменениями скелета, такими как деформации грудной клетки, сколиозом, слабостью суставов, арахнодактилией и черепно-лицевыми проявлениями (гипертелоризм, раздвоенный язычок или расщелина нёба и/или кранио-

синозоз). После идентификации синдрома в 2005 году [22] было описано пять различных подтипов СЛД, а также пять различных причинных генов. У таких больных нередко выявляются лицевые дизморфии — гипертелоризм, расщелина твердого нёба, раздвоение языка, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия, клиническими проявлениями которых могут быть нарушения прикуса и нарушения роста зубов [22].

Синдром Ларсена (СЛ) — гетерогенная группа редких ННСТ; существуют и аутосомно-рецессивные, и аутосомно-доминантные типы наследования заболевания. Распространенность СЛ составляет 1 на 100000 новорожденных в год [23]. Для СЛ характерны лицевые дизморфии, такие как гипертелоризм, гипоплазия и ретрогнатия нижней челюсти, а также гиподонтия и сужение зубных дуг, в ряде случаев отсутствие зубов (1,6-10,1%) [24, 25], расщелина твердого нёба. Клиническое значение СЛ обусловлено множественными врожденными вывихами тазобедренных, коленных и локтевых суставов, аномалиями позвоночника, включая сколиоз и кифоз, вальгусной деформацией стопы.

В Российских рекомендациях по ННСТ в качестве костных признаков дизэмбриогенеза упомянуты, кроме высокого арковидного нёба, нарушение роста и скученность зубов, однако в качестве диагностического признака таких диспластических фенотипов как марфаноидная внешность и марфаноподобный фенотип указывается на необходимость выявления не менее двух из пяти лицевых дизморфий, перечисленных в Гентских критериях СМ (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия) [2]. В то же время отсутствуют четкие диагностические критерии и количественная оценка лицевых дизморфий, что создает предпосылки для различной трактовки пороговых значений этих признаков. Кроме того, перечисленные лицевые дизморфии встречаются в популяции достаточно редко, выявление их не всегда поддается объектив-

зации, что делает их низкоинформативными для выявления диспластических фенотипов. Рекомендации РНМОТ, предлагающие балльный подход диагностики ННСТ, присваивают неправильному прикусу 3,42 и арковидному нёбу — 4,3 баллов, делая эти признаки менее мощными в выявлении дефекта соединительной ткани, чем, скажем, варикозное расширение вен нижних конечностей, X-образное искривление нижних конечностей или дряблая, вялая кожа [26].

Единичные исследования посвящены изучению генетической обусловленной патологии челюстно-лицевой области у пациентов с неклассифицируемыми ННСТ (дисплазиями соединительной ткани, ДСТ). У пациентов с ДСТ выявлены значительно большие размеры и масса коронковой части зуба [27]. Также выявлено отличие формы зубов: более вытянутые в вестибулооральном направлении коронки первых моляров, клыков, центральных резцов верхних челюстей, клыков и резцов нижней челюсти [28]. Аномалии прикуса выявляются у большинства пациентов с ДСТ — глубокое резцовое перекрытие (52%), перекрестный прикус (15,3%), прямой прикус (8%). Аномалии положения зубов зарегистрированы у половины лиц с ДСТ, чаще это дистопия клыков (32,7%), реже — дистопия резцов (16,7%). Среди лицевых дизморфий — арковидное нёбо (20,7% обследованных), энофтальм (56,7% пациентов в возрасте 15-20 лет, 36,7% в 21-30 лет); гипертелоризм (увеличенное расстояние между глазами) — у 40% пациентов в возрасте 15-20 лет, 23,3% в 21-30 лет; изменение размеров, положения зубов и диастемы у половины пациентов [29].

Отсутствие общепринятых подходов к классификации и диагностике ННСТ в России не позволяет сопоставлять результаты, получаемые разными исследователями, которые применяют различные алгоритмы выявления ДСТ — в большинстве исследований используются устаревшие упрощенные количественные и балльные подходы диагностики, без учета вовлечения в диспластический процесс

отдельных систем организма, без выделения диспластических фенотипов [1]. Единичные работы показывают информативность такого диспластического фенотипа как марфаноидная внешность в выявлении значимой патологии со стороны челюстно-лицевой области.

Алгоритм диагностики **марфаноидной внешности** (МВ) основан на выявлении не менее четырех костных признаков: килевидная и воронкообразная деформация грудной клетки, арахнодактилия, долихостеномелия, плоскостопие, сколиотическая деформация позвоночника, арковидное нёбо, лицевые дизморфии, при обязательном сочетании арахнодактилии (выявление по крайней мере один из симптомов — большого пальца или запястья) и долихостеномелии (выполнение по крайней мере одного из коэффициентов — соотношение размаха рук к росту $>1,03$ и отношение верхнего сегмента тела к нижнему $<0,89$). В 2017 году алгоритм выявления МВ был уточнен с учетом гендерных различий отдельных костных признаков и неодинаковой специфичности [30] — наибольшей прогностической значимостью обладают, кроме арахнодактилии и долихостеномелии, такие признаки как высокое арковидное нёбо и деформации грудной клетки (воронкообразная или килевидная). Распространенность МВ составляет около 15% среди практически здоровых людей молодого возраста с преобладанием среди лиц мужского пола (М:Ж 2:1) [30]. В настоящее время доказаны патогенетические связи МВ с наследственными синдромами — аналогично СМ и СЛД для пациентов с МВ характерна активация трансформирующего фактора роста (TGF- β) [31]. Для таких пациентов характерны различные по выраженности аномалии прикуса, у большинства таких людей наблюдается арковидное нёбо и ретрогения (недоразвитие челюсти) [32]. Отмечается также нарушение пропорций передних и задних зубных дуг верхней и нижней челюстей с избытком места в зубном ряду в задней части и дефицитом на уровне моляров и премоляров, что

приводит к выраженной скученности передних зубов. К проявлениям ДСТ относят дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава, возникающую вследствие неполноценности связочного аппарата, вовлечения в диспластический процесс мышечной системы с гипотонией жевательных мышц. Эти изменения приводят к увеличению объема пассивных движений нижней челюсти и дискоординации движений нижней челюсти. При этом отмечается симметричный характер изменения суставной поверхности, приводящий к развитию вторичного остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава [33].

Лабораторные метаболические сдвиги, описанные у молодых мужчин с марфаноидной внешностью, свидетельствующие об активации процессов остеорезорбции на фоне ускорения костеобразования, могут также становиться причиной недостаточной минерализации тканей челюстей и приводить к нарушению роста зубов, их скученности [34].

Заключение. Таким образом, нарушения прикуса и роста зубов как самостоятельные диагностические признаки практически не учитываются в диагностических алгоритмах ННСТ. Между тем, такие дизморфии как узкое лицо, ретрогнатия, гипоплазия скуловых костей, указанные в Гентских критериях и рекомендациях РКО по ННСТ, могут приводить к дефициту места в верхней и нижней челюстях и, соответственно, к нарушению правильного роста зубов и вызывать аномалии прикуса [35]. Однако, вероятно, в силу широкой распространенности в популяции, эти признаки являются низкоспецифичными в выявлении ННСТ. В то же время связь аномалий прикуса и роста зубов с различными ННСТ описана рядом исследователей. Аномалии прикуса и нарушения роста зубов, их скученность, аномалии развития челюстей достаточно часто выявляются у больных с ННСТ, дебютируя, как правило, в подростковом возрасте [36]. Высокая распространенность оральных аномалий связана с нарушениями формирования костной ткани у таких

пациентов, дефицитом коллагеновых белков в ткани десен и недостаточной минерализацией костей, а также дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава [33, 36]. При этом степень выраженности этих нарушений зачастую значительная, требующая многоэтапной и длительной ортодонтической коррекции [14, 15, 19, 23].

Следует обращать внимание врачей-стоматологов и ортодонтов на вероятность связи

выявленных у пациента стоматологических проблем в виде нарушений прикуса и роста и других аномалий зубочелюстной области с генетическими дефектами, приводящими к развитию ряда ННСТ. Своевременное выявление таких заболеваний как синдромы Марфана, Элерса-Данло, Льюиса-Дитца позволит проводить раннюю профилактику и коррекцию жизнеугрожающих состояний со стороны висцеральных органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. *Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы* // Медицина: теория и практика. **2018**. Т. 3. № 3. С. 34-45. [Timofeev EV, Zemtsovsky EV. *Inherited connective tissue disorders: current state of the problem*. Medicine: theory and practice. **2018**;3(3):34-45. (in Russ)]
2. *Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр)* // Российский кардиологический журнал. **2013**. № 1 (Прил. 1). С. 1-32. [Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossijskie rekomendacii (I peresmotr). Russian Journal of Cardiology. **2013**;1(Suppl. 1):1-32. (in Russ)]
3. Тимофеев Е.В. *Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста*. Автореф. дис... к.м.н. СПб., **2011**. [Timofeev EV. *Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lic mladogo vozrasta*. diss. abst. Saint Peterburg, **2011**. (in Russ)].
4. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. *Распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста* // Медицина: теория и практика. **2017**. Т. 2. № 2. С. 21-29. [Timofeev EV, Zemtsovsky EV. *The prevalence of external and cardiac signs of dysembryogenesis at the apparently healthy young people*. Medicine: theory and practice. **2017**;2(2):21-29 (in Russ)].
5. Shirley ED, Sponseller PD. *Marfan syndrome*. J Am Acad Orthop Surg. **2009**;17(9):572-581. DOI: 10.5435/00124635-200909000-00004
6. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. *Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene*. Nature. **1991**;352(6333):337-339. DOI: 10.1038/352337a0
7. Dean JC. *Management of Marfan syndrome*. Heart. **2002**;88(1):97-103. DOI: 10.1136/heart.88.1.97
8. Biros E, Walker PJ, Nataatmadja M, et al. *Downregulation of transforming growth factor, beta receptor 2 and Notch signaling pathway in human abdominal aortic aneurysm*. Atherosclerosis. **2012**;221(2):383-386. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.004
9. Grimes SJ, Acheson LS, Matthews AL, Wiesner GL. *Clinical consult: Marfan syndrome*. Prim Care. **2004**;31(3):739-742. DOI: 10.1016/j.pop.2004.04.005
10. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome*. J Med Genet. **2010**;47(7):476-485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
11. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome*. Am J Med Genet. **1996**;62(4):417-426. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R
12. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. *Orofacial manifestations of congenital fibrillin deficiency: pathogenesis and clinical diagnostics*. Pediatr Dent. **2004**;26(6):535-537.

13. Ayers KM, Drummond BK. *Novel dental anomalies associated with congenital contractural arachnodactyly: a case report*. *Pediatr Dent*. **2003**;25(5):501-504.
14. Utreja A, Evans CA. *Marfan syndrome-an orthodontic perspective*. *Angle Orthod*. **2009**;79(2):394-400. DOI: 10.2319/112707-558.1
15. Morales-Chávez MC, Rodríguez-López MV. *Dental treatment of Marfan syndrome. With regard to a case*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. **2010**;15(6):e859-e862. DOI: 10.4317/medoral.15.e859
16. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. *Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK)*. *Am J Med Genet*. **1998**;77(1):31-37. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o
17. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. *The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. **2017**;175(1):8-26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
18. Hanisch M, Blanck-Lubarsch M, Bohner L, et al. *Oral Conditions and Oral Health-Related Quality of Life of People with Ehlers-Danlos Syndromes (EDS): A Questionnaire-Based Cross-Sectional Study*. *Medicina (Kaunas)*. **2020**;56(9):448. DOI: 10.3390/medicina56090448
19. Hoshijima M, Kawanabe N, Iida S, et al. *Camouflage Treatment for Skeletal Maxillary Protrusion and Lateral Deviation with Classic-Type Ehlers-Danlos Syndrome*. *Acta Med Okayama*. **2021**;75(2):205-212. DOI: 10.18926/AMO/61902
20. Stappert D, Bakhsh A, Wiese L. *Class II malocclusion and ectopic canine treated with Pendulum appliance and TADs in a high-relapse potential Ehlers-Danlos patient: A case report*. *J World Fed Orthod*. **2020**;9(1):25-31. DOI: 10.1016/j.ejwf.2020.01.003
21. Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. *Stickler Syndrome*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., ed. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; **2000** [updated **2021**]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302>
22. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. *A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2*. *Nat Genet*. **2005**;37(3):275-281. DOI: 10.1038/ng1511
23. Yasunaga M, Ishikawa H, Yanagita K, Tamaoki S. *An orthodontic perspective on Larsen syndrome*. *BMC Oral Health*. **2021**;21(1):111. DOI: 10.1186/s12903-021-01454-x
24. Bahreman A. *Orthodontic management of hypodontia*. In: Bahreman A, ed. *Early-age orthodontic treatment*. Chicago: Quintessence. **2013**:157-188.
25. Yamasaki Y, Iwasaki T, Hayashi H, et al. *Frequency of congenitally missing permanent teeth in Japanese children*. *J Jp Pediatr Dent*. **2010**;48:29-39. DOI: 10.11411/jspd.48.1_29
26. *Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа*. **2016**. Т. 11. № 1. С. 2-76. [*National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia*. *Medical News of the North Caucasus*. **2016**;11(1):2-76. (in Russ)]. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001
27. Стафеев А.А., Григорович Э.Ш. *Морфометрические параметры зубов у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский стоматологический журнал*. **2007**. № 2. С. 32-34. [Stafeev AA, Grigorovich ESh. *Morphometric parameters of teeth in individuals with non-differentiated connective tissue dysplasia*. *Russian Journal of Dentistry*. **2007**;2:32-34. (in Russ)]
28. Сулимов А.Ф., Савченко Р.К., Григорович Э.Ш. *Дисплазия соединительной ткани в стоматологии и челюстнолицевой хирургии*. М.: Медицинская книга, **2004**. [Sulimov AF, Savchenko RK, Grigorovich ESh. *Displaziya soedinitel'noj tkani v stomatologii i chelyustnolicevoj hirurgii*. Moscow: Medicinskaya kniga, **2004**. (in Russ)]

29. Коршунов А.С., Конев В.П., Вагнер В.Д., и др. *Лицевой и стоматологический статус человека с дисплазией соединительной ткани* // Медико-фармацевтический журнал Пульс. **2020**. Т. 22. № 11. С. 95-99. [Korshunov AS, Konev VP, Vagner VD, et al. *Facial and Dental Status of a Human With Connective Tissue Dysplasia*. Medical & Pharmaceutical Journal Pulse. **2020**;22(11):95-99. (in Russ)]. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-11-95-99
30. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. *Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна?* // Педиатр. **2017**. Т. 8. № 4. С. 6-18. [Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. *Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?* Pediatrician (Saint-Petersburg). **2017**;4(8):6-18. (in Russ)]. DOI: 10.17816/PED846-18
31. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. *Активность трансформирующего фактора роста- β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью* // Педиатр. **2019**. Т. 10. № 1. С. 49-56. [Timofeev EV, Malev EG, Luneva EB, Zemtsovsky EV. *The activity of transforming growth factor- β in young age with marfanoid habitus*. Pediatrician (Saint-Petersburg). **2019**;10(1):49-56. (in Russ)]. DOI: 10.17816/PED10149-56.
32. Орехова Л.Ю., Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Александрова А.А. *Дисплазия соединительной ткани как общемедицинская и стоматологическая проблема* // Пародонтология. **2010**. Т. 15. № 1(54). С. 8-14. [Orekhova LYu, Churilov LP, Stroev Yul, Alexandrova AA. *Systemic connective tissue dysplasia as a common problem in general medicine and dentistry*. Periodontics. **2010**;15(1-54):8-14. (in Russ)]
33. Блинов М.С., Гребнев Г.А., Бородулина И.И., Тегза Н.В. *Характеристика жевательного аппарата при недифференцированной дисплазии соединительной ткани* // Институт стоматологии. **2018**. № 2(79). С. 50-53. [Blinov MS, Grebnev GA, Borodulina II, Tegza NV. *Characteristics of the curve apparatus in undifferentiated dysplasia connective tissue*. Institute of stomatology. **2018**;2(79):50-53. (in Russ)]
34. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., и др. *Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью* // Педиатр. **2017**. Т. 8. № 6. С. 42-49. [Timofeev EV, Belousova TI, Vutrih EV, et al. *Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus*. Pediatrician (Saint-Petersburg). **2017**;8(6):42-49. (in Russ)]
35. Галстян С.Г., Тимофеев Е.В. *Аномалии прикуса: современные подходы к диагностике и лечению* // Juvenis scientia. **2021**. Т. 7. № 1. С. 5-16. [Galstyan SG, Timofeev EV. *Malocclusion: modern approaches to diagnostics and treatment*. Juvenis scientia. **2021**;7(1):5-16. (in Russ)]
36. Сесорова И.С., Шниткова Е.В., Лазоренко Т.В., и др. *Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития зубочелюстных аномалий* // Современные проблемы науки и образования. **2016**. № 6. С. 182. [Sesorova IS, Shnitkova EV, Lazorenko TV, et al. *Connective tissue dysplasia as a risk factor for the development the dentalveolar of anomalies*. Modern problems of science and education. **2016**;6:182. (in Russ)].

Поступила в редакцию: 21.05.2021

После доработки: 12.06.2021