

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Евгений Владимирович Тимофеев, Эдуард Вениаминович Земцовский

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

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

Резюме. В обзоре представлены литературные данные о развитии представлений о наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани (ННСТ) в России и за рубежом, а также современное состояние проблемы диагностики и классификации ННСТ. Подробно рассмотрен алгоритм диагностики синдрома Марфана во временном аспекте, описаны современные представления о диагностических критериях и генетических маркерах этого заболевания. Обсуждены и подвергнуты критическому анализу основные алгоритмы выявления наследственных нарушений соединительной ткани, используемые в нашей стране — количественный и балльный подходы. Проведен сравнительный анализ информативности рекомендаций Российского кардиологического общества (2009, 2013) и Российского научного медицинского общества терапевтов (2016). Предложена своя классификация ННСТ, обоснована целесообразность выделения ряда диспластических фенотипов, характеризующихся признаками вовлечения костной системы (ВКС) — марфаноидной внешности, марфаноподобного фенотипа, пролапса митрального клапана, сочетающегося с признаками ВКС. Показана прогностическая значимость ДФ, характеризующихся ВКС, в выявлении нарушений сердечного ритма, признаков вегетативной дисфункции, морфофункциональных особенностей сердца.

Ключевые слова: наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани, пролапс митрального клапана, костные признаки дизэмбриогенеза, марфаноидная внешность.

INHERITED CONNECTIVE TISSUE DISORDERS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Eugene V. Timofeev, Eduard V. Zemtsovsky

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

Contact Information: Eugene V. Timofeev — MD, PhD, Associate Professor. Department of Propaedeutics internal medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: darrieux@mail.ru

Abstract. In the review there is literature data on the development of hereditary disorders (dysplasia) connective tissue (HDCT) in Russia and abroad, and the current view of the problem diagnosis and classification. Detailed Marfan syndrome diagnostic algorithm in temporal aspect describes the modern view of diagnostic criteria and genetic markers of the disease. The basic algorithms of detection of hereditary connective tissue violations (used in our country) are discussed and critically analyzed. Comparative analysis of the information content of the recommendations of the Russian society of Cardiology (2009, 2013) and Russian scientific medical society of physicians (2016) was performed. New classification of HDCT was offered, and highlighting dysplastic phenotypes (DP) are characterized by signs of the involvement of the skeletal system — marfanoid habitus, marfanoid phenotype, mitral valve prolapse, combined with signs of the involvement of the skeletal system. Also the predictive importance of DP, characterized by signs of the involvement of the skeletal system in identifying signs of heart rhythm disorders, autonomic dysfunction, morphofunctional characteristics of heart was shown.

Key words: inherited disorders (dysplasia) of connective tissue, mitral valve prolapse, bone signs of dysembryogenesis, marfanoid habitus.

Вопросы терминологии и диагностики наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) — одна из наиболее актуальных и дискуссионных проблем современной медицины. До настоящего времени существует терминологическая путаница и несогласованность критериев диагностики ННСТ.

История изучения ННСТ относится ко второй половине 80 годов прошлого века, когда была разработана и принята медицинской общественностью Берлинская нозология болезней соединительной ткани (1986) [35]. Под ННСТ стали понимать генетически детерминированные наследственные нарушения развития белков внеклеточного матрикса, проявляющиеся дефектами структуры и функции соединительной ткани.

Развитие представлений о ННСТ в мировой науке определялось достижениями генетики. Так, в течение последних 20 лет идет активное изучение патогенетических механизмов классифицированных ННСТ, в первую очередь — синдрома Марфана (СМ). Одним из таких цитокинов, влияющих на течение и прогноз у больных СМ, является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Известно, что TGF- β — мультипотентный цитокин, являющийся важным модулятором клеточного роста, пролиферации и дифференцировки, а также воспаления, внеклеточного матричного депонирования и апоптоза [33, 34]. TGF- β непосредственно стимулирует ангиогенез [52], регулирует активность остеобластов [33]. Полиморфизмы в гене TGF- β 1, детерминирующие продукцию ростового фактора, могут также быть полезны для прогноза восприимчивости к некоторым болезням. Дефекты функции TGF- β связаны со множеством патологических состояний и рассматриваются в двух ключевых аспектах: при повышенной сывороточной продукции в случае прогрессирования роста клеточной опухоли, фиброзе, артериальной гипертензии, остеопорозе и аутоиммунных болезнях [43, 53] и при пониженной продукции в случае раннего канцерогенеза, наследственной геморрагической телеангиэктазии, репаративных процессах и атеросклерозе [42]. В настоящее время известны две изоформы этого цитокина — TGF- β 1 и 2. Имеются данные о мутациях TGF- β 2 у больных СМ и семейной аневризмой аорты, а также первичным пролапсом митрального клапана [47, 50, 51]. Мутации в рецепторах TGF- β 1 или TGF- β 2 вызывают развитие синдрома Loeys-Dietz, имеющего сходные фенотипические проявления с СМ, такие как аневризму аорты, арахнодактилию, дуральную

эктазию. Отличительными признаками синдрома Loeys-Dietz являются: гипертелоризм (ненормальное увеличение расстояния между двумя парными органами, например, глазами), краниосиностоз (преждевременная оксификация черепа и облитерация швов), расщепленное или широкое мягкое небо и генерализованная артериальная извилистость [44].

TGF- β является также регулятором костного метаболизма, что при определенных мутациях приводит к уменьшению формирования костной массы и развитию постклимактерического остеопороза [39, 53]. TGF- β 1 и 2 участвуют в общих процессах восстановления тканей и регенерации кости. Основное действие этих факторов заключается в регуляции хемотаксиса и митогенеза клеток-предшественников остеобластов и способности стимулировать депозицию коллагеновой матрицы при заживлении ран и восстановлении кости [41]. Кроме того, эти факторы роста ускоряют формирование кости посредством возрастания скорости пролиферации стволовых клеток, а также, до некоторой степени, подавляют формирование остеокластов, т. е. резорбцию кости [37, 38].

В. М. Яковлев, понимая глубину отставания отечественной генетики, предложил опираться на признаки дизэмбриогенеза и ввел термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) [32]. Под ДСТ он предлагал понимать генетически детерминированные нарушения развития внеклеточного матрикса, ведущие к расстройству гомеостаза в виде различных дефектов функции органов с прогрессивным течением. Таким образом, определение ДСТ в целом дублирует дефиницию Берлинской нозологии, с важным дополнением — ДСТ приписывается прогрессивность течения.

Тогда же было предложено деление ДСТ на дифференцированные (моногенные заболевания, к которым относят синдром Марфана, Элерса-Данло и др.) и недифференцированные или неклассифицированные согласно терминологии Российского общества кардиологов [5]. При этом В. М. Яковлевым не были сформулированы критерии диагностики, за что концепция ДСТ часто подвергается справедливой критике.

Что касается моногенных ННСТ, то сегодня известно более 250 таких наследственных заболеваний, подавляющее большинство из которых встречается весьма редко [3, 11]. Более известными и относительно часто встречающимися моногенными заболеваниями являются СМ, СЭД и несовершенный остеогенез. Их выявление основано на международных согласо-

ванных диагностических критериях — для диагностики СМ используются Гентские критерии (ГК) (1996, пересмотр 2010) [40, 45], для СЭД — Вильфраншская классификация (1998, пересмотр 2017) [36, 48]. Частота этих моногенных форм ННСТ сравнительно невелика — распространенность СМ и СЭД составляет примерно 1 на 5 тыс. населения. В недавно вышедшем пересмотре СЭД выделено 13 подтипов, среди которых наиболее распространены гипермобильный, классический и сосудистый. Однако современные подходы к диагностике подтипов СЭД основаны на генетических исследованиях, весьма дорогостоящих и малодоступных в наших условиях [49].

Подходы к диагностике неклассифицированных ННСТ (по В.М. Яковлеву — недифференцированных) до сих пор остаются несогласованными. Довольно долго в российской практической медицине использовался упрощенный количественный подход, основанный на выявлении условно избранного числа внешних и/или висцеральных признаков дизэмбриогенеза. Общее число таких признаков около 300 и в разных исследованиях оценивалось от 16 стигм ДЭГ до 37. Разным был и диагностический порог, необходимый для выявления ННСТ — от 2 до 6–8. Были попытки введения дифференцированного подхода для выявления ДСТ среди лиц мужского и женского полов — четыре признака для женщин и пять для мужчин. В результате полученные разными исследователями данные оказались практически несопоставимыми.

Между тем, не вызывает сомнений то, что чувствительность и специфичность отдельных признаков в выявлении ННСТ совершенно различна. Ранее было показано, что такие признаки как миопия, сколиотическая деформация позвоночника (СДП) и астеническое телосложение (АТК) имеют низкую чувствительность, в то время как наибольшей чувствительностью обладают арахнодактилия (АРД), деформации грудной клетки (ДГК), выраженная гипермобильность суставов (ГМС), повышенная растяжимость кожи [1].

Очевидно, что при использовании порога в три и более внешних признака создаются условия для гипердиагностики ДСТ, поскольку при таком подходе достаточно наличия трех низкоспецифичных и чрезвычайно распространенных признаков (сколиоз, плоскостопие, миопия) для принятия решения о наличии ДСТ. Примером, иллюстрирующим прямую зависимость между числом использованных признаков дизэмбриогенеза (ДЭГ) и представлением

о распространенности ДСТ, могут быть данные Г.И. Нечаевой (2006), которая при таком подходе определила распространенность ДСТ среди практически здорового молодого населения в 85,4%. Столь высокая частота выявления СТД свидетельствует о необходимости согласования определения понятия и об опасности гипердиагностики этих состояний при включении в эту группу не только лиц с доклиническими формами патологии или небольшими отклонениями структуры и функции соединительной ткани, но и большого числа практически здоровых лиц.

Еще в 1987 г. Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашовой была предпринята попытка разделения признаков, использующихся для выявления ДСТ, на главные и второстепенные. К главным признакам авторы отнесли в основном костные признаки (плоскостопие, высокое арковидное небо, ДГК, АРД), к второстепенным — аномалии ушных раковин, зубов, артралгии, вывихи и подвывихи суставов, грыжи. Однако и этот довольно прогрессивный подход не учитывал то обстоятельство, что помимо внешних стигм ДЭГ следует выявлять висцеральные признаки, а разные внешние признаки имеют различную диагностическую мощност.

Принципиально иным оказался балльный подход к оценке ДСТ. Первоначально такой подход был предложен В.М. Яковлевым и Г.И. Нечаевой (1994) [31], позже подобные шкалы разрабатывались и другими авторами [12, 24]. Исследователями предпринималась попытка уточнить диагностическую значимость отдельных внешних и висцеральных стигм, а также биохимических признаков ДСТ, определив диагностический вес этих признаков (в баллах) с использованием процедуры последовательного анализа по Вайльду. Эта процедура предполагает определение весов (диагностических коэффициентов) каждого из признаков. При этом достижение некоего порогового значения по сумме баллов, присвоенных каждому из признаков и полученных расчетным путем, позволяет ставить диагноз. При всей внешней привлекательности предлагаемый подход имеет ряд существенных недостатков.

И.И. Ивановой с соавт. (2016) [10] проведен сравнительный анализ 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. Таким образом, наиболее надежными являются КП ДЭГ, при оценке которых удастся добиться наибольшего объективизма. Наиболее принципиальный, с нашей точки зрения, недостаток балльной системы оценки ДСТ не может быть разрешен в рамках такого подхода.

Мы предлагаем решать эту проблему с позиций существования различных диспластических фенотипов [6]. Комитет экспертов РКО (ранее ВНОК) в 2009 г. предложил первые российские рекомендации по диагностике ННСТ (пересмотр 2013) [19, 20], согласно которым следует выделять классифицируемые (т.н. моногенные ННСТ — СМ, СЭД, несовершенный остеогенез и др.) и неклассифицированные формы. Последние, в свою очередь, подразделяются на ряд наследственных синдромов (в первую очередь — пролапса митрального клапана) [15–18, 46] и группу диспластических фенотипов (ДФ), к которым отнесены марфаноподобный фенотип (МПФ), марфаноидная внешность (МВ), синдром ГМС, элерсиподобный, смешанный и неклассифицируемый фенотипы. Алгоритм диагностики МВ и МПФ основан на оценке вовлечения костной системы (ВКС), описанной в пересмотре ГК СМ.

Для понимания целесообразности выделения группы ДФ, характеризующихся признаками ВКС, и правомерности использования диагностических критериев этих ДФ, следует подробно рассмотреть этапы развития представлений о СМ и подходы к его диагностике.

Диагностика СМ за последнее время претерпела существенные изменения. Первые попытки систематизировать клинические проявления заболеваний соединительной ткани принадлежат V. McKusick (1955). В то время уже было известно, что СМ — заболевание с чрезвычайно широким спектром клинических проявлений со стороны различных органов и систем. Одним из наиболее клинически значимых проявлений, нередко обуславливающих исход заболевания, является расширение аорты. При этом отмечалось, что аневризма аорты может развиваться в любом возрасте, что затрудняет диагностику СМ [13].

Первые согласованные диагностические критерии, получившие названия Гентских (ГК), были приняты только в 1996 г., после определения роли фибриллина (FBN) в патогенезе СМ [40]. Тогда стало ясно, что наличие семейного анамнеза без клинических проявлений не является основанием для постановки этого диагно-

за. Таким образом, целью разработки ГК явилось стремление уменьшить гипердиагностику этого заболевания. Основным принципом ГК (1996) является оценка проявлений заболевания по различным системам организма: опорно-двигательной, кожной, зрительной, сердечно-сосудистой и пр.

Клинические и фенотипические проявления со стороны различных систем были разделены на большие и малые. При выявлении больших признаков говорили о патологических изменениях в той или иной системе, малых — о вовлечении той или иной системы. Диагноз устанавливался при наличии патологических изменений соединительной ткани не менее чем в двух системах органов и признаков вовлечения третьей системы. При наличии данных семейного анамнеза или генетического подтверждения мутации гена *FBN1* достаточно выявить патологические изменения со стороны одной из систем и признаки вовлечения в другой.

Основные внешние проявления СМ, наиболее часто обращающие на себя внимание клиницистов, — костные [2]. К костным признакам отнесены килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки, АРД, нарушения соотношения пропорций тела (ДСМ), высокое арковидное небо, плоскостопие, СДП. Наличие четырех любых признаков из этого числа позволяет выявить ВКС в диспластический процесс.

Несмотря на несомненные достоинства этого алгоритма, позволяющего выявлять СМ в 95–97% случаев, ГК 1996 года имели ряд недостатков, что привело к пересмотру Гентской нозологии (2010) [45]. Новые рекомендации заметно упростили процедуру выявления СМ. Было введено понятие системное вовлечение соединительной ткани (СВСТ), для оценки которого предложена балльная оценка наиболее специфичных для СМ признаков. Впервые были выделены два наиболее специфичных клинических проявления СМ — расширение аорты и эктопия хрусталика. Диагноз СМ может быть поставлен по наличию одного из этих проявлений при выявлении не менее семи баллов по шкале СВСТ. Возросла также значимость результатов генетического обследования — доказанный дефект *FBN1* является одним из наиболее значимых факторов, позволяющих установить диагноз.

Как уже было сказано, в шкалу СВСТ включены признаки, наиболее специфичные для распознавания СМ — часть из них характеризует изменения со стороны внутренних органов, выявление которых невозможно без прове-

дения дополнительных исследований. Основная же часть признаков, входящих в шкалу СВСТ, характеризует ВКС. Однако в пересмотре ГК (2010) есть некоторые изменения со стороны отдельных признаков по сравнению с ГК (1996). Так, авторы ревизованных ГК (2010) в качестве наиболее специфичного признака называют АРД, присваивая ей три балла в том случае, если выявляются оба симптома — большого пальца и запястья, разное количество баллов присваивается килевидной и воронкообразной ДГК, для выявления СМ более специфичным оказывается первый вариант. В пересмотре ГК появилось также несколько признаков, отсутствовавших в ГК (1996) — вальгусная деформация стопы, лицевые дизморфии, в то время как арковидное небо из перечня костных признаков в ГК (2010) было исключено.

В то же время, алгоритм диагностики СМ, описанный в ГК (1996) и основанный на оценке вовлечения со стороны отдельных систем, оказался перспективным для выделения таких ДФ как МВ и МПФ. Согласно рекомендациям РКО (2013), для диагностики МВ и МПФ необходимо выявление признаков ВКС. О ВКС следует говорить при наличии не менее четырех КП ДЭГ при обязательном сочетании АРД и ДСМ. К другим КП, входящим в алгоритм ВКС относят: килевидную и воронкообразную ДГК, СДП, плоскостопие, вальгусную деформацию стопы, арковидное небо, лицевые дизморфии (нарушение прикуса, нарушения роста зубов и другие).

Таким образом, диагностика ДФ марфановидного континуума основана на выявлении ВКС. При этом о МВ можно говорить при наличии ВКС без признаков поражения сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также зрительного аппарата. Напротив, для диагностики МПФ необходимо, кроме признаков ВКС, выявление значимых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, в первую очередь — расширения аорты.

В алгоритм диагностики ВКС, как уже было сказано, положен принцип оценки вовлечения отдельных систем, заимствованный из ГК (1996). В то же время сам набор костных стигм ДЭГ, учитывающийся в выявлении ВКС, был скорректирован после выхода в свет ревизованных ГК (2010). При этом авторы рекомендаций РКО допускают использование более мягких пороговых значений для ДСМ.

ДСМ называют изменение длинниковых размеров скелета и согласно Гентской нозологии для выявления СМ необходимо выполне-

ние одновременно обоих коэффициентов долихостеномелии (КД) — отношение размаха рук к росту ($PP: P > 1,05$ и соотношение верхнего сегмента тела к нижнему ($B: H < 0,86$). В таком случае присваивается всего один балл СВСТ. Таким образом, ДСМ является сравнительно низко специфичным признаком для диагностики СМ.

Для диагностики ВКС согласно рекомендациям РКО оказывается достаточным выполнение хотя бы одного КД, при этом снижен и диагностический порог для каждого из них — $PP: P > 1,03$ и $B: H < 0,89$. Само собой разумеется, что использование различных пороговых значений ДСМ существенно влияет на частоту выявления этого признака [26].

Неоднозначна также оценка такого КП как АРД, включающего симптомы большого пальца и запястья. Согласно ГК (2010), при выявлении одновременно обоих симптомов АРД присваивается три балла системного вовлечения, при выявлении какого-либо одного из симптомов — один балл. Таким образом, АРД является одним из наиболее важных и специфичных признаков в шкале СВСТ. Между тем, в действующем алгоритме ВКС диагностическая мощность отдельных симптомов АРД не оценена [8].

Представляется также необоснованным удаление из числа КП, участвующих в алгоритме ВКС, такого признака как высокое арковидное небо. Это связано, по-видимому, с отсутствием общепринятых диагностических порогов этого признака — *за норму обычно принимают 8–16 мм*, однако есть основания считать, что такой подход к оценке высокого неба у лиц молодого возраста чреват гипердиагностикой [1].

В то же время, клиническое значение имеют не только КП, выявления которых достаточно для заключения о ВКС. Известно, что костные дизморфии часто сочетаются с кардиальными стигмами дизэмбриогенеза, оказывают влияние на формирование сердечных аритмий [4] и развитие склеро-дегенеративных поражений аорты [30].

Однако описанный выше подход, основанный на необходимости выделения ряда ДФ, признается до сих пор не всеми исследователями. Несмотря на то, что с момента первого упоминания о диспластических фенотипах прошло уже более 10 лет [5, 9], исследования, посвященные анализу клинической значимости ДФ, очень немногочисленны. Большинство же работ, вышедших за этот период, по-прежнему опирается на устаревшие подходы к диагностике ННСТ, в ряде случаев авторы вообще не

указывают методы диагностики ДСТ. В основном используется количественный подход без попыток разделить группу ДСТ на какие-либо ДФ.

В 2016 году были опубликованы Национальные рекомендации, разработанные группой экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) [21]. В них по-прежнему используется термин «дисплазии соединительной ткани». Согласно этим рекомендациям, следует выделять генетически обусловленные синдромные формы ДСТ (СМ, СЭД, несовершенный остеогенез, синдром Билса, синдром Стиклера и др.) и мультифакторные — недифференцированные ДСТ, которые имеют генетическую основу, но проявляются под воздействием многих факторов.

В рекомендациях РНМОТ предлагается выделение трех групп ДСТ: I группа относится к лицам моложе 35 лет, II и III используется для диагностики ДСТ у лиц старше 35 лет. Наравне с синдромными формами ДСТ, к I группе авторами отнесены и лица, имеющие лишь АТК и ДГК и/или деформацию позвоночника 1–2 степени даже при отсутствии изменений со стороны внутренних органов. Пациентам этой группы авторы рекомендаций предлагают изменение образа жизни, а при наличии синдромных форм ДСТ — медикаментозное и хирургическое лечение.

Следует отметить, что в алгоритме оценки ДСТ во всех трех группах обязательным является наличие АТК, из чего можно заключить, что у лиц с другим типом телосложения авторы рекомендаций РНМОТ (2016) диагностировать ДСТ не считают возможным. В ряде случаев (III группа ДСТ) только выявления АТК оказывается достаточно для предложений по изменению образа жизни и обучения пациента программам, в которые входят гимнастика

и изменение характера питания. При этом отмечается, что для лиц старше 35 лет наличие АТК может рассматриваться как вариант нормы. Кроме того, РНМОТ предлагают выделять 30 клинко-функциональных синдромов, охватывающих практически все разделы медицины — кардиологию, гематологию, акушерство и гинекологию, урологию, неврологию, косметические проблемы и т. д. вплоть до синдрома внезапной смерти.

Таким образом, вопросы диагностики и классификации ННСТ остаются одной из наиболее сложных и спорных проблем современной медицины. В настоящее время на территории России действуют рекомендации РКО и РНМОТ, содержащие противоречивую информацию. В то же время большинством исследователей используются количественные и балльные подходы. Это приводит к невозможности сопоставления результатов, получаемых в разных исследованиях.

Однако, несмотря на принципиальные различия названных подходов, следует отметить тот факт, что большинство признаков, входящих в эти алгоритмы, характеризует вовлечение в диспластический процесс костной ткани — деформации грудной клетки и позвоночника, симптомы АРД и коэффициенты ДСМ, плоскостопие, высокое небо и другие лицевые дизморфии. При этом в рекомендациях РКО в качестве высокоспецифичных признаков выделены АРД и ДСМ. Костные признаки ДЭГ входят в диагностический алгоритм синдрома Марфана и ряда диспластических фенотипов, таких как МВ и МПФ. Кроме уже названных ДФ, предлагается оценивать признаки ВКС у пациентов с ПМК [7]. Это представляется целесообразным в свете ГК (2010), где ПМК рассматривается как один из признаков СМ.

Исходя из вышесказанного, формируется совокупность состояний, общим для которых

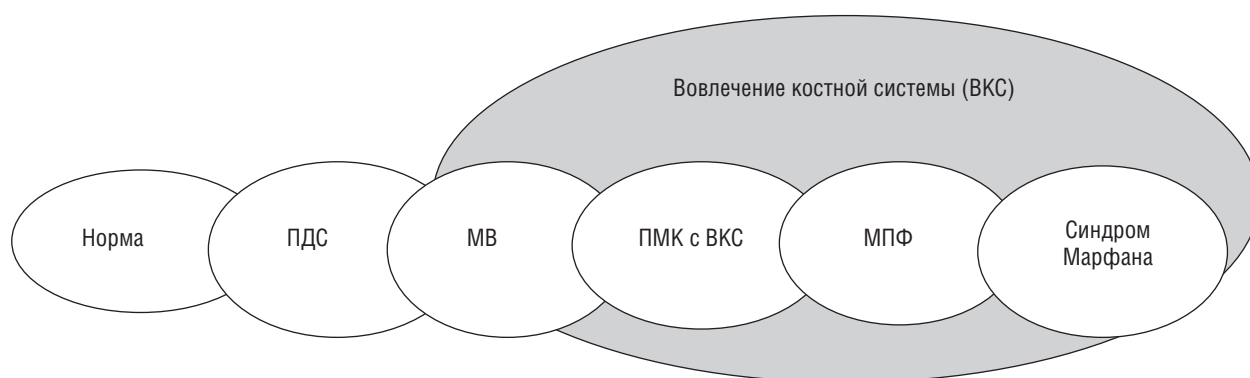


Рис. 1. Диспластические фенотипы марфаноидного континуума

является ВКС. Мы предлагаем рассматривать эти состояния в рамках некой диспластической протяженности — марфаноидного континуума, где с одной стороны располагается норма, а с другой — СМ (рис. 1). Признаки ВКС являются общими для этих ДФ. Также мы считаем важным оценивать наличие признаков ВКС у лиц с пролабированием створок митрального клапана (ПМК с ВКС). Ближе к СМ в рамках марфаноидного континуума расположен марфаноподобный фенотип (МПФ), который характеризуется признаками ВКС и вовлечением других систем — в первую очередь, со стороны ССС (расширение аорты, клинически значимые нарушения сердечного ритма, развитие кардиомиопатии) [29]. Кроме того, следует выделять группу лиц с повышенной диспластической стигматизацией (ПДС), о которой следует говорить при наличии большого числа низкоспецифичных КП ДЭГ при отсутствии вовлечения других систем организма.

Таким образом, на основании фенотипического обследования может быть выделена группа лиц, имеющая признаки ВКС. Дальнейшая идентификация ДФ, характеризующихся признаками ВКС, требует выявления определенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы — выбухание створок митрального клапана (ПМК с ВКС) или пограничного расширения аорты (МПФ).

Прогностическое значение этих ДФ показано весьма убедительно. Установлено, что даже в молодом возрасте у таких пациентов чаще выявляются сердечные аритмии [25] и проявления вегетативной дисфункции [22, 23], нередко у них обнаруживаются признаки кардиомиопатии, проявляющиеся снижением циркулярной систолической деформации ЛЖ [14, 29] на фоне относительно большей его толщины [27]. Оценен вклад ВКС в развитие остеопении у молодых мужчин с недостаточностью питания [28]. Есть данные, что признаки ВКС могут рассматриваться как самостоятельный предиктор фибрилляции предсердий и склеро-дегенеративных поражений аорты у лиц старших возрастных групп [4, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к диагностике и классификации ННСТ в нашей стране остаются несогласованными. Применение количественного и балльного подходов к выявлению так называемой ДСТ, не позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты. Алгоритм, из-

ложенный в рекомендациях PHMOT (2016), учитывающий наличие только одного признака (деформации грудной клетки и/или позвоночника) у лиц с астеническим типом конституции не только приводит к существенной гипердиагностике ДСТ, но и не позволяет оценить вклад других дизморфий в морфофункциональные характеристики сердечно-сосудистой системы. Выявление ДФ, характеризующихся признаками вовлечения костной системы, позволяет стратифицировать риск расширения аорты, развития значимых нарушений сердечного ритма, выраженности вегетативной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Е.Л. Алгоритм диагностики синдрома соединительнотканной дисплазии сердца и ассоциированная с ним патология эзофагогастроудоденальной зоны: Дис... уч. ст. канд. мед. наук. СПб., 2003: 170.
2. Блиникова О.Е., Румянцев В.А. Нагруженность «неспецифическими признаками» больных с синдромом Элерса-Данлоса и синдромом Марфана. Альманах «Исцеление». 2001; 5: 153–154.
3. Горбунова В.Н., Кадурина Т.И. Молекулярно-генетические основы и общая характеристика наследственных нарушений соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. М.-Тверь-СПб.: ООО РГ «ПРЕ100»; 2010: 22–32.
4. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца: Дисс... уч. ст. канд. мед. наук. СПб.; 2009: 146.
5. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. СПб.; 2007: 80.
6. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. [и др.] Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013; 102: 38–44.
7. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика первичного пролапса митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2014; 113 (9): 54–60.
8. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 8 (4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18.
9. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В. [и др.] Возрастные аспекты проблемы диагностики наслед-

- ственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (2S-2): 63–68.
10. Иванова И.И., Макарова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Иванова А.А. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей. Экология человека. 2016; 3: 24–29.
11. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб. ЭЛБИ. 2009: 714.
12. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник ивановской медицинской академии. 2014; 19 (3): 5–11.
13. Лунева Е.Б., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Пересмотр Гентских критериев диагностики синдрома Марфана (перевод). Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011; 1:1–6.
14. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л. [и др.] Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101.
15. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. [и др.] Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2011; 3 (4): 134–141.
16. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Реева С.В. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. Российский семейный врач. 2011; 15 (2): 4–8.
17. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. [и др.] Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (1): 26–31.
18. Малев Э.Г., Пшепий А.Р., Васина Л.В. [и др.] Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2013; 2: 12–17.
19. Наследственные нарушения соединительной ткани. Рекомендации Российского кардиологического общества. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6S5): 1–24.
20. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рекомендации (первый пересмотр) Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2013; 99 (IS1): 1–32.
21. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (1): 2–76.
22. Реева С.В., Малев Э.Г., Панкова И.А. [и др.] Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью. Российский кардиологический журнал. 2013; 99: 23–27. DOI: 10.15829/1560–4071–2013–1–23–27
23. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В. [и др.] Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2015; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560–4071–2015–07–84–88
24. Смольнова Т.Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани. Клиническая медицина. 2013;10: 43–48.
25. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста. Дис... уч. ст. канд. мед. наук. СПб.; 2011: 169.
26. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю. [и др.] Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Трансляционная медицина. 2013; 21: 62–69.
27. 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.
28. 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; 8 (6): 42–49. DOI: 10.17816/PED8642–49.
29. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью Кардиология. 2018; 58 (S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio. 2435.
30. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана сердца. Автор. дис... уч. ст. канд. мед. наук. СПб.; 2010: 21.
31. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Изд. Омской государственной мед. Академии. 1994: 217.
32. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А., Глозов А.В. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Симпозиум «Врожденные дисплазии соединительной ткани». Тезисы. Омск. 1990: 3–5.
33. Alliston T. TGF- regulation of osteoblast differentiation and bone matrix properties. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2006; 6 (4): 349–350.
34. Annes J.P., Munger J.S., Rifkin D.B. Making sense of latent TGF-beta activation. J Cell Sci. 2003; 116 (2): 217–24.

35. Beighton P., De Paepe A., Danks D. [et al.] International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue (Berlin, 1986). *Am. J. of Medical Gen.* 1988; 29: 581–594.
36. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. [et al.] Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics.* 1998; 77 (1): 31–37.
37. Begbie M.E., Wallace G.M., Shovlin C.L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad M-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J.* 2003; 79 (927): 18–24.
38. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001; 7 (3): 178–94.
39. Centrella M., McCarthy T. L., Canalis E. Transforming growth factor β is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 2869–2874.
40. De Paepe A., Devereux R. B., Deitz H. C. [et al.] Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 1996; 62: 417–426.
41. Garcia-Alvarez J., Ramirez R., Checa M. [et al.] Tissue inhibitor of metalloproteinase — 3 is up — regulated by transforming growth factor — β 1 in vitro and expressed in fibroblastic foci in vivo in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res.* 2006; 32: 201–214.
42. Grainger, D. J., Mosedale D.E., Metcalfe J.C., Weissberg P.L., Kemp P.R. Active and acid-activatable TGF- β in human sera, platelets and plasma. *Clin Chim Acta.* 1995; 235 (1): 11–31.
43. Li B., Khanna A., Sharma V. [et al.] TGF — β 1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure. *Hypertension.* 1999; 33 (2): 271–275.
44. Loeys B. L., Chen J., Neptune E. R. [et al.] A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005; 37 (2): 275–81.
45. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. [et al.] The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010; 47 (7): 476–785.
46. Malev E., Reeva S. V., Timofeev E. V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiology in the Young.* 2014; 24 (4): 694–701.
47. Malev E. G., Reeva S. V., Pshepy A. R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal.* 2016; 37 (1): 749–750.
48. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology.* 2006; 45: 502–507.
49. Malfait F., Francomano C., Byers P. [et al.] The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet.* 2017; 175 (1): 8–26.
50. Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T. [et al.] Heterozygous TGF- β R2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36 (8): 855–60.
51. Pannu H., Fadulu V.T., Chang J. [et al.] Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation.* 2005; 112 (4): 513–20.
52. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8 (1): 21–43.
53. Yamada Y., Miyauchi A., Goto J. [et al.] Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res.* 1998; 13 (10): 1569–76.

REFERENCE

1. Belyaeva E.L. Algoritm diagnostiki sindroma soedinitel'notkannoj displazii serdca i associirovannaya s nim patologiya ehzofagogastrodudenal'noj zony [Diagnosis algorithm of heart connective tissue dysplasia syndrome and associated with him pathology esophagogastrodudenal]: [Disertation] SPb.; 2003: 170. (in Russian).
2. Blinnikova O.E., Rumyantseva V.A. Nagruzhenost' «nespecificeskimi priznakami» bol'nyh s sindromom Ehlersa-Danlosa i sindromom Marfana [Response “non-specific signs” of patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome]. *Al'manah «Isceleenie».* 2001; 5: 153–154. (in Russian).
3. Gorbunova V.N., Kadurina T.I. Molekulyarno-geneticheskie osnovy i obshchaya harakteristika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani [Molecular and genetic bases and general characteristics of hereditary connective tissue violations]. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizheniya i perspektivy: Rossijskij sbornik nauchnyh trudov s mezhdunarodnym uchastiem. M.-Tver' — SPb.: OOO RG «PRE100»; 2010: 22–32. (in Russian).*
4. Davtyan K. U. Displasticheskie sindromy i fenotypy kak vozmozhnyj prediktor razvitiya fibrillyacii predserdij u bol'nyh s ishemicheskoj boleznyu serdca [Dysplastic syndromes and phenotypes as a possible Predictor of the development of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease]: [Disertation] SPb.; 2009: 146. (in Russian).
5. Zemcovskij E. V. Displasticheskie fenotypy. Displasticheskoe serdce. Analiticheskij obzor [Dysplastic phenotypes. Displastic heart. Analytical review]. SPb.; 2007: 80. (in Russian).
6. Zemcovskij E. V., Malev E. G., Reeva S. V. [i dr.] Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy [Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2013; 102: 38–44. (in Russian).
7. Zemcovskij E. V., Malev E. G., Reeva S. V. Sistemnoe vovlechenie soedinitel'noj tkani i vovlechenie soe-

- dinitel'noj tkani serdca kak vazhnaya karakteristika pervichnogo prolapsa mitral'nogo klapana [Systemic involvement of connective tissue and the heart as important characteristics of primary mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014; 113 (9): 54–60. (in Russian).
8. Zemcovskij E. V., Timofeev E. V., Malev E. G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. kakaya iz dvuh deystvuyushchih nacional'nyh rekomendacij predpochtitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?]. Pediatr. 2017; 8 (4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18. (in Russian).
 9. Zemcovskij E. V., Parfenova N. N., Reeva S. V. [i dr.] Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennyh narushenij struktury i funkcii soedinitel'noj tkani [Age-specific aspects of the problem of diagnostics of hereditary structure and functions of the connective tissue] Arterial'naya gipertenziya. 2008; 14 (2S-2): 63–68. (in Russian).
 10. Ivanova I. I., Makarova I. I., Gnusaev S. F., Koval' N. Y., Ivanova A. A. Sravnitel'naya karakteristika metodov diagnostiki displazii soedinitel'noj tkani u detej [Comparison of diagnostic methods for connective tissue Dysplasia in children]. Ekologiya cheloveka. 2016; 3: 24–29. (in Russian).
 11. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziya soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlya vrachej [Connective tissue dysplasia. Guide for physicians]. SPb. EHLBI. 2009: 714. (in Russian).
 12. Kadurina T. I., Abbakumova L. N. Displaziya soedinitel'noj tkani: put' k diagnozu [Connective tissue Dysplasia: the path to diagnosis]. Vestnik ivanovskoj medicinskoj akademii. 2014; 19 (3): 5–11. (in Russian).
 13. Luneva E. B., Korshunova A. L., Zemcovskij E. V. Peresmotr Gentskih kriteriev diagnostiki sindroma Marfana (perevod) [Revision of the diagnostic criteria for Marfan syndrome (translation)]. Byulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i ehndokrinologii im. V. A. Almazova. 2011; 1: 1–6. (in Russian).
 14. Luneva E. B., Malev E. G., Korshunova A. L. [i dr.] Proyavleniya kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfana i marfanoidnoj vnesnost'yu [Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus]. Pediatr. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101. (in Russian).
 15. Malev E. G., Reeva S. V., Timofeev E. V. [i dr.] Analiz deformacii miokarda levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2011; 3 (4): 134–141. (in Russian).
 16. Malev E. G., Zemcovskij E. V., Timofeev E. V., Reeva S. V. Algoritm diagnostiki i taktika vedeniya pacientov s prolapsom mitral'nogo klapana [An algorithm of diagnosis and management of patients with prolapse of the mitral valve]. Rossijskij semejnyj vrach. 2011; 15 (2): 4–8. (in Russian).
 17. Malev E. G., Reeva S. V., Timofeev E. V. [i dr.] Sistolicheskaya i diastolicheskaya funkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Systolic and diastolic function of left ventricle in mitral valve prolapse]. ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2012; 13 (1): 26–31. (in Russian).
 18. Malev E. G., Pshepij A. R., Vasina L. V. [i dr.] Remodelirovanie miokarda i diastolicheskaya disfunkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 2: 12–17. (in Russian).
 19. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rekomendacii Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva [Hereditary connective tissue disorders. Recommendations of the Russian society of cardiology]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009; 8 (6S5): 1–24. (in Russian).
 20. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendacii (pervyy peresmotr) Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva [Hereditary connective tissue disorders. Recommendations of the Russian society of cardiology. First revision]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99 (1S1): 1–32. (in Russian).
 21. Nacional'nye rekomendacii Rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitacii pacientov s displaziyami soedinitel'noj tkani. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 11 (1): 2–76. (in Russian).
 22. Reeva S. V., Malev E. G., Pankova I. A. [i dr.] Vegetativnaya disfunkciya u lic molodogo vozrasta s prolapsom mitral'nogo klapana i marfanoidnoj vnesnost'yu [Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99: 23–27. (in Russian).
 23. Reeva S. V., Malev E. G., Timofeev E. V. [i dr.] Vegetativnaya disfunkciya i narusheniya repolyarizacii na EHKG pokoya i nagruzki u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vnesnost'yu i prolapsom mitral'nogo klapana [Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560–4071–2015–07–84–88. (in Russian).
 24. Smol'nova, T. Y. Osobennosti gemodinamiki i ee svyaz' s nekotorymi klinicheskimi proyavleniyami u zhenshchin pri displazii soedinitel'noj tkani [Hemodynamic features and its relationship with some clinical symptoms in women with connective tissue dysplasia]. Klinicheskaya medicina. 2013; 10: 43–48. (in Russian).
 25. Timofeev E. V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami

- serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta [The prevalence of Dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the cardiac rhythm in young age] [Disertation]. SPb.; 2011: 169. (in Russian).
26. Timofeev E. V., Zaripov B. I., Lobanov M. Y. [i dr.] Dolichostenomeliya kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus] *Translyacionnaya medicina*. 2013; 21: 62–69. (in Russian).
 27. Timofeev E. V., Zaripov B. I., Malev E. G., Zemcovskij E. V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti i morfofunkcional'nye osobennosti serdca pri ehtom displasticheskom fenotipe [A marfanoid habitus dyagnostics' algorithm and morfofunctional heart singularities relevant to this dysplastic phenotype]. *Pediatr*. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31. (in Russian).
 28. Timofeev E. V., Belousova T. I., Vyutrih E. V. [i dr.] Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani i laboratornye markery kostnogo metabolizma u molodyh muzhchin s marfanoidnoj vneshnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. *Pediatr*. 2017; 8 (6): 42–49. (in Russian).
 29. Timofeev E. V., Malev E. G., Zemcovskij E. V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S4): 29–36. (in Russian).
 30. Hasanova S. I. Rol' soedinitel'notkannoj displazii v formirovanii sklero-degenerativnyh porazhenij aortal'nogo klapana serdca [The role of connective tissue dysplasia in shaping sclerodegenerative aortic heart valve lesions]. Avtor. dis... uch. st. kand. med. nauk. SPb.; 2010: 21. (in Russian).
 31. Yakovlev V. M., Nechaeva G. I. Kardio-respiratornye sindromy pri displazii soedinitel'noj tkani [Cardio-respiratory syndromes with connective tissue dysplasia]. *Izd. Omskoj gosudarstvennoj med. Akademii*. 1994: 217. (in Russian).
 32. Yakovlev V. M., Nechaeva G. I., Viktorova I. A., Glotov A. V. Terminologiya, opredelennaya s pozicij kliniki, klassifikaciya vrozhdennoj displazii soedinitel'noj tkani [Terminology defined by the positions of the clinic classification of congenital connective tissue dysplasia]. *Simposium «Vrozhdennye displazii soedinitel'noj tkani»*. Tezisy. Omsk. 1990: 3–5. (in Russian).
 33. Alliston T. TGF- regulation of osteoblast differentiation and bone matrix properties. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006; 6 (4): 349–350.
 34. Annes J. P., Munger J. S., Rifkin D. B. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci*. 2003; 116 (2): 217–24.
 35. Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue (Berlin, 1986). *Am. J. of Medical Gen.* 1988; 29: 581–594.
 36. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. [et al.] Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics*. 1998; 77 (1): 31–37.
 37. Begbie M. E., Wallace G. M., Shovlin C. L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad M-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J*. 2003; 79 (927): 18–24.
 38. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001; 7 (3): 178–94.
 39. Centrella M., McCarthy T. L., Canalis E. Transforming growth factor β is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 2869–2874.
 40. De Paepe A., Devereux R. B., Deitz H. C. [et al.] Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1996; 62: 417–426.
 41. Garcia-Alvarez J., Ramirez R., Checa M. [et al.] Tissue inhibitor of metalloproteinase — 3 is up — regulated by transforming growth factor — β 1 in vitro and expressed in fibroblastic foci in vivo in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res*. 2006; 32: 201–214.
 42. Grainger D. J., Mosedale D. E., Metcalfe J. C., Weissberg P. L., Kemp P. R. Active and acid-activatable TGF- β in human sera, platelets and plasma. *Clin Chim Acta*. 1995; 235 (1): 11–31.
 43. Li B., Khanna A., Sharma V. [et al.] TGF — β 1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure. *Hypertension*. 1999; 33 (2): 271–275.
 44. Loeys B. L., Chen J., Neptune E. R. [et al.] A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005; 37 (2): 275–81.
 45. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. [et al.] The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47 (7): 476–785.
 46. Malev E., Reeva S. V., Timofeev E. V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiology in the Young*. 2014; 24 (4): 694–701.
 47. Malev E. G., Reeva S. V., Pshepy A. R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal*. 2016; 37 (1): 749–750.
 48. Malfait F., Hakim A. J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology*. 2006; 45: 502–507.
 49. Malfait F., Francomano C., Byers P. [et al.] The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet*. 2017; 175 (1): 8–26.
 50. Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T. [et al.] Heterozygous TGF- β -R2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2004; 36 (8): 855–60.
 51. Pannu H., Fadulu V. T., Chang J. [et al.] Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause

- familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. 2005; 112 (4): 513–20.
52. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997; 8 (1): 21–43.
53. Yamada Y., Miyauchi A., Goto J. [et al.] Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res*. 1998; 13 (10): 1569–76.