ORIGINAL PAPERS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-018.2

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ (ДИСПЛАЗИИ) СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ

© Эдуард Вениаминович Земцовский[1], Евгений Владимирович Тимофеев[1], Елена Валентиновна Вютрих[1], Эдуард Геннадьевич Малев[2], Светлана Вениаминовна Реева[1], Екатерина Борисовна Лунева[2], Нина Николаевна Парфенова[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
[2] Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им В. А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, Аккуратова ул., 2

Контактная информация: Эдуард Вениаминович Земцовский — доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: zemtsovsky@mail.ru

РЕЗЮМЕ: В обзоре представлены литературные и собственные данные о современном состоянии знаний о наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани и возможностях своевременной диагностики её наиболее распространенных форм — пролапсе митрального клапана и аневризмах аорты. Приведена собственная классификация группы отклонений, связанных с нарушениями соединительной ткани, выделен наиболее распространенный наследственный синдром — первичный пролапс митрального клапана и ряд диспластических фенотипов, среди которых наиболее распространенным и изученным является марфаноидная внешность. Подробно рассмотрен алгоритм диагностики расширения аорты и названы основные наследственные синдромы, помимо синдрома Марфана, о существовании которых необходимо помнить в случае выявления расширения аорты. Показано, что при выявлении первичного пролапса митрального клапана необходимо выделять случаи так называемого классического пролапса, сопровождающегося утолщением створок митрального клапана, связанным с их миксоматозом, увеличением риска развития тромбо-эмболических осложнений и наличием фибро-эластиновой недостаточности, ведущей к истончению и отрыву хорд. Проведен анализ причин гипердиагностики первичного пролапса митрального клапана, рассмотрены алгоритмы диагностики основных диспластических фенотипов, среди которых особое место занимает марфаноидная внешность. Приводятся алгоритмы диагностики различных диспластических фенотипов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани; пролапс митрального клапана; аневризма аорты; марфаноидная внешность.

INHERITED CONNECTIVE TISSUE DISORDERS. PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION

© Eduard V. Zemtsovsky[1], Eugene V. Timofeev[1], Elena V. Vutric[1], Eduard G. Malev[2], Svetlana V. Reeva[2], Ekaterina B. Luneva[2], Nina N. Parfenova[1]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.
[2] Federal North-West Medical Research Centre. 197341, Saint-Petersburg, Russia, Akkuratova st., 2.

Contact Information: Eduard V. Zemtsovsky — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head Department of Propaedeutics internal medicine with a course of therapeutic care for patients. E-mail: zemtsovsky@mail. ru

ABSTRACT: In the review the literature and own data about the current state of knowledge about hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue and the possibilities for timely diagnosis of its most common forms-prolapsed mitral valve and aortic aneurysms. See the Group's own classification of deviations related to connective tissue disorders is the most common hereditary syndrome-primary mitral valve and some dysplastic phenotypes, among which the most common and studied is the marfanoid habitus. Detailed diagnostic algorithm expansion of the aorta and named for the main hereditary syndromes, Marfan syndrome, in addition to the existence of which it is necessary to remember in case of expansion of the aorta. It is shown that in identifying the primary mitral valve prolapse cases should be allocated to the so-called classical prolapse, with thickening of the mitral valve cusps of myxomatosis and the increased risk of trombo-embolic complications and availability of fibro-elastin deficiency, leading to thinning and separation of chords. The analysis of reasons for overdiagnosis of primary mitral valve prolapse, diagnostic algorithms are considered major Dysplastic phenotypes, among which a special place occupies a marfanoid habitus. Algorithms of diagnosing various dysplastic phenotypes.

KEY WORDS: inherited disorders (dysplasia) of connective tissue; mitral valve prolapse; aortic aneurysm; marfanoid habitus.

Необходимо признать, что большой интерес к проблеме диагностики и лечения наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) возник в России после публикаций В. М. Яковлева (1994) и его сотрудников, которые стали активно изучать «неполные» по своим клиническим проявлениям синдромы, связанные с развитием ННСТ. В. М. Яковлев назвал все ННСТ дисплазиями соединительной ткани (ДСТ), разделив их на дифференцированные (классифицируемые по международной терминологии) и недифференцированные (неклассифицируемые). Далее мы будем пользоваться для обозначения различных ННСТ международными терминами. Алгоритм диагностики неклассифицируемых ННСТ (ДСТ) изначально не был сформулирован, что привело к использованию весьма упрощенных подходов к распознаванию ДСТ, которые стали выявляться у 85% лиц молодого возраста.

Известно, что в группу классифицируемых ННСТ включены генерализованные заболевания, обусловленные дефектом генов, кодирующих один из составных элементов соединительной ткани. Развитие таких заболеваний как несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данло (СЭД), cutis laxa (синдром вялой кожи), pseudoxanthoma elasticum (эластическая псевдоксантома), синдром Марфана и других фибриллинопатий (синдромы Льюиса–Дитца, Шпринцена–Голдберга, Вейля–Маркезани, семейной аневризмы грудной аорты, врожденной контрактурной арахнодактилии), гомоцистинурии, буллезного эпидермолиза, болезни Менкеса и многих других [2] обусловлено мутациями генов, кодирующих различные типы коллагена, фибриллина, некоторых ферментов, транспортных и регуляторных белков. При большинстве ННСТ наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы различной степени выраженности, вызванное изменениями экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в эндокардиальном слое, в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами, клапанах сердца, аорте и легочной артерии.

Наиболее актуальной, в силу высокой распространенности, тяжести последствий и необходимости кардиохирургического вмешательства, является корректная диагностика синдромов, приводящих к формированию аневризмы аорты (АА) и пролапса митрального клапана (ПМК).

Среди генетически детерминированных форм АА только 5% составляют синдромные формы. Особенностью этих заболеваний является характерная клиническая картина и известные генетические дефекты. Наиболее распространенным и изученным из них является **синдром Марфана** (СМ). Его диагностика основана на Гентских критериях характеризующихся клинической ориентированностью [18]. Вместо множества признаков, встречающихся при синдроме Марфана, выделено два, обладающих наибольшей специфичностью — АА и эктопия (подвывих) хрусталика. Все остальные наиболее значимые признаки сведены в таблицу, анализ которой позволяет оценить выраженность системного вовлечения соединитель-

ной ткани (СВСТ). Определение мутации в гене *FBN1* для диагностики СМ не обязательно, но если оно всё же выполнено, диагностический вес заключения о СМ становится более существенным.

При определении размеров восходящего отдела аорты следует рассчитывать Z-критерий, позволяющий учесть возраст и площадь поверхности тела пациента. Z-критерий представляет собой разность между истинным и должным диаметрами корня аорты, деленную на поправочный коэффициент, величина которого зависит от возраста пациента. Для определения поправочного коэффициента следует пользоваться одним из калькуляторов доступных on-line, например, с сайта общества больных с синдромом Марфана (http://www. marfan. org/dx/zscore).

Критерии диагностики СМ полностью изложены в первом пересмотре Российских национальных рекомендаций по ННСТ [10], а также в авторизованном переводе пересмотра Гентских критериев диагностики синдрома Марфана [4].

Среди заболеваний, требующих проведения дифференциального диагноза с СМ, особого внимания заслуживает синдром Луиса-Дитца, характеризующийся триадой признаков: гипертелоризм, расщепление увулы/твёрдого нёба и/или извитость артерий с восходящей аневризмой/расслоением аорты. В основе синдрома лежат гетерозиготные мутации в генах *TGFβR1* или *TGFβR2,* кодирующих рецепторы 1 или 2 типов трансформирующего фактора роста-β. По сравнению с СМ, синдром Луиса-Дитца характеризуется более агрессивным течением, расслоение аорты наблюдается в более молодом возрасте и/или при меньших (до 40 мм) её размерах.

Несиндромные или семейные формы составляют большинство всех случаев генетически детерминированных форм АА. При семейной аневризме грудного отдела аорты отсутствуют характерные клинические проявления, но прослеживается четкий семейный анамнез, и выявляются мутации в генах *ACTA2* (встречается в 14% случаев), *TGFβR2* (в 4–9% случаев). Мутации в других известных заинтересованных генах (*MYH11, TGFβR1, MYLK, SMAD3*) встречаются не чаще 1–2%. Лишь около 20% случаев семейной аневризмы грудного отдела аорты приходится на мутации в известных генах, что делает чрезвычайно актуальным их дальнейшее изучение.

Изменения эндоцеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в миокарде при ННСТ также могут сопровождаться нарушениями его сократимости и релаксации, приводя к снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и ухудшению показателей раннего диастолического наполнения. Подобные изменения были описаны для СМ [5], однако имеются указания на наличие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и у пациентов с пролапсом митрального клапана [6, 7, 9], и марфаноидной внешностью [5].

Пролапс митрального клапана (ПМК) — наследственное нарушение соединительной ткани с аутосомно-доминантным (*DCHS1*) или связанным с Х-хромосомой (*FLNA*) типом наследования. Нарушение строения ЭЦМ при ПМК приводит к целому спектру патоморфологических изменений митрального клапана, который варьирует от простого отрыва хорды, приводящего к пролапсу изолированного сегмента задней створки митрального клапана, сохраняющего в остальном нормальную форму (фиброэластиновая недостаточность), до пролапса с вовлечением обеих створок при избыточности тканей клапана и расширении кольца (миксоматозный ПМК или болезнь Барлоу) [8].

ПМК относится к числу наиболее распространенных ННСТ. Распространенность ПМК в общей популяции согласно *Framingham Heart Study* составляет 2,4% и не зависит от пола и возраста [17]. Встречаемость ПМК в РФ, по данным регистра СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, составляет 1,3% [8]. Основным методом диагностики пролапса митрального клапана в настоящее время является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК — при толщине створок в диастолу более 5 мм, что отражает наличие миксоматозной дегенерации створок, и неклассический ПМК — при толщине менее 5 мм. Эти измерения чрезвычайно важны, поскольку стратификация риска пациентов с ПМК основана на толщине створок митрального клапана. Именно пациенты с выраженным миксоматозом створок МК имеют худшую систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, что может быть обусловлено поражением интрамиокардиального ЭЦМ.

Существенные изменения произошли и в понимании молекулярных механизмов формирования и прогрессирования ПМК. Основное регулирующее влияние на строение ЭЦМ створок митрального клапана оказывает трансфор-

мирующий фактор роста бета (TGF-β), который, являясь профибротическим цитокином, приводит к повышению экспрессии составляющих ЭЦМ кардиальных фибробластов и их деградации, через регулирование экспрессии матричных металлопротеиназ. Было показано, что у пациентов с миксоматозным ПМК, подвергшимся пластике МК, имеет место гиперпродукция ЭЦМ под влиянием экзогенного TGF-β, опосредованная $Smad^{2}/_{3}$ и p38 MAPK (компоненты классического и альтернативного TGF-β сигнальных путей). Также показано, что увеличение объема ЭЦМ в створках МК положительно коррелирует с повышением экспрессии TGF-β, а уровень TGF-β коррелирует с толщиной створки, что подтверждает роль этого цитокина в прогрессировании миксоматоза [19].

Помимо наследственных синдромов нами было предложено выделять ряд диспластических фенотипов (ДФ), объединенных на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующихся более доброкачественным течением [10]:

1. MASS — подобный фенотип
2. Марфаноидная внешность
3. Элерсоподобный фенотип
4. Доброкачественная гипермобильность суставов
5. Неклассифицируемый фенотип.

MASS-подобный фенотип (синоним: марфаноподобный фенотип) характеризует пациентов, которые имеют пограничное расширение корня аорты (Z около 1,9–2,0) в сочетании с миопией и/или пролапсом митрального клапана и наличием признаков СВСТ менее 5 баллов (при MASS-фенотипе — 5 баллов и более).

МАРФАНОИДНАЯ ВНЕШНОСТЬ

О марфаноидной внешности (МВ) следует говорить при наличии признаков вовлечения костной системы и отсутствии клинически значимых признаков вовлечения органа зрения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Костная система считается вовлеченной, если выявлены 4 малых костных признака у лиц с астеническим типом телосложения [3].

В диагностике МВ, как и при распознавании иных диспластических фенотипов, используются более мягкие критерии изменения костной системы, чем те, которые включены в Гентские критерии для оценки СВСТ, при диагностике СМ — используются пограничные значения коэффициентов долихостеномелии (РР: Р>1,03 и В: Н <0,89), только два (а не три) из пяти лицевых дизморфий, небольшие деформации грудной клетки, легкое плоскостопие и сколиоз [14, 15]. В настоящее время получены свидетельства клинической значимости МВ как диспластического фенотипа. Установлено, что даже в молодом возрасте у таких пациентов чаще выявляются сердечные аритмии [13] и проявления вегетативной дисфункции [11, 12]. Есть данные, что признаки МВ могут рассматриваться как самостоятельный предиктор фибрилляции предсердий и склеродегенеративных поражений аорты у лиц старших возрастных групп [1, 16].

Элерсоподобный фенотип включает широкий диапазон состояний от «неполного» синдрома Элерса–Данло до весьма легких и клинически менее значимых состояний, диагностируемых при наличии признаков вовлечения кожи, мышц, суставов, а также сосудов. Главное условие отнесения пациента к элерсоподобному фенотипу — наличие не менее двух малых признаков вовлечения кожи.

Доброкачественная гипермобильность суставов диагностируется лишь на основе признаков повышенной мобильности суставов и может включать в себя как случаи повышенной мобильности, достигнутой регулярными физическими тренировками, так и гипермобильности суставов, в основе которой лежат мутации гена тенасцина-Х и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков ЭЦМ.

НЕКЛАССИФИЦИРУЕМЫЙ ФЕНОТИП

К ***неклассифицируемому фенотипу*** следует относить «неспецифические нарушения соединительной ткани». Согласно пересмотренным Гентским критериям, к этой категории относятся случаи выявления 5 и более баллов СВСТ у лиц моложе 20 лет без расширения аорты и признаков ПМК [17].

Наиболее распространенным ДФ является МВ — около 15%, и в два раза чаще выявляется среди лиц мужского пола. Другие ДФ выявляются существенно реже — элерсоподобный фенотип выявляется всего в 2% случаев, доброкачественная гипермобильность суставов и неклассифицируемый фенотипы по 1% случаев [13].

Суммируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что существует необходимость четкого разделения всей группы НВСТ на наследственные синдромы и диспластические фенотипы. Наиболее распространенным наследственным синдромом является первичный

пролапс митрального клапана, а наиболее распространенным и клинически значимым диспластическим фенотипом, — МВ. Дальнейшие клинические и молекулярно-генетические исследования МВ и ННСТ, сопровождающихся марфаноподобным фенотипом, позволят существенно расширить наши представления об этой наследственно детерминированной патологии и найти ключи к профилактике целого ряда ассоциированных с ней заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца. Автореф. дис… канд. мед. наук. СПб.; 2009.
2. 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.
3. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; Т. 8. (4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18.
4. 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.
5. 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
6. 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.
7. 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.
8. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. Российский кардиологический журнал. 2010; №1 (81): 35–41.
9. 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.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 99 (приложение 1): 1–32.
11. 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.
12. 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.
13. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста. Автореф. дис… канд. мед. наук. СПб.; 2011.
14. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю. и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Трансляционная медицина. 2013; 21: 62–69.
15. 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.
16. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана сердца. Автореф. дис… канд. мед. наук. СПб.; 2010.
17. Freed L.A. Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J.Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1298–1304.
18. 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): 476–85.
19. 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.

REVERENCE

1. Davtjan K.U. Displasticheskie sindromy i fenotipy kak vozmozhnyj prediktor razvitija fibrilljacii predserdij u bol'nyh s ishemicheskoj bolezn'ju serdca. [Dysplastic syndromes and phenotypes as a possible predictor of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease]. PhD thesis. SPb.; 2009. (in Russian).
2. Zemtovsky Y.V., Malev Y.G., Reeva S.V. et al. Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy. [Diagnosis of hereditary disorders of connective tissue. Results and prospects]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; (102): 38–44. (in Russian).

3. Zemtsovsky E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennye narushenija (displazii) soedinitel'noj tkani. kakaja iz dvuh dejstvujushhih 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. (in Russian). DOI: 10.17816/PED846–18.
4. Luneva E.B., Korshunova A.L., Zemtsovsky E.V. Peresmotr Gentskih kriteriev diagnostiki sindroma Marfana (perevod). [The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome (Translated)]. Transljacionnaja medicina. 2011; (1): 1. (in Russian).
5. Luneva EB, Malev YG, Korshunova AL, et al. Projavlenija kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfana i marfanoidnoj vneshnost'ju. [Manifestations of a cardiomyopathy at patients with Marfan's syndrome and marfanoid habitus]. Pediatr. 2016; 4 (7): 96–101. (I in Russian). DOI: 10.17816/PED7496–101.
6. Malev E.G., Pshepyi A.P., Vasina L.V. Remodelirovanie miokarda i diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana. [Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 100 (Suppl. 2): 12–17. (in Russian).
7. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. Sistolicheskaja i diastolicheskaja funkcija levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana. [Systolic and dyastilic function of left ventricular in mitral valve prolapse]. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. 2012; 13 (Suppl. 1): 26–31. (in Russian).
8. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. Sovremennye podhody k diagnostike i ocenke rasprostranennosti prolapsa mitral'nogo klapana u lic molodogo vozrasta. [Modern methods of mitral valve prolapse diagnostics and prevalence assessment in young people]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2010; 81 (Suppl. 1): 35–41. (in Russian).
9. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. 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 (Suppl. 2): 134–141. (in Russian).
10. Nasledstvennye narushenija soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossijskie rekomendacii (pervyj peresmotr). [Official Russian guidelines for inherited connective tissue diseases]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99 (Suppl. 1): 1–32. (in Russian).
11. Reeva S.V., Malev Y.G., Pankova I.A., et al. Vegetativnaja disfunkcija u lic molodogo vozrasta s prolapsom mitral'nogo klapana i marfanoidnoj vneshnost'ju. [Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; (99): 23–27. (in Russian).
12. Reeva S.V., Malev Y.G., Timofeev E.V., et al. Vegetativnaja disfunkcija i narushenija repoljarizacii na JeKG pokoja i nagruzki u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'ju 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. (in Russian). DOI: 10.15829/1560–4071–2015–07–84–88.
13. Timofeev E.V. Rasprostranennost' displasticheskih sindromov i fenotipov i ih vzaimosvjaz' s osobennostjami serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta. [Prevalence of the displastic syndromes and phenotypes and their interrelation with features of a warm rhythm at persons of young age]. PhD thesis. SPb.; 2011. (in Russian).
14. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Lobanov M.Y., et al. Dolihostenomelija kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti. [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus]. Transljacionnaja medicina. 2013; (21): 62–69. (in Russian).
15. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Zemtsovsky E.V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti i morfofunkcional'nye osobennosti serdca pri jetom displasticheskom fenotipe. [A marfanoid habitus dyagnostics' algorithm and morfo-functional heart singularities relevent to this dysplastic phenotype]. Pediatr. 2017; 8 (2): 24–31. (in Russian). DOI: 10.17816/PED8224–31.
16. Hasanova S.I. Rol' soedinitel'notkannoj displazii v formirovanii sklero-degenerativnyh porazhenij aortal'nogo klapana serdca. [Role of connective tissue dysplasia in the formation Sclerotiniose degenerative lesions of the aortic heart valve]. PhD thesis. SPb.; 2010. (in Russian).
17. Freed L.A. Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J.Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1298–1304.
18. 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): 476–85.
19. 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.