

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ОСНОВА ДЕФИЦИТА МАССЫ ТЕЛА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

© Евгений Владимирович Тимофеев, Татьяна Игоревна Белоусова,
Эдуард Вениаминович Земцовский

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

Контактная информация. Тимофеев Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. E-mail: darrieux@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Дефицит массы тела — одна из наиболее частых причин отсрочки от военной службы призывников. При гипотрофии нарушается образование костной ткани, в итоге формируется остеопения. Связь дефицита массы тела и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с марфаноидной внешностью (МВ) ранее не изучалась. **Материалы и методы.** Обследовано 327 молодых мужчин в возрасте от 18 до 25 лет, из них — 247 практически здоровых юношей из числа студентов СПбГПМУ (группа скрининга) и 80 пациентов, проходивших обследование в ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (Санкт-Петербург) с диагнозом «недостаточность питания». Всем обследуемым были проведены антропометрическое и фенотипическое обследования. 80 юношам выполнили рентгеновскую остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}). **Результаты.** Для юношей с пониженным питанием характерна более высокая частота выявления костных и кожных признаков дизэмбриогенеза: деформаций грудной клетки, арковидного нёба, арахнодактилии, тонкой и бархатистой кожи и атрофических стрий. Среди юношей с МВ недостаточность питания выявляется в 45% случаев. Для лиц мужского пола с МВ значения МПКТ оказались значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($-1,23 \pm 0,73$ vs $0,34 \pm 0,80$, $p=0,00001$). Снижение МПКТ менее $-1,5$ STD выявлено у трети юношей с МВ и не встречалось в контроле. **Вывод.** Дефицит массы тела и снижение МПКТ в молодом возрасте ассоциированы с костными признаками дизэмбриогенеза — марфаноидной внешностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит массы тела, остеопения, минеральная плотность костной ткани, костные признаки дизэмбриогенеза, марфаноидная внешность.

HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AS A CONSTITUTIONAL BASIS FOR THE DEFICIENCY OF BODY WEIGHT AND BONE MINERAL DENSITY

© Eugene V. Timofeev, Tatiana I. Belousova, Eduard V. Zemtsovsky

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Eugene V. Timofeev — MD, PhD, Associate Professor. Department of Propaedeutics internal medicine. E-mail: darrieux@mail.ru

ABSTRACT. Low body weight is one of the most common reasons for the postponement of conscripts from military service. At low body weight, bone formation is disrupted, as a result osteopenia is formed. The association of low body weight and bone mineral density (BMD) with marfanoid habitus (MH) has not studied. **Materials and methods.** Was surveyed 327 young men between the ages of 18 and 25 — 247 students and 80 young men who were examined at the City

Mariinsky Hospital (St. Petersburg) with a low body weight. All the subjects were examined anthropometric and phenotypic examinations. 80 young men was executed X-ray osteodensitometry of the lumbar spine (L_1-L_{IV}). **Results.** Low body weight detected in 5.6% of almost healthy men. For men with low body weight characterized by a higher frequency of detection of bone and skin signs of dysembryogenesis: deformities of the chest, high palate, arachnodactylia, thin and velvety skin and atrophic striae. Among young men with MH, malnutrition detected in 45% of cases. For males with MH, the values of BMD were significantly lower compared to the control group (-1.23 ± 0.73 vs 0.34 ± 0.80 , $p=0.00001$). The lower BMD of less than -1.5 STD detected in a third of men with MH and did not meet in control. **Conclusion.** Low body weight and osteopenia at a young age are associated with bone signs of dysembryogenesis — marfanoid habitus.

KEYWORDS: low body weight, osteopenia, bone mineral density, bone signs of dysembryogenesis, marfanoid habitus.

Раннее развитие остеопороза является актуальной проблемой современной медицины, так как частота его осложнений в последние десятилетия существенно возросла. В число факторов, играющих важную роль в патогенезе остеопороза, входит формирование низкого пика костной массы в молодом возрасте. В связи с этим сенильный остеопороз рассматривается как педиатрическое заболевание, истоки которого лежат в детском возрасте, поскольку до 90% генетически детерминированной костной массы накапливается в детском и пубертатном возрасте [1]. В последние годы в России отмечается повышение интереса к проблеме остеопороза у детей и подростков. Известно, что главными детерминантами пика костной массы являются генетические и средовые факторы (поступление кальция, витамина D и белков, адекватная физическая нагрузка, гормональный статус, морбидный фон, воздействие курения, наркотиков) [6]. Одним из наиболее мощных факторов формирования низкой костной массы принято считать дефицит массы тела. Это обуславливает целесообразность включения в стандарты обследования подростков и лиц призывного возраста с низкой массой тела денситометрического определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [11]. С другой стороны, недостаточность питания является одной из ведущих причин ограничения годности мужчин к военной службе [4]. Пониженное питание у таких людей принято объяснять конституциональными особенностями организма [12]. Между тем, пониженное питание некоторые авторы считают важным маркером наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) [8]. Можно полагать, что среди молодых мужчин с пониженным питанием есть достаточное число лиц, у которых снижение массы тела обусловлено генетическими факторами, в частности мутациями генов фибриллина, ответственных за развитие

синдрома Марфана и других фибриллинопатий, в частности первичного пролапса митрального клапана и некоторых диспластических фенотипов [2, 10].

Наиболее распространенным и изученным диспластическим фенотипом, относящимся к группе фибриллинопатий, является марфановидная внешность (МВ) [10]. Алгоритм выявления МВ основан на Рекомендациях Российского кардиологического общества [7]. В 2017 г. были уточнены критерии диагностики МВ с учетом специфичности отдельных костных признаков. К таким признакам были отнесены арахнодактилия, долихостеномелия, деформации грудной клетки и высокое арковидное небо [3]. МВ как диспластический фенотип выявляется у 16% практически здоровых юношей. Хорошо изучены особенности строения и функции сердечно-сосудистой системы у лиц с МВ [5, 14]. Для пациентов с МВ характерно развитие ремоделирования сердца и магистральных сосудов, что проявляется утолщением миокарда левого желудочка, снижением его систолической локальной сократимости, расширением грудного отдела аорты, нарушениями сердечного ритма и признаками вегетативной дисфункции [15, 16, 17, 20]. Важно отметить прогрессиентность изменений сердечно-сосудистой системы у таких пациентов с развитием клинически значимых гипертрофии миокарда левого желудочка и расширения аорты, а также прогрессирования характера сердечных аритмий после 50–60 лет [19, 21]. При этом в качестве патогенетической основы названных изменений при СМ и МВ следует рассматривать активацию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [18]. С активацией TGF- β ассоциированы и другие изменения, в частности — миксоматозная дегенерация створок митрального клапана и мест прикрепления папиллярных мышц к стенкам левого желудочка у пациентов с первичным пролапсом

митрального клапана [25]. С другой стороны, TGF- β — основной регулятор активности фибробластов. Можно предполагать разреженность костной ткани у пациентов с МВ. Для проверки этого предположения предпринято данное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данной работы обследовано 327 молодых мужчин в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $20,4 \pm 1,5$ года), среди них — 247 студента 2–3 курсов СПбГПМУ (группа скрининга) и 80 юношей, направленных на обследование в ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (Санкт-Петербург) с диагнозом «недостаточность питания» (средний ИМТ $16,38 \pm 1,1$ кг/м²).

Уровень питания определяли по величине индекса массы тела (ИМТ). За пониженное питание принимали величину ИМТ $< 18,5$ кг/м², за нормальное питание — значение ИМТ в диапазоне 18,5–24,0 кг/м².

Всем обследуемым были проведены антропометрическое и фенотипическое обследования. 80 юношам выполнили рентгеновскую остеоденситометрию поясничного отдела по-

звоночника (L_1-L_{IV}). Результаты определения МПКТ пациентов сравнивали с референсной базой данных, которой снабжено программное обеспечение денситометра. Для оценки МПКТ использовался Z-критерий, представляющий собой число стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста, пола, этнической принадлежности с учетом весо-ростовых показателей. Денситометрия проводилась на аппарате Lunar Prodigy (General Electrics, США) с программным обеспечением ENCORE-2007, version 6.80.002. Диагностику МВ осуществляли согласно рекомендациям и уточненному нами алгоритму [3, 7]. О МВ говорили при выявлении не менее четырех костных признаков при обязательном наличии арахнодактилии (выявление хотя бы одного из симптомов — симптомы большого пальца и запястья) и долихостеномелии (выполнение хотя бы одного из двух коэффициентов) [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке уровня питания практически здоровых юношей из группы скрининга нормотрофия (ИМТ 18,5–24,0 кг/м²) определяется

Таблица 1

Распространенность костных, кожных и мышечных признаков дизэмбриогенеза, а также гипермобильности суставов у юношей с пониженной массой тела

Признак	Пониженное питание (ИМТ $< 18,5$) 104–100%		Нормальное питание (ИМТ $> 19,0$) 143–100%		p
	абс. число	%%	абс. число	%%	
Деформации грудной клетки	69	66,3	38	25,6	0,00001
Сколиоз	94	90,1	104	72,7	0,0006
Арковидное нёбо	72	69,2	64	44,8	0,0001
Лицевые дизморфии	44	42,3	64	45,1	0,70
Арахнодактилия	52	50,0	22	15,4	0,00001
Плоскостопие	54	51,9	59	41,3	0,09
Долихостеномелия	61	59,2	81	60,4	0,75
Повышенная растяжимость кожи	23	22,1	40	30,0	0,29
Тонкая кожа	4	3,8	0	0	0,06
Бархатистая кожа	6	5,7	1	0,7	0,04
Атрофические стрии	24	23,1	17	11,9	0,01
Грыжи	14	13,5	8	5,6	0,05
Варикозное расширение вен	20	19,2	14	9,8	0,03
Ср. кол-во кожных признаков	$0,86 \pm 1,08$		$0,60 \pm 0,82$		0,03
Ср. кол-во баллов по Beington'y	$1,4 \pm 1,5$		$2,0 \pm 1,9$		0,008
Гипермобильность суставов (4 балла и более по Beington'y)	10	9,6	31	21,8	0,01
Марфаноидная внешность	23	22,1	20	14,0	0,10

более чем у двух третей, повышение ИМТ — у 22,5%, а пониженное питание выявлено у 14 обследованных (5,7%). Для оценки взаимосвязи уровня питания и признаков дизэмбриогенеза из обследованных сформированы две группы: с ИМТ<18,5 кг/м² (n=104) и с ИМТ>19,0 кг/м² (n=143), юноши с избыточной массой тела (ИМТ>24,0 кг/м²) и имеющие пограничные значения ИМТ (18,5–18,9 кг/м²) в анализ не включались. Для увеличения репрезентативности обе группы были дополнены юношами, проходившими обследование в Городской Мариинской больнице с диагнозом «недостаточность питания». Результаты представлены в таблице 1.

Для юношей с пониженным питанием характерна более высокая частота выявления отдельных костных признаков: деформаций грудной клетки, арковидного нёба, арахнодактилии (наличие хотя бы одного симптома — большого пальца и/или запястья). Значимо чаще у лиц с пониженным питанием выявляется и сколиотическая деформация позвоночника. В то же время распространенность долихостеномелии, лицевых дизморфий (нарушения прикуса и роста зубов) и плоскостопия не связана с уровнем питания. МВ выявляется недостоверно чаще у молодых мужчин с пониженным питанием. Юношам с пониженным питанием свойственна и более высокая встречаемость таких кожных признаков, как тонкая кожа (выявляется по просвечивающим сосудам), бархатистая кожа, характеризующаяся обилием тонких пушковых волос, а также атрофические стрии. Значимо чаще у таких обследованных встречаются грыжи, варикозное расширение вен. Достоверно выше у лиц основной группы оказалось и среднее количество таких признаков. Однако гипермобильность суставов регистрировалась у юношей с пониженным питанием значимо реже, чем у лиц с нормальным уровнем питания. Эти данные дают основание полагать наличие взаимосвязи между уровнем питания и частотой выявления признаков дизэмбриогенеза, которые чаще появляются у лиц с пониженным питанием.

При анализе основных антропометрических данных молодых мужчин с МВ в сравнении с юношами, имеющими единичные (не более двух) костные признаки (группа контроля) получены следующие данные: 45% юношей с МВ имеют дефицит массы тела, в то время как в контрольной группе таких лишь 12,8% (таблица 2).

Таким образом, прослеживается связь признаков МВ со снижением массы тела — среди

Таблица 2

Антропометрические показатели и распространенность пониженного питания среди юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ n=20	Контроль (0–2 костных признака) n=39	p
Рост, см	183,5±8,8	176,9±5,9	0,007
Масса тела, кг	63,1±8,5	66,4±9,7	0,21
ИМТ, кг/м ²	18,7±2,2	21,3±3,0	0,002
Гипотрофия (ИМТ<18,5 кг/м ²)	9–45%	5–12,8%	0,01

юношей с большим числом специфичных костных признаков (МВ) существенно чаще выявляется дефицит массы тела. Кроме снижения мышечной и жировой ткани можно предполагать у таких пациентов и снижение плотности скелета. Непараметрический корреляционный анализ по Спирмену показал наличие достоверных отрицательных связей между значениями МПКТ и отдельными костными признаками: долихостеномелией ($r=-0,35$), арковидным нёбом ($r=-0,28$), арахнодактилией ($r=-0,43$), для всех $p<0,05$. Именно эти костные признаки входят в уточненный алгоритм выявления МВ. В то же время выявить достоверных связей между сколиозом, плоскостопием и лицевыми дизморфиями с показателями МПКТ нам не удалось.

В связи с этим представляется перспективным оценить МПКТ у лиц молодого возраста с МВ, в группу контроля вошли юноши, имеющие не более двух костных признаков (таблица 3).

Для лиц мужского пола с МВ значения минеральной и средней плотности костной ткани оказались значимо ниже по сравнению с контрольной группой. При этом важно отметить, что группы не различались по значениям индекса массы тела — в группе МВ он составил

Таблица 3

Показатели минеральной и средней плотности костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель остеоденситометрии	МВ (n=17)	Контроль (n=13)	p
Среднее значение МПКТ в STD (Z-критерий)	-1,23±0,73	0,34±0,80	0,00001
Средняя плотность костной ткани, г/см ²	0,99±0,10	1,18±0,11	0,00001

Таблица 4

Степень снижения минеральной плотности костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Степень снижения МПКТ	МВ (n = 17)		Контроль (n = 13)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Z-критерий < -1,5 STD	6	35,3	0	0	0,02
Z-критерий < -2,0 STD	3	17,6	0	0	0,23
СПКТ < 1,0 г/см ²	7	41,2	0	0	0,01

16,9±1,5 кг/м², в контрольной группе — 17,4±1,8 кг/м², p>0,05.

Далее в сформированных группах была оценена встречаемость снижения МПКТ различной степени. Снижение МПКТ менее -1,5 STD наблюдается у трети молодых мужчин с МВ и не выявляется вовсе у лиц контрольной группы. Значительное снижение МПКТ менее -2,0 STD выявлено у трех юношей с МВ (17,6%) и не встречалось в контроле. Снижение средней плотности костной ткани менее 1,0 г/см² определено более чем у трети юношей с МВ и ни у одного мужчины контрольной группы (таблица 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные данные, следует признать правоту авторов, ассоциирующих дефицит массы тела с признаками дизэмбриогенеза. Действительно, для юношей с пониженным питанием характерно более частое выявление костных признаков — деформаций грудной клетки, арковидного нёба, симптомов арахнодактилии, сколиотической деформации позвоночника. В то же время лицевые дизморфии, долихостеномелия и плоскостопие выявляются с одинаковой частотой в группах с нормальным и пониженным питанием. Кожные признаки дизэмбриогенеза также значимо чаще определяются у лиц с пониженным питанием, в то время как гипермобильность суставов выявляется у таких обследуемых в два раза реже по сравнению с нормотрофами. С другой стороны, почти половина молодых мужчин с МВ имеют дефицит массы тела. При этом, разумеется, первичным является дефект соединительной ткани, проявляющийся костными и кожными дизморфиями, а пониженная масса тела является следствием конституциональных особенностей лиц астенического те-

лосложения с большим количеством костных признаков.

Для молодых мужчин с МВ характерны более низкие значения минеральной и средней плотности костной ткани. При этом значимый дефицит МПКТ обнаруживается у трети юношей с МВ и не встречается среди обследованных, имеющих единичные костные признаки дизэмбриогенеза. Корреляционный анализ подтвердил эту тенденцию — со снижением МПКТ ассоциированы такие признаки, как арахнодактилия, долихостеномелия, арковидное нёбо. Эти же признаки (за исключением долихостеномелии) связаны и с дефицитом массы тела.

Таким образом, полученные нами данные позволяют предполагать причинно-следственную связь между генетическими дефектами фибриллина и невозможностью набрать достаточную массу тела и скелета. Можно предполагать также наличие у таких пациентов нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что было показано ранее: значения паратгормона, регулирующего процессы оссификации, у юношей с МВ хотя и не выходили за пределы возрастной нормы, оказались несколько ниже, чем в контрольной группе [11]. При этом у больных синдромом Марфана, так же как и молодых пациентов с МВ, выявляются лабораторные сдвиги, свидетельствующие об активации костеобразования и остеорезорбции [22, 23, 24]. Высокая активность TGF-β стимулирует остеобласты, при этом формируется неполноценная костная ткань, которая быстро деградирует. Это подтверждается более высокими концентрациями в сыворотке крови у таких людей маркеров остеосинтеза — остеокальцина и щелочной фосфатазы, а также маркерами остеорезорбции — β-CrossLaps (продукт деградации коллагена). При этом мужчины с МВ относительно выше своих сверстников, имеют более длинные конечности (долихостеномелия), что в совокупности с разреженностью костной ткани может способствовать более раннему развитию остеопороза и патологических переломов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). СПб.: Ольга; 1998.
2. Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю., Беляева Е.Л., Парфенова Н.Н., Вют-

- рих Е.В., Хасанова С.И., Давтян К.Р., Тимофеев Е.В. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (2): 162–8.
3. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 4 (8): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18.
4. Куликов В.В., Русанов С.Н., Токарев В.Д., Столяров Г.Б. Психическое здоровье лиц призывного возраста. Военно-медицинский журнал. 2007; 328 (2): 8–12.
5. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101.
6. Малинин В.Л. Эпидемиологические аспекты остеопении у подростков и юношей Санкт-Петербурга. Травматология и ортопедия России. 2006; 2: 192.
7. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6, S5): 2–24.
8. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: БЛАНКОМ; 2007.
9. 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.
10. Тимофеев Е.В. Распространенность марфаноидной внешности и ассоциированные с ней структурные особенности сердечно-сосудистой системы у практически здоровых лиц молодого возраста. В сборнике: Донология — 2016. Материалы двенадцатой Евразийской научной конференции. 2016: 283–4.
11. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., Земцовский Э.В., Ольховик А.Ю. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017; 8 (6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642–49.
12. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., Реева С.В., Парфенова Н.Н., Земцовский Э.В. Фенотипические особенности юношей и девушек в зависимости от типа конституции и уровня питания. Педиатр. 2020; 11 (1): 27–35. DOI: 10.17816/PED11127–35.
13. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., Малев Э.Г., Вютрих Е.В., Бергмане О.А., Земцовский Э.В. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013; 21: 62–9.
14. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе. Педиатр. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31.
15. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Особенности ЭКГ покоя у юношей с марфаноидной внешностью. University Therapeutic Journal. 2019; 1 (1): 14–9.
16. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В., Реева С.В. Нарушения ритма сердца и их предикторы у пациентов молодого возраста с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019; 10 (2): 37–46. DOI: 10.17816/PED10237–46.
17. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систоллическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Кардиология. 2018; 58 (S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio. 2435.
18. 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; 10 (1): 49–56. DOI: 10.17816/PED10149–56.
19. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Парфенова Н.Н., Земцовский Э.В. Ремоделирование сердца и магистральных сосудов у пациентов с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019; 10 (5): 27–34. DOI: 10.17816/PED10527–34.
20. Тимофеев Е.В., Реева С.В., Земцовский Э.В. Распространенность признаков вегетативной дисфункции у лиц молодого возраста и их связь с наследственными нарушениями соединительной ткани. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (4): 21–9.
21. Тимофеев Е.В., Реева С.В., Лобанов М.Ю., Земцовский Э.В. Марфаноидная внешность как предиктор нарушений сердечного ритма у лиц различных возрастных групп. Терапия. 2018; 6 (24): 84–90. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.84–90.
22. Giampietro P.F. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. Osteoporos Int. 2003; 14: 559–63.
23. Gray J.R., Bridges A.B., Mole P.A., Pringle T., Boxer M., Paterson C.R. Osteoporosis and the Marfan syndrome. Postgrad Med J. 1993; 69: 373–5.
24. Greenspan S.L., Myers E.R., Kiel D.P., Parker R.A., Hayes W.C., Resnick N.M. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. Am J Med. 1998; 104 (6): 539–45.
25. Malev E. G., Reeva S.V., Timofeev E.V., Pshepiy A.R., Korshunova A. A., Zemtsovsky E.V., Vasina L.V., Prokudina M.A. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. Cardiology in the Young. 2014; 24 (4): 694–701.

REFERENCES

1. Avrunin A.S. Formirovaniye osteoporoticheskikh sdvigov v strukture kostnoy tkani (kostnyye organy, struk-

- tura kostnoy tkani i yeye remodelirovaniye, kontseptsiya patogeneza osteoporoza, yego diagnostiki i lecheniya). [Formation of osteoporotic shifts in the structure of bone tissue (bone organs, structure of bone tissue and its remodeling, the concept of the pathogenesis of osteoporosis, its diagnosis and treatment)]. St. Petersburg: Ol'ga Publ.; 1998. (in Russian).
2. Zemtsovskiy E.V., Reyeva S.V., Malev E.G., Lobanov M. Yu., Belyayeva Ye.L., Parfenova N.N., Vyutrikh Ye.V., Khasanova S.I., Davtyan K.R., Timofeyev Ye.V. Algoritmy diagnostiki rasprostranennykh displasticheskikh sindromov i fenotipov. [Algorithms for the diagnosis of common dysplastic syndromes and phenotypes]. Teoreticheskiye podkhody i prakticheskoye primeneniye klassifikatsii. Arterial'naya gipertenziya. 2009; 15 (2): 162–8. (in Russian).
 3. Zemtsovskiy E.V., Timofeyev Ye.V., Malev E.G. Nasledstvennyye narusheniya (displazii) soyedinitel'noy tkani. Kakaya iz dvukh deystvuyushchikh natsional'nykh rekomendatsiy predpochtitel'na? [Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. Which of the two current national guidelines is preferable?] Pediatr. 2017; 4 (8): 6–18. DOI: 10.17816/PED846-18 (in Russian).
 4. Kulikov V.V., Rusanov S.N., Tokarev V.D., Stolyarov G.B. Psikhicheskoye zdorov'ye lits priyvnoyego vozrasta. [Mental health of persons of military age]. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2007; 328 (2): 8–12. (in Russian).
 5. Luneva Ye.B., Malev E.G., Korshunova A.L., Reyeva S.V., Timofeyev Ye.V., Zemtsovskiy E.V. Proyavleniya kardiomiopatii u patsiyentov s sindromom Marfana i marfanoidnoy vneshnost'yu. [Manifestations of cardiomyopathy in patients with Marfan's syndrome and Marfanoid appearance]. Pediatr. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496-101. (in Russian).
 6. Malinin V.L. Epidemiologicheskiye aspekty osteopenii u podrostkov i yunoshey Sankt-Peterburga. [Epidemiological aspects of osteopenia in adolescents and young men of St. Petersburg]. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2006; 2: 192. (in Russian).
 7. Nasledstvennyye narusheniya soyedinitel'noy tkani. [Hereditary connective tissue disorders]. Rossiyskiye rekomendatsii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009; 8 (6, S5): 2–24. (in Russian).
 8. Nechayeva G.I., Viktorova I.A. Displaziya soyedinitel'noy tkani: termi-nologiya, diagnostika, taktika vedeniya patsiyentov. [Connective tissue dysplasia: terminology, diagnosis, patient management tactics]. Omsk: БЛАHKOM Publ.; 2007. (in Russian).
 9. Timofeyev Ye.V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ikh vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lits molodogo vozrasta. [The prevalence of dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the heart rhythm in young people]. Avtoref. dis... k.m.n. St. Petersburg: 2011. (in Russian).
 10. Timofeyev Ye.V. Rasprostranennost' marfanoidnoy vneshnosti i asso-tsirovannyye s ney strukturnyye osobennosti serdechno-sosudistoy sistemy u prakticheskikh zdorovykh lits molodogo vozrasta. [The prevalence of the marfanoid appearance and the structural features of the cardiovascular system associated with it in practically healthy young people]. V sbornike: Donozologiya — 2016. Materialy dvenadtsatoy Yevraziyskoy nauchnoy konferentsii. 2016: 283–4. (in Russian).
 11. Timofeyev Ye.V., Belousova T.I., Vyutrikh Ye.V., Zemtsovskiy E.V., Ol'khovik A. Yu. Mineral'naya plotnost' kostnoy tkani i laboratornyye markery kostnogo metabolizma u molodykh muzhchin s marfanoidnoy vneshnost'yu. [Bone mineral density and laboratory markers of bone metabolism in young men with Marfanoid appearance]. Pediatr. 2017; 8 (6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642-49 (in Russian).
 12. Timofeyev Ye.V., Zaripov B.I., Belousova T.I., Vyutrikh Ye.V., Reyeva S.V., Parfenova N.N., Zemtsovskiy E.V. Fenotipicheskiye osobennosti yunoshey i devushek v zavisimosti ot tipa konstitutsii i urovnya pitaniya. [Phenotypic features of boys and girls, depending on the type of constitution and nutritional level]. Pediatr. 2020; 11 (1): 27–35. DOI: 10.17816/PED11127-35 (in Russian).
 13. Timofeyev Ye.V., Zaripov B.I., Lobanov M. YU., Malev E.G., Vyutrikh Ye.V., Bergmane O.A., Zemtsovskiy E.V. Dolikhostenomeliya kak kriteriy diagnostiki marfanoidnoy vneshnosti. [Dolichostenomelia as a criterion for the diagnosis of marfanoid appearance]. Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. 2013; 21: 62–9. (in Russian).
 14. Timofeyev Ye.V., Zaripov B.I., Malev E.G., Zemtsovskiy E.V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoy vneshnosti i morfofunktsional'nyye osobennosti serdtsa pri etom displasticheskom fenotipe. [Algorithm for the diagnosis of marfanoid appearance and morphofunctional features of the heart in this dysplastic phenotype]. Pediatr. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224-31. (in Russian).
 15. Timofeyev Ye.V., Zemtsovskiy E.V. Osobennosti EKG pokoya u yunoshey s marfanoidnoy vneshnost'yu. [Features of the resting ECG in young men with a Marfanoid appearance]. University Therapeutic Journal. 2019; 1 (1): 14–9. (in Russian).
 16. Timofeyev Ye.V., Zemtsovskiy E.V., Reyeva S.V. Narusheniya ritma serdtsa i ikh prediktory u patsiyentov molodogo vozrasta s marfanoidnoy vneshnost'yu. [Cardiac arrhythmias and their predictors in young patients with a Marfanoid appearance]. Pediatr. 2019; 10 (2): 37–46. DOI: 10.17816/PED10237-46 (in Russian).
 17. Timofeyev Ye.V., Malev E.G., Zemtsovskiy E.V. Sistolicheskaya disfunk-tsiya LZH u lits molodogo vozrasta s marfanoidnoy vneshnost'yu. [Systolic dysfunction of the LV in young people with a Marfanoid appearance]. Kardiologiya. 2018; 58 (S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio.2435 (in Russian).

18. Timofeyev Ye.V., Malev E.G., Luneva Ye.B., Zemtsovskiy E.V. Aktivnost' transformiruyushchego faktora rosta- β u lits molodogo vozrasta s marfanoidnoy vneshnost'yu. [Activity of transforming growth factor- β in young people with marfanoid appearance]. *Pediatr.* 2019; 10 (1): 49–56. DOI: 10.17816/PED10149-56. (in Russian).
19. Timofeyev Ye.V., Malev E.G., Parfenova N.N., Zemtsovskiy E.V. Remode-lirovaniye serdtsa i magistral'nykh sosudov u patsiyentov s marfanoidnoy vneshnost'yu. [Remodeling of the heart and great vessels in patients with marfanoid appearance]. *Pediatr.* 2019; 10 (5): 27–34. DOI: 10.17816/PED10527-34. (in Russian).
20. Timofeyev Ye.V., Reyeva S.V., Zemtsovskiy E.V. Rasprostranennost' prizna-kov vegetativnoy disfunktsii u lits molodogo vozrasta i ikh svyaz' s nasledstvennymi narusheniyami soyedinitel'noy tkani. [The prevalence of signs of autonomic dysfunction in young people and their relationship with hereditary connective tissue disorders]. *Medsina: teoriya i praktika.* 2019; 4 (4): 21–9. (in Russian).
21. Timofeyev Ye.V., Reyeva S.V., Lobanov M.Yu., Zemtsovskiy E.V. Marfanoid-naya vneshnost' kak prediktor narusheniy serdechnogo ritma u lits razlichnykh vozras-tnykh grupp. [Marfanoid appearance as a predictor of cardiac arrhythmias in individuals of various age groups]. *Terapiya.* 2018; 6 (24): 84–90. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.84-90 (in Russian).
22. Giampietro P.F. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 559–63.
23. Gray J.R., Bridges A.B., Mole P.A., Pringle T., Boxer M., Paterson C.R. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgrad Med J.* 1993; 69: 373–5.
24. Greenspan S.L., Myers E.R., Kiel D.P., Parker R.A., Hayes W.C., Resnick N.M. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med.* 1998; 104 (6): 539–45.
25. Malev E. G., Reeva S.V., Timofeev E.V., Pshepiy A.R., Korshunova A. A., Zemtsovsky E.V., Vasina L.V., Prokudina M.A. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiology in the Young.* 2014; 24 (4): 694–701.