

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_3_5-16
EDN: NQPCUF**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: СИНОНИМЫ ИЛИ КОНЦЕПТУАЛЬНО НЕПРИМИРИМЫЕ ПОНЯТИЯ?****Е. В. Тимофеев** 

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

 Тимофеев Евгений Владимирович — darrieux@mail.ru

Интерес к изучению проблемы наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани в России сохраняется на высоком уровне с начала 90-х годов 20-го века. За это время накоплен большой клинический материал, на основании которого разработано несколько алгоритмов диагностики. Целью настоящей статьи является критический взгляд на предлагаемые критерии выявления, сравнение их, анализ их ограничений, оценка соответствия запросам и ожиданиям практических врачей, а также сопоставление с работами по этой тематике в мировой литературе.

Отмечаются схожесть и принципиальные различия основных концепций — рекомендаций Российского кардиологического общества (2009, 2013 гг.) и Российского научного медицинского общества терапевтов (2016, 2018, 2019 гг.). Сделаны выводы о необходимости акцентировать внимание практических врачей на значимых с прогностической точки зрения поражениях внутренних органов, а не на внешних стигмах дизэмбриогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, диспластические фенотипы, марфаноидная внешность, синдром Марфана, критерии диагностики.


ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тимофеев Е.В. Наследственные нарушения и дисплазии соединительной ткани: синонимы или концептуально непримиримые понятия? // Juvenis scientia. 2024. Том 10. № 3. С. 5-16. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_3_5-16. EDN: NQPCUF.



Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_3_5-16
EDN: NQPCUF**HERITABLE DISORDERS AND DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE:
SYNONYMS OR CONCEPTUALLY IRRECONCILABLE CONCEPTS?****E. V. Timofeev** 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

 Timofeev Eugene — darrieux@mail.ru

An interest in studying the problem of heritable disorders (dysplasia) of connective tissue in Russia has remained at a high level since the early 90s of the 20th century. During this time, a large amount of clinical material has been accumulated. Several diagnostic algorithms have been developed on its basis. The aim of this review is to take a critical look at the proposed identification criteria, compare them, identify their limitations, assess compliance with the needs and expectations of practitioners, as well as to make a comparison with works on this topic in the world literature.

We discuss the similarities and fundamental differences of the main concepts - the recommendations of the Russian Society of Cardiology (2009, 2013) and the Russian Scientific Medical Society of Therapists (2016, 2018, 2019). We suppose that the attention of practicing physicians should be focused on prognostically significant lesions of internal organs, rather than on external stigmas of dysembryogenesis.

KEYWORDS: heritable disorders of connective tissue, dysplasia of connective tissue, phenotypes of connective tissue dysplasia, marfanoid habitus, Marfan syndrome, diagnostic criteria.

FOR CITATION: Timofeev EV. Heritable Disorders and Dysplasia of Connective Tissue: Synonyms or Conceptually Irreconcilable Concepts? *Juvenis scientia*. 2024;10(3):5-16. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_3_5-16.



Вопросы терминологии и диагностики наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) остаются сложной и дискуссионной проблемой медицины. До настоящего времени в нашей стране существует терминологическая путаница и несогласованность критериев диагностики ННСТ. История активного изучения ННСТ относится ко второй половине 80-х годов прошлого века, когда была разработана и принята Берлинская нозология болезней соединительной ткани (1986) [1]. Под ННСТ стали понимать генетически детерминированные наследственные нарушения развития белков внеклеточного матрикса, проявляющиеся дефектами структуры и функции соединительной ткани. Развитие представлений о ННСТ стало определяться достижениями генетики, при этом последовательно подчёркивалась первостепенная роль клинических методов диагностики этих состояний, в то время как молекулярно-генетические исследования использовались преимущественно в качестве «идеологических костылей» и не имели решающего значения для практики.

В России традиционно на протяжении десятков лет используется термин дисплазия соединительной ткани (ДСТ) (*dys* — нарушение + *plaseo* — образую), хотя с точки зрения этимологии он мало пригоден для клинического использования и более соответствует морфологическим и гистологическим категориям (ср.: аплазия, гипоплазия, гиперплазия). Применительно к соединительной ткани термин ДСТ был использован M. Glesby и R. Pieritz [2] для обозначения случаев тяжёлого системного вовлечения соединительной ткани при MASS-фенотипе, проявляющемся миопией, изменениями костей скелета, кожи, а также изменениями сердца (пограничное расширение аорты, пролапс митрального клапана). При этом дефект соединительной ткани был подтвержден авторами морфологически при исследовании кожного лоскута. Иными словами, термин ДСТ использовался и до сих пор используется для обозначения наследственных морфологических дефектов соединительной ткани. С нашей точки зрения для использования в клинической практике более предпочтительным является термин наследственные нарушения соединительной ткани — он более соответствует международным

обозначениям этих состояний (connective tissue disorders). Сейчас оба термина условно рассматриваются как синонимы, между тем имеют существенные концептуальные различия. В настоящее время в России есть несколько рекомендаций, касающихся указанной проблемы, в которых используются оба термина с недостаточно чётко обозначенными различиями [3–5].

Кроме того, отсутствует терминологическое единство внутри ДСТ даже среди адептов этой идеологии. Так, В. М. Яковлев с соавт. (2010, 2014) в своих монографиях предлагают выносить диагнозы: ДСТ, недифференцированная ДСТ, системная ДСТ, системная недифференцированная ДСТ, соединительнотканная дисплазия или соединительнотканная дисплазия сердца, не предлагая при этом критериев выявления этих состояний и различия между ними [6, 7]. Такая терминологическая небрежность может быть объяснена тем, что на момент публикации работ рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) отсутствовали. Авторы также знали, что ни одного из названных диагнозов нет в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), что не позволяет рекомендовать врачам использовать их в реальной клинической практике.

В нашей стране активное изучение этой проблемы началось в начале 90-х годов прошлого века. Толчком к этому послужили уже упомянутые первые международные попытки классифицировать эти состояния — Берлинская нозология ННСТ (1986) [1] и шкала Глесби (1989) [2], разработанная для прогнозирования пролапса митрального клапана. Тогда же вошёл в обиход и стал активно использоваться термин ДСТ. Российским исследователям показалась заманчивой идея разработки собственной концепции ДСТ — это давало, во-первых, обширное поле для научной деятельности, и тогда в каждом конкретном исследовании разрабатывались собственные подходы к диагностике этих состояний, многие из которых не обладали достаточной валидностью и воспроизводимостью; а во-вторых, позволяло проводить некие профилактические и лечебные мероприятия, не опирающиеся на принципы доказательной медицины [8].

Первым появился простой количественный подход, основанный на выявлении условно избранного числа внешних и/или висцеральных признаков (стигм) дизэмбриогенеза — с произвольным порогом и перечнем этих признаков. Общее число таких признаков около 300, и в разных исследованиях оценивалось от 16 признаков дизэмбриогенеза [2] до 37 [9]. Согласно количественным подходам для диагностики ДСТ достаточно выявления нескольких внешних признаков дизэмбриогенеза. При этом авторы самостоятельно, а зачастую произвольно, определяют некий порог стигматизации, превышение которого позволяет диагностировать ДСТ. Однако понятно, что при использовании 16 признаков, включённых в перечень критериев Glesby (1989), вероятность набрать число критериев, необходимое для достижения порога стигматизации, будет существенно ниже, чем при использовании 30 внешних признаков. Ещё более возрастает опасность гипердиагностики ДСТ при использовании, помимо внешних, висцеральных (внутренних) признаков и малых аномалий сердца. Некоторые авторы полагали, что порогом стигматизации для постановки диагноза ДСТ следует считать наличие трех внешних признаков дизэмбриогенеза [10], другие предлагали обозначить порог в 4 внешних признака для женщин и пять для мужчин [11]. В то же время В. А. Таболин и Н. П. Шабалов (1984) предлагали обозначить порог для диагностики ДСТ для детей в шесть и более внешних признаков [12]. Очевидно, что при использовании порога в три и более признака создаются условия для гипердиагностики ДСТ, поскольку достаточно наличия сколиоза, плоскостопия и миопии для принятия решения о наличии этого состояния. Можно предполагать, что при реализации именно такого подхода ДСТ была выявлена почти у 85,4% обследованных лиц молодого возраста [13].

Почти тогда же появился балльный подход — каждому признаку присваивается определенный балл в зависимости от специфичности этого признака. Таких шкал разработано достаточно много, и они продолжают появляться [14, 15]. При этом к недостаткам этого метода можно отнести то, что признаки не разделены по системам — диагностируется просто ДСТ как единое состояние. Между

тем, понятно, что превалирование признаков со стороны той или иной системы может иметь совершенно различное клиническое значение. Можно предполагать также и то, что отдельные признаки дизэмбриогенеза могут иметь неодинаковую специфичность и прогностическую ценность для выявления изменений со стороны внутренних органов.

При проведении сравнительного анализа описанных выше подходов отмечается, что, несмотря на довольно тщательный подбор критериев и относительно высокую воспроизводимость, они содержат много признаков, имеющих субъективное толкование. К таким признакам были отнесены, в первую очередь, кожно-мышечные стигмы: тонкая бархатистая кожа, кожа как «замша», приросшие мочки ушей, гипертелоризм глаз, голубые склеры, слабость мышц живота. В то же время наиболее воспроизводимыми являются костные признаки дизэмбриогенеза и гипермобильность суставов, оцениваемая по шкале Бейтона [16].

Согласно рекомендациям РНМОТ [17, 18] под ДСТ понимают генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формирования органов и систем, имеющие прогрессивное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. К категории ННСТ те же рекомендации относят гетерогенную группу моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами (синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса, несовершенный остеогенез и др.). Таким образом, последние на данный момент рекомендации РНМОТ содержат 2 определения — для ДСТ и ННСТ. Заметно, с каким вниманием авторы формировали определение ДСТ и как довольно скупой отнесли к ННСТ, фактически просто перечислив отдельные заболевания и сделав отсылку к генетическим дефектам. Между тем, именно клиническая диагностика всегда была основной при выявлении этих заболеваний. Обращает на себя внимание также то, что ДСТ приписывается прогрессивное течение, то есть постепенное развитие и прогрессиру-

вание симптомов по мере жизни человека. В то же время известно, что именно для синдрома Марфана и некоторых других ННСТ характерно развитие кардиомиопатии и аортопатии, прогрессирующих с возрастом, которые определяют клиническое значение и прогноз этих заболеваний.

Наиболее принципиальный недостаток систем оценки ДСТ не может быть разрешён ни в рамках количественного, ни в рамках балльного подходов, поскольку не учитывает вовлечения отдельных систем организма. ДСТ выявляется как единое состояние, без попыток разделения на группы в зависимости от преобладания признаков дизэмбриогенеза со стороны той или иной системы [19].

Несмотря на это, именно балльный подход лёг в основу российских рекомендаций РНМОТ — сам перечень признаков и баллы значительно разнятся с первоначальной концепцией 1994 года. Наибольшее количество баллов присваивается килевидной и воронкообразной деформации грудной клетки, прямой спине и сколиозу, гипермобильности суставов и гиперрастяжимости кожи. Это в общем-то и понятно — именно эти признаки входят в диагностические шкалы ННСТ, имеющие согласованные критерии диагностики — синдромы Марфана, Элерса — Данлоса, несовершенный остеогенез. Заключение о наличии ДСТ выносится при 17 баллах. При количестве баллов, превышающем 23, можно предполагать неблагоприятное течение. При этом приведён ряд признаков, диагностические критерии которых не раскрыты и могут трактоваться весьма вариативно и субъективно — гипотония мышц, неправильный прикус, вялая кожа, астеническая грудная клетка, нарушения рефракции, готическое небо. Между тем, как уже отмечалось, отсутствие общепринятых критериев верификации этих проявлений дизэмбриогенеза делает диагностику ДСТ крайне субъективной. Достоинством данных рекомендаций является учёт висцеральных, в частности — кардиальных признаков — наибольшее число баллов присваивается расширению аорты и пролапсу митрального клапана, что опять же, согласуется с высокой клинической значимостью этих состояний и высокой их специфичностью в выявлении синдромов Марфана, Льюиса — Дитца, Элерса — Данлоса [17, 18].

Между тем, остаётся непонятным, на основании чего отдельным внешним признакам дизэмбриогенеза присвоены диагностические баллы. Интуитивно ожидается, что при оценке значимости какого-то отдельного признака учитывается его чувствительность и специфичность в выявлении клинически значимого события — расширения аорты, нарушений ритма сердца, спонтанного пневмоторакса, сосудистых аномалий. Без возможностей прогнозирования этих важных изменений со стороны внутренних органов и систем организма оценивать внешние проявления дизэмбриогенеза представляется вообще бессмысленным.

В рекомендациях РНМОТ наблюдается возврат к количественному подходу в наиболее странном его проявлении (Рис. 1). Как следует из текста рекомендаций, наличие у человека до 35 лет только астенического типа конституции и деформации грудной клетки или позвоночника даже минимальной степени является показанием для исключения синдромных форм ННСТ (имеются в виду, вероятно, синдромы Марфана, Элерса — Данлоса, Льюиса — Дитца и др.), изменения образа жизни и профилактики внезапной смерти. То есть наличие одного низкоспецифичного признака — небольшого сколиоза оказывается достаточным для обследования и неких мероприятий. Примечательно, что если человек дожил до 35 лет и перешёл через этот рубеж, то наличие у него только астенического типа конституции хоть и рассматривается как возможный вариант нормы, однако позволяет проводить какие-то профилактические мероприятия. Между тем, астенический, как и любой другой тип, является конституциональным вариантом нормы — можно предполагать у таких пациентов склонность к определенной патологии внутренних органов, но не более того.

В официальном втором пересмотре рекомендаций РНМОТ (2018) наравне с генетическим обследованием предлагается дерматоглифический анализ с целью изучения роли наследственности как дополнительный генетический маркер, являющийся важным критерием подтверждения наследственного характера диспластического процесса у подростков и молодых лиц. При этом утверждает, что у таких пациентов <...отмечается снижение

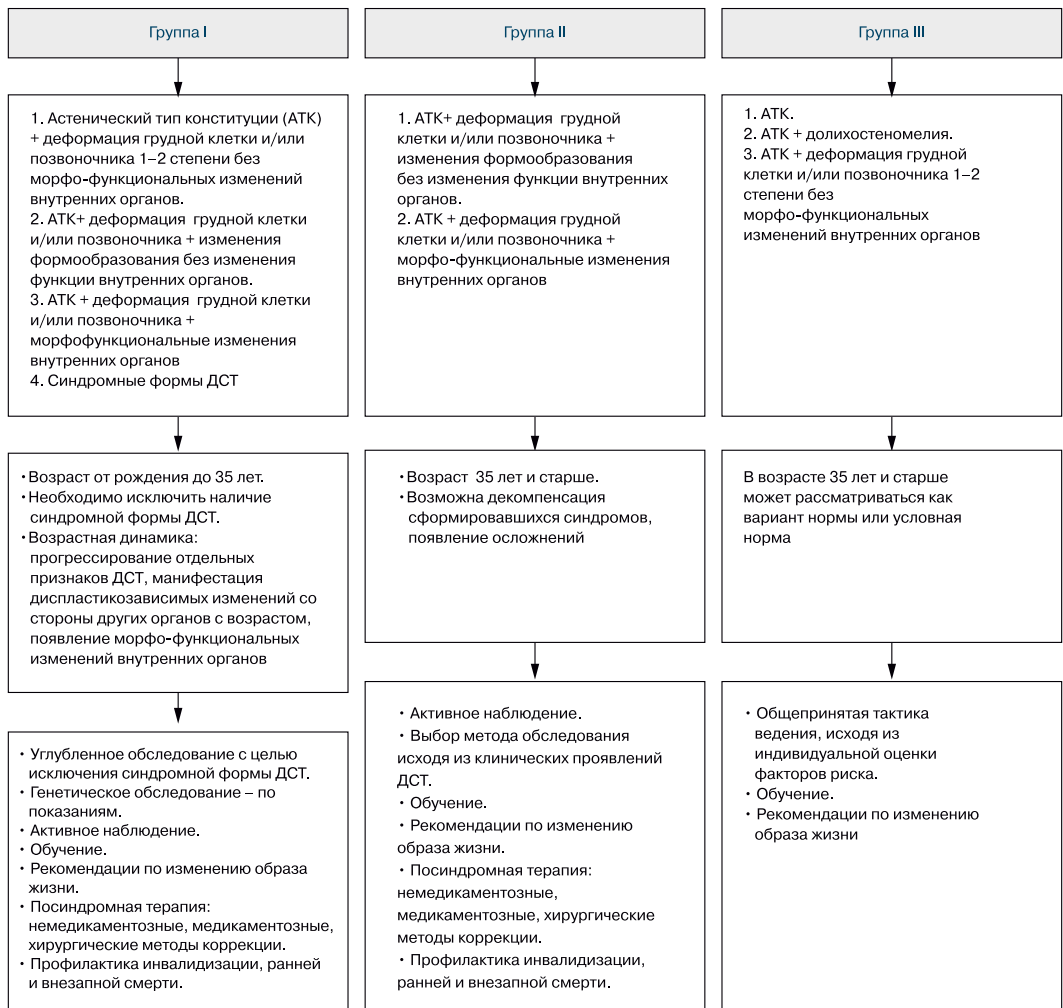


Рисунок 1. Тактика ведения пациентов с ДСТ (рекомендации РНМОТ, 2019)

общего гребневого счета, преобладание частоты арок в фенотипах пальцевых рисунков, снижение гребневой ценности петли в фенотипе «LA» и фенотипе «петля» — L. При дисплазиях соединительной ткани уменьшается интенсифицирующее влияние гена завитка на ген петли, а супрессорное действие гена арок при их явном преобладании увеличивается. В ладонных дерматоглифах имеет место снижение общего гребневого ав-счета, увеличение расстояния осевого трирадиуса на правой ладони, выраженное в процентах, и расширение угла осевого трирадиуса atd. Это обстоятельство

связано с увеличением встречаемости промежуточных и дистальных осевых трирадиусов у пациентов с ДСТ в отличие от контрольной группы, где преобладают проксимальные осевые трирадиусы, характеризующие генетически здоровую популяцию...». Приведены 2 таблицы, по данным которых можно судить о ДСТ. Стоит отметить однако, что в 2016 году (за 2 года до принятия этих рекомендаций) комиссия по борьбе с лженаукой при РАН выпустила Меморандум о лженаучности дерматоглифики; в проекте 3 пересмотра (2019) эта часть текста уже отсутствует [20].

Несмотря на терапевтическую направленность, рекомендации РНМОТ содержат и немало информации по другим специальностям. Наглядным примером может послужить раздел, посвящённый аритмиям — так называемому аритмическому синдрому ДСТ. В тексте приводится полный перечень всех известных нарушений сердечного ритма и проводимости, согласно кодам МКБ, описательная же часть содержит достаточно общую информацию о жалобах людей с экстрасистолиями. Характерно также и то, что критическим возрастом для нарушений ритма назван возраст 25 лет, что в общем-то не согласуется с представлениями о ННСТ и прогредиентности. Простое перечисление возможных нарушений ритма, без указания на патогенетические связи их с ДСТ не позволяет оценить частоту таких аритмий у пациентов и таким образом стратифицировать риски их возникновения, что необходимо для разработки профилактических и лечебных мероприятий.

Неприятие может вызывать и термин «сосудистый синдром ДСТ», упомянутый в рекомендациях РНМОТ, но суть не в этом — опять же приводятся все возможные сосудистые аномалии и заболевания, имеющие код МКБ. Авторы утверждают, что вклад ННСТ — синдромов Марфана, Элерса — Данлоса и Льюиса — Дитца такой же, как и ДСТ — по 20% [21]. С этим трудно согласиться, зная, что расширение аорты является большим диагностическим признаком синдромов Марфана и Льюиса — Дитца, от расслоения которой такие больные и погибают — для этих заболеваний аортопатия облигатна. Правда здесь есть некая попытка выделения факторов риска развития расширения аорты у пациентов с ДСТ — в частности, упоминается мужской пол, выраженность дисплазии по баллам и наличие других сосудистых аномалий. То есть риск сосудистых аномалий повышается при наличии других сосудистых аномалий, что в общем-то можно предполагать и вне связи с внешними проявлениями ДСТ.

Принципиально иной является концепция, предложенная Э. В. Земцовским в 2007 году и поддержанная комитетом экспертов РКО (2009, пересмотр 2012). В фокусе рассмотрения этих рекомендаций находится сердечно-сосудистая система и страти-

фикация клинически значимых изменений со стороны сердца — пролапс митрального клапана, нарушения ритма сердца, кардиомиопатия, аортопатия [22, 23].

Согласно этому подходу ННСТ разделяют на две группы. К первой отнесены достаточно редко встречающиеся заболевания, небольшая часть из которых имеет согласованные международные критерии диагностики. Эти алгоритмы регулярно пересматриваются мировым сообществом, обычно раз в 15 лет, когда накапливается новый клинический материал [24–26]. Наиболее частым и хорошо изученным заболеванием этой группы является синдром Марфана, диагноз которого может быть поставлен при выявлении двух больших признаков — расширения аорты и эктопии хрусталика, а также при наличии семейного анамнеза и доказанного дефекта фибриллина. Для клинической диагностики разработана шкала системного вовлечения соединительной ткани, учитывающая наиболее специфичные признаки. Между тем, рекомендациям уже 12 лет, и появляются работы, свидетельствующие, что есть и другие признаки, свойственные синдрому Марфана, которые в рамках современных представлений о нозологии не учитываются. Некоторое время назад из синдрома Марфана было выделено отдельное заболевание — синдром Льюиса — Дитца, характеризующийся расширением аорты, обычно более агрессивным, нежели классический синдром Марфана, а также характерными лицевыми особенностями — широко расставленными глазами. Характерны для этого заболевания и другие внешние признаки — со стороны кожи, скелета [27]. Синдром Элерса — Данлоса, классификация которого была пересмотрена 5 лет назад, содержит 13 типов, причем некоторые из них имеют прямое отношение к сердечно-сосудистой системе — клапанный и сосудистый. Для этого заболевания также характерны внешние признаки — кожные, костные, сосудистые.

Вторая группа — диспластические фенотипы, названия которых соответствуют некоторым заболеваниям первой группы — эти состояния характеризуются в основном теми же внешними признаками дизэмбриогенеза, но в меньшей степени

выраженности [28]. Диспластические фенотипы не могут быть диагностическими заключениями, это — конституциональные особенности организма, и клиническое их значение пока изучено недостаточно. В рекомендациях РКО предложено диспластические фенотипы считать синонимом ДСТ.

С момента принятия второй редакции рекомендаций РКО прошло более 10 лет, и за это время стало понятно, что простое перенесение критериев выявления синдромов Марфана и Элерса — Данлоса с уменьшением диагностического порога для верификации диспластических фенотипов недостаточно специфично и информативно [29].

Наиболее распространёнными и изученными диспластическими фенотипами на сегодняшний момент являются марфаноидная внешность и марфаноподобный фенотип. Оба они характеризуются одним и тем же набором внешних признаков дизэмбриогенеза со стороны костной системы — арахнодактилией, долихостеномелией, килевидной или воронкообразной деформацией грудной клетки, сколиотической деформацией позвоночника, плоскостопием, высоким арковидным небом, лицевыми дизморфиями, в первую очередь — нарушениями прикуса и неправильным ростом зубов. Критерии выявления этих диспластических фенотипов были впоследствии уточнены — выделены признаки, наиболее тесно связанные с системным дефектом соединительной ткани. Согласно уточнённому алгоритму, для выявления указанных диспластических фенотипов необходимо не менее четырёх костных признаков, с обязательным сочетанием арахнодактилии (симптом большого пальца или запястья), долихостеномелии, деформации грудной клетки или арковидного неба. При таком подходе марфаноидная внешность выявляется среди практически здоровых лиц молодого возраста у 15% мужчин и 8% женщин. О марфаноподобном фенотипе следует говорить при выявлении кроме специфичных костных признаков дизэмбриогенеза клинически значимых изменений со стороны внутренних органов, в первую очередь сердечно-сосудистой системы — пролапса митрального клапана, расширения аорты [30].

Распространённость и клиническая значимость элерсоподобного фенотипа остаётся недостаточно

изученной. Отчасти сложность в оценке этого диспластического фенотипа связана с тем, что кожные, мышечные и суставные признаки, на которых основан алгоритм его выявления, заметно меняются по мере жизни человека. В молодом возрасте часто выполняются критерии гипермобильности суставов [31], с возрастом её распространённость заметно уменьшается. В то же время, в старших возрастных группах возрастает встречаемость таких признаков как варикозное расширение вен нижних конечностей, плоскостопие, грыжи, атрофические рубцы [32]. То есть категории пациентов разного возраста с элерсоподобным фенотипом оказываются фенотипически неоднородными.

Необходимо подчеркнуть, что в реальной клинической практике врачи-терапевты и кардиологи не уделяют должного внимания корректной диагностике ННСТ. Это связано со следующими основными факторами:

1. Далеко не все практические врачи в полной мере осведомлены даже о ННСТ, имеющих согласованные критерии диагностики — и синдром Марфана, и синдром Элерса — Данлоса, и первичный пролапс митрального клапана нередко диагностируются без учёта современных критериев, на основании только отдельных внешних признаков или неверно оценённых результатов инструментальных исследований.

2. Большинство врачей и исследователей игнорирует рекомендации в части ДСТ (диспластических фенотипов), отчасти обоснованно считая их сложными для реальной клинической практики, и предпочитает применять услышанные в 90-х годах упрощённые количественные, или реже балльные, методы диагностики ДСТ.

3. Способствует низкой осведомлённости по вопросам ННСТ и тот факт, что в мировой научной литературе проблема диспластических фенотипов (или ДСТ) вообще не освещается — эта тема изучается лишь в России и некоторых странах бывшего СССР — Белоруссии, Украине.

4. Согласно Международной классификации болезней, диспластические фенотипы или ДСТ не являются диагнозами. При этом авторы клинических рекомендаций предлагают расценивать их как конституциональную основу для развития

некоторых отклонений от здоровья и заболеваний со временем. Однако конкретные подходы к стратификации рисков клинически значимых событий для таких пациентов на настоящий момент отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема подходов к дефиниции, классификации и диагностике ННСТ до сих пор не решена. Имеет место парадокс формально высокого интереса практических врачей к этой проблематике на фоне парадоксально низкого уровня представлений о ННСТ. В условиях ограниченности данных

о прогностическом значении многих описанных выше проявлений дизэмбриогенеза первостепенными являются не вопросы сопоставления понятий наследственных нарушений и дисплазий соединительной ткани, а вопросы, касающиеся разработки обоснованных рекомендаций по выявлению групп высокого риска в реальной клинической практике.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. *International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* **1988**;29(3):581-594. DOI: 10.1002/ajmg.1320290316.
2. Glesby MJ, Pyeritz RE. *Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum.* *JAMA.* **1989**;262(4):523-528.
3. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. *Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. алгоритмы диагностики. тактика ведения. российские рекомендации* // Педиатр. **2016**. Т. 7, № 2. С. 5-39. [Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF. *Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines.* *Pediatrician (SPb).* **2016**;7(2):5-39. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PED725-39. EDN: WITCOJ
4. Рудой А.С., Бова А.А., Мрочек А.Г. и др. *Наднациональные (международные) рекомендации по наследуемым аневризмам и расслоениям грудной аорты* // Медицинский вестник Северного Кавказа. **2018**. Т. 13. № 1-2. С. 210-258. [Rudoi AS, Bova AA, Nechaeva GI, et al. *Supranational (international) guidelines for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection.* *Medical Bulletin of the North Caucasus.* **2018**;13(1-2):210-258. (in Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13038. EDN: RSBXFL.
5. Рудой А.С., Бова А.А., Земцовский Э.В. и др. *Наднациональные (международные) рекомендации по структурным аномалиям сердца* // Медицинский вестник Северного Кавказа. **2018**. Т. 13. № 1-2. С. 272-324. [Rudoi AS, Bova AA, Zemtsovsky EV, et al. *Supranational (international) guidelines for management of the heart structural anomalies.* *Medical Bulletin of the North Caucasus.* **2018**;13(1-2):272-324. (in Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13040. EDN: XPLEZF.
6. Яковлев В.М. *Соединительнотканые дисплазии сердца и сосудов (биология развития, клинко-визуальная диагностика).* Ставрополь, **2010**. 319 с. [Yakovlev VM. *Connective tissue dysplasia of the heart and blood vessels (developmental biology, clinical and visual diagnostics).* Stavropol, **2010**. 319 p. (in Russ.)]. EDN: OVENRA
7. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. *Клинко-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца.* Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, **2014**. 215 с. [Yakovlev VM, Martynov AI, Yagoda AV. *Clinical and visual diagnosis of valvular syndromes and subvalvular anomalies in the development of hereditary connective tissue dysplasia of the heart.* Stavropol: Stavropol State Medical University, **2014**. 215 p. (in Russ.)]. EDN: VOOZKP.
8. Яковлев В.М., Нецаева Г.И., Викторова И.А., Глотов А.В. *Терминология, определенная с позиций клиники,*

- классификация врожденной дисплазии соединительной ткани // Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. Омск, **1990**. С. 3-5. [Yakovlev VM, Nechaeva GI, Viktorova IA, Glotov AV. *Terminology, defined from a clinical perspective, classification of congenital connective tissue dysplasia*. In: Congenital connective tissue dysplasia: abstracts of the symposium. Omsk, **1990**. pp. 3-5. (in Russ.).]
9. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. *Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани*. Омск: Омская государственная медицинская академия, **1994**. 217 с. [Yakovlev VM, Nechaeva GI. *Cardio-respiratory syndromes in connective tissue dysplasia*. Omsk: Omsk State Medical Academy, **1994**. 217 p. (in Russ.). EDN: YPYLET.
 10. Мартынов А.И., Степура О.Б. *Синдром дисплазии соединительной ткани сердца* // Клиническая медицина. **1997**. Т. 75, № 9. С. 74-76. [Martynov AI, Stepura OB. *Cardiac connective tissue dysplasia syndrome*. Clinical medicine (Russian Journal). **1997**;75(9):74-76. (in Russ.).]
 11. Клеменов А.В. *Недифференцированные дисплазии соединительной ткани*. М., **2005**. 136 с. [Klemenov AV. *Undifferentiated connective tissue dysplasia*. Moscow, **2005**. 136 p. (in Russ.).]
 12. Таболин В.А., Шабалов Н.Л. *Справочник неонатолога*. Л.: Медицина, **1984**. 318 с. [Tabolin VA., Shabalov NL. *Neonatalogist's Handbook*. Leningrad: Medicina, 1984. 318 p. (in Russ.).]
 13. Нечаева Г.И. *Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у подростков* // Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума. Омск: Омская государственная медицинская академия, **2002**. С. 61-72. [Nechaeva GI. *Frequency of occurrence of signs of connective tissue dysplasia in adolescents*. In: Connective tissue dysplasia: materials of the symposium. Omsk: Omsk State Medical Academy, **2002**. P. 61-72. (in Russ.).]
 14. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. *Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей* // Медицинский вестник Северного Кавказа. **2008**. № 2. С. 15-20. [Kadurina TI, Abbakumova LN. *Estimation of The Severity of the Nondifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children*. Medical Bulletin of the North Caucasus. **2008**;(2):15-20. (in Russ.). EDN: MWNUON.
 15. Смольнова Т.Ю. *Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани* // Клиническая медицина. **2013**. Т. 91, № 10. С. 43-48. [Smolnova TY. *Features Hemodynamics and Its Relationship with Some Clinical Manifestations in Women with Connective Tissue Dysplasia*. Clinical medicine (Russian Journal). **2013**;91(10):43-48. (in Russ.). EDN: RRRSLT.
 16. Иванова И.И., Макарова И.И., Гнусаев С.Ф., и др. *Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей* // Экология человека. **2016**. № 3. С. 24-29. [Ivanova II, Makarova II, Gnusaev SF. *Comparative Characteristics of Methods of Connective Tissue Dysplasia Diagnosis in Children*. Human Ecology. **2016**;(3):24-29. (in Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2016-3-24-29. EDN: VQGTPR.
 17. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., и др. *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. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. *National Recommendations of the Russian Scientific Society of Internal Medicine for Diagnostics, Treatment and Rehabilitation of Patients with Connective Tissue Dysplasia*. Medical Bulletin of the North Caucasus. **2016**;11(1):2-76. (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001. EDN: VVXSTR.
 18. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. *Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр)* // Медицинский вестник Северного Кавказа. **2018**. Т. 13, № 1-2. С. 137-209. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. *Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Patients with the Connective Tissue Displasia (First Edition)*. Medical Bulletin of the North Caucasus. **2018**;13(1-2):137-209. (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037. EDN: OTK GIR.

19. Земцовский Э.В. *Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: аналитический обзор*. Санкт-Петербург: Издательство Ольга, **2007**. 80 с. [Zemtsovsky EV. *Dysplastic phenotypes. Dysplastic heart: analytical review*. St. Petersburg: Olga Publishing House, **2007**. 80 p. (in Russ.)]. EDN: TLZKCR.
20. Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др. *Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) // Терапия*. **2019**. Т. 5, № 7(33). С. 9-42. [Akatoeva EV, Anikin VV, Arsentiev VG, et al. *Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia (The Project of Guidelines)*. Therapy. **2019**;5(7):9-42. (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42. EDN: HGTPHJ.
21. Нечаева Г.И., Семенова Е.В., Семенкин А.А. и др. *Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани // Российский кардиологический журнал*. **2018**. Т. 23, № 2. С. 80-90. [Nechaeva GI, Semenova EV, Semenkin AA, et al. *Pathology of thoracic aorta in connective tissue dysplasias*. Russian cardiologic journal. **2018**;23(2):80-90. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-80-90. EDN: TETQCT.
22. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др. *Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. **2009**. Т. 8, № 6 S5. С. 2-24. [Zemtsovsky EV, Anastasyeva VG, Belan YB, et al. *Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations*. Cardiovascular therapy and prevention. **2009**;8(6 Suppl. 5):2-24. (in Russ.)]. EDN: PAUNGF.
23. Малев Э.Г., Березовская Г.А., Парфенова Н.Н. и др. *Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал*. **2013**. Т. 18, № 1. С. 1-32. [Malev EG, Berezovskaya GA, Parfenova NN, et al. *Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (I revision)*. Russian Journal of Cardiology. **2013**;18(1):1-32. (in Russ.)]. EDN: VABIVX.
24. 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.
25. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. *The genetic basis of the joint hypermobility syndromes*. Rheumatology (Oxford). **2006**;45(5):502-507. DOI: 10.1093/rheumatology/kei268.
26. 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.
27. Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, Benedetto U. *Genetic Basis, New Diagnostic Approaches, and Updated Therapeutic Strategies of the Syndromic Aortic Diseases: Marfan, Loeys-Dietz, and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome*. Int J Environ Res Public Health. **2023**;20(16):6615. DOI: 10.3390/ijerph20166615.
28. Земцовский Э.В., Малев Э.В. *Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы*. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский институт внешнеэкономических связей, экономики и права, **2012**. 160 с. [Zemtsovsky EV, Malev EV. *Minor cardiac anomalies and dysplastic phenotypes*. St. Petersburg: St. Petersburg Institute of Foreign Economic Relations, Economics and Law, **2012**. 160 p. (in Russ.)]. EDN: PXFBNH.
29. Александрова А.А., Балахонов А.В., Беляева И.В., и др. *Системная патология соединительной ткани / под. ред. И.Ю. Строева, Л.П. Чурилова*. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, **2014**. 368 с. [Aleksandrova AA, Balakhonov AV, Belyaeva IV., et al. *Systemic pathology of connective tissue*. St. Petersburg: ELBI, **2014**. 368 p. (in Russ.)]. EDN: VPGVTR.
30. Тимофеев Е.В. *Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы при наследственных нарушениях соединительной ткани, характеризующихся вовлечением костной системы*. автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, **2021**. 41 с. [Timofeev EV. *Morphofunctional features of the cardiovascular system in hereditary connective tissue disorders characterized by involvement of the skeletal system*. abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg, **2021**. 41 p. (in Russ.)]. EDN: LPBAMT
31. Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. *Гипермобильность суставов у лиц молодого возраста: от доброкачественного феномена до клинически значимого синдрома // Терапия*. **2018**. № 6(24). С. 65-71. [Reeva SV, Timofeev EV, Zemtsovsky EV. *Hypermobility of the Joints in Young People: From a*

Benign Phenomenon to a Clinically Significant Syndrom. Therapy. **2018**;(6):65-71. (in Russ.)). DOI: 10.18565/Therapy.2018;6[24]65-71. EDN: YNNGVN.

32. Вютрих Е.В., Тимофеев Е.В., Беляева Е.Л., и др. *Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.* **2011.** Т. 3, № 4. С. 130-135. [Vyutrikh EV, Timofeev EV, Belyaeva EL, et al. *Features of Diagnosis of Dysplastic Syndromes and Phenotypes in Elder Age Groups.* Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya. **2011**;3(4):130-135. (in Russ.)]. EDN: OXMLSV.

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Тимофеев Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0001-9607-4028; email: darrieux@mail.ru.

✉ Timofeev Eugene Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0001-9607-4028; email: darrieux@mail.ru.

Поступила в редакцию: 04.05.2024

Принята к печати: 17.06.2024

Опубликована: 30.06.2024