

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВНЕШНИХ И КАРДИАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

© Евгений Владимирович Тимофеев, Эдуард Вениаминович Земцовский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Санкт-Петербург, Литовская 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: Одним из наиболее распространенных и изученных диспластических фенотипов является марфаноидная внешность, алгоритм диагностики которой опирается на выявление костных признаков дизэмбриогенеза. Вопросы распространенности костных признаков и их взаимосвязи с кожными и кардиальными стигмами ранее не изучался. *Цель:* изучить распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза и выделить наиболее специфичные из них. *Материалы и методы:* обследовано 967 практически здоровых лиц молодого возраста в возрасте от 18 до 25 лет (330 юношей и 637 девушек), 611 из которых было выполнено ЭхоКГ исследование с прицельным поиском малых аномалий сердца. *Результаты.* Внешние и кардиальные признаки дизэмбриогенеза среди лиц молодого возраста распространены достаточно широко. Среди лиц мужского пола чаще выявляются костные признаки, такие как деформации грудной клетки, арковидное небо и арахнодактилия. Среди лиц женского пола чаще выявляются гипермобильность суставов и кожные стрии. Были выявлены корреляционные связи между костными признаками, такими как арахнодактилия, долихостеномелия, арковидное небо с кожными признаками и малыми аномалиями сердца (МАС). Показано, что использование диагностического порога в 3 и более МАС для диагностики синдрома соединительной ткани сердца приводит к гипердиагностике этого состояния. *Заключение:* Выявленные гендерные различия распространенности внешних и кардиальных стигм дизэмбриогенеза следует учитывать при разработке алгоритмов диагностики марфаноидной внешности и синдрома СТДС. Среди костных признаков наиболее специфичными следует считать арахнодактилию, долихостеномелию, арковидное небо, деформации грудной клетки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: марфаноидная внешность; костные признаки дизэмбриогенеза; малые аномалии сердца; лица молодого возраста.

THE PREVALENCE OF EXTERNAL AND CARDIAC SIGNS OF DYSEMBRIOGENESIS AT THE APPARENTLY HEALTHY YOUNG PEOPLE

© Eugene V. Timofeev, Eduard V. Zemtsovsky

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

Contacts: 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: One of the most common and studied pathology phenotypes is marfanoid habitus, a diagnostic algorithm which relies on identifying signs of bone of dysembriogenesis. Questions the prevalence of bone signs and their relationship with skin and cardiac signs had not previously been studied. Objective: to examine the prevalence of external and cardiac signs of dysembriogenesis and select the most specific ones. Materials and methods: twenty 967 practically healthy young adults aged 18 to 25 years old (330 boys and 637 girls), 611 of which study Echocardiography was

performed deliberately finding small abnormalities of the heart. The results. External and cardiac signs of dysembriogenesis among young people are fairly widespread. Among males more frequently detected bone symptoms such as chest deformity high sky and arachnodactyly. Among females more often identifies the hypermobility of joints and skin scars. Identified correlations between bone characteristics, such as arachnodactyly, dolychostenomelia, high sky with skin signs and small anomalies of heart. It is shown that the use of the diagnostic threshold and 3 small heart anomalies leads to gyperdiagnosis the syndrome of the connective tissue of the heart. Conclusion: the prevalence of gender differences identified external signs of dysembriogenesis and small anomalies of heart should be taken into account in the development of algorithms for diagnosis of marfanoid habitus. Among bone signs most specific should be considered arachnodactyly, dolychostenomelia, high sky, deformities of the chest.

KEYWORDS: marfanoid habitus; bone signs of dysembriogenesis; small anomalies of heart; young persons.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение роли наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в развитии патологии внутренних органов является одной из наиболее актуальных и дискуссионных проблем современной медицины. До сих пор существует терминологическая путаница и несогласованность критериев диагностики ННСТ. В российской литературе для обозначения ННСТ нередко используется термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ). В. М. Яковлевым (1990) предложено деление ДСТ на дифференцированные (моногенные заболевания — синдром Марфана, Элерса-Данло и др.) и недифференцированные. Это предложение внесло определенную путаницу в представления о ННСТ, поскольку задолго до появления работ В. М. Яковлева международное сообщество использовало представление о классифицируемых и неклассифицируемых ННСТ. С нашей точки зрения, сегодня правильней рассматривать известные наследственные синдромы как классифицируемые ННСТ, а к ДСТ относить те ННСТ, которые не удается классифицировать [1].

Различные авторы используют собственные подходы для распознавания дисплазии, относя к ДСТ случаи выявления различного числа признаков дизэмбриогенеза (от 3 до 6). При таком количественном подходе полностью игнорируются различия в информативности различных признаков и в группу лиц с ДСТ попадают пациенты с различными признаками. Нами в 2009 году все ДСТ были разделены на диспластические фенотипы, среди которых наиболее распространенным оказался фенотип, названный марфаноидной внешностью (МВ) [7].

Алгоритм диагностики МВ основан на выявлении не менее четырех костных признаков

(КП) дизэмбриогенеза: долихостеномелия, арахнодактилия, килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки, сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, вальгусная деформация стопы, арковидное небо, лицевые дизморфии — нарушение прикуса и нарушения роста зубов. При этом, как было показано ранее, наиболее специфичными костными признаками являются деформации грудной клетки, арахнодактилия, долихостеномелия и арковидное небо [2]. Клиническая значимость МВ, как диспластического фенотипа, показана достаточно хорошо [12]. Так, имеются данные о том, что у лиц молодого возраста с четырьмя любыми КП чаще выявляются наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы в патологическом количестве [10]. Отмечается также склонность таких пациентов к развитию вегетативной дисфункции [8], что определяет патологические реакции при проведении вегетативных проб [9]. Можно считать доказанным тот факт, что у лиц с МВ даже в молодом возрасте, также как и у пациентов с синдромом Марфана и первичным пролапсом митрального клапана [4, 5, 6], могут быть выявлены признаки систолической дисфункции, проявляющиеся снижением циркуферентной деформации миокарда [3]. Между тем, вопросы распространенности внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза у лиц молодого возраста освещены в литературе недостаточно полно. Не рассматривалась ранее и взаимосвязь МАС и КП.

ЦЕЛЬ

Изучить распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза и выделить наиболее специфичные из них.

ЗАДАЧИ

1. Определить частоту выявления костных, кожных и суставных признаков дизэмбриогенеза среди практически здоровых лиц молодого возраста, оценить возможные гендерные различия.
2. Выявить встречаемость малых аномалий сердца и различного их числа среди практически здоровых лиц молодого возраста, оценить возможные гендерные различия.
3. Выделить наиболее значимые костные признаки для диагностики марфаноидной внешности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения распространенности костных признаков (КП) дизэмбриогенеза обследовано 967 практически здоровых лиц молодого возраста из числа студентов СПбГПМУ в возрасте от 18 до 25 лет (средний $20,1 \pm 2,1$ лет), из них — 330 юношей и 637 девушек. Всем выполнено фенотипическое обследование. Диагностику КП производили согласно общепринятой методике [7]. Выявляли деформации грудной клетки (ДГК) — килевидную (КДГК) и воронкообразную (ВДГК), сколиотическую деформацию позвоночника (СДП), плоскостопие, арахнодактилию (симптомы запястья и большого пальца). 562 студентам выполнено антропометрическое обследование с определением коэффициентов долихостеномелии (КД). Речь идет об отношении размаха рук к росту (РР: $P > 1,03$) и верхнего и нижнего сегментов тела (В: $H < 0,89$). О долихостеномелии, согласно рекомендациям РКО, судили по нали-

чию одного из названных КД. Для оценки распространенности малых аномалий сердца (МАС) 611 обследованным было выполнено ЭхоКГ исследование. К МАС относили: аневризму межпредсердной перегородки (АМПП), пролапс пульмонального (ППК) и трикуспидального клапана (ПТК), пролабирование створок митрального клапана на 1–2 мм, асимметрию трехстворчатого аортального клапана (АТАК), повышенную трабекулярность левого желудочка (ПТЛЖ), добавочные папиллярные мышцы (ДПМ), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке распространенности костных признаков дизэмбриогенеза использованы результаты скрининга 967 практически здоровых лиц молодого возраста. Частота выявления различных КП приведена на рисунке 1.

Как видно из представленного рисунка, распространенность КП среди практически здоровых лиц молодого возраста довольно высока. Более чем у половины обследованных была выявлена сколиотическая деформация позвоночника (СДП), несколько реже встречались арахнодактилия, оцененная по наличию хотя бы одного из симптомов (43,5% случаев), плоскостопие (32% случаев). При проведения гендерного анализа распространенности костных признаков среди практически здоровых лиц молодого возраста выявлены существенные различия в распространенности МАС среди юношей и девушек (рис. 2).

Как видно из представленного рисунка, большинство костных признаков достоверно

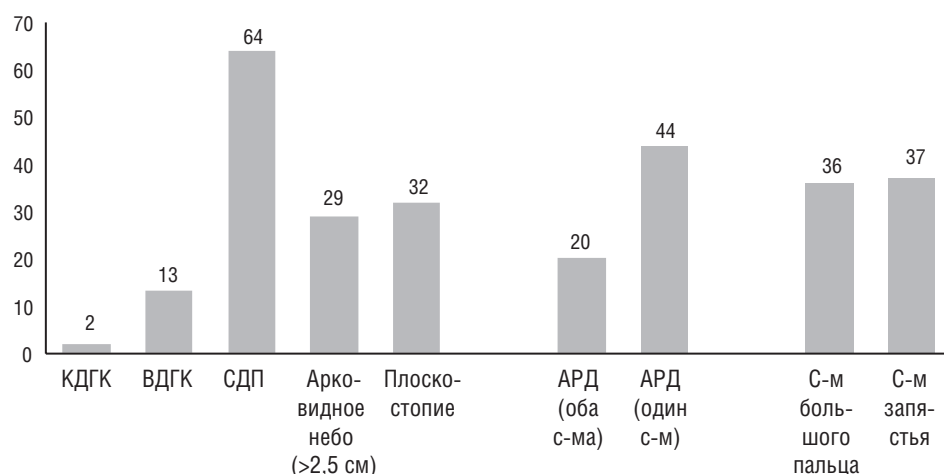


Рис. 1. Распространенность костных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста

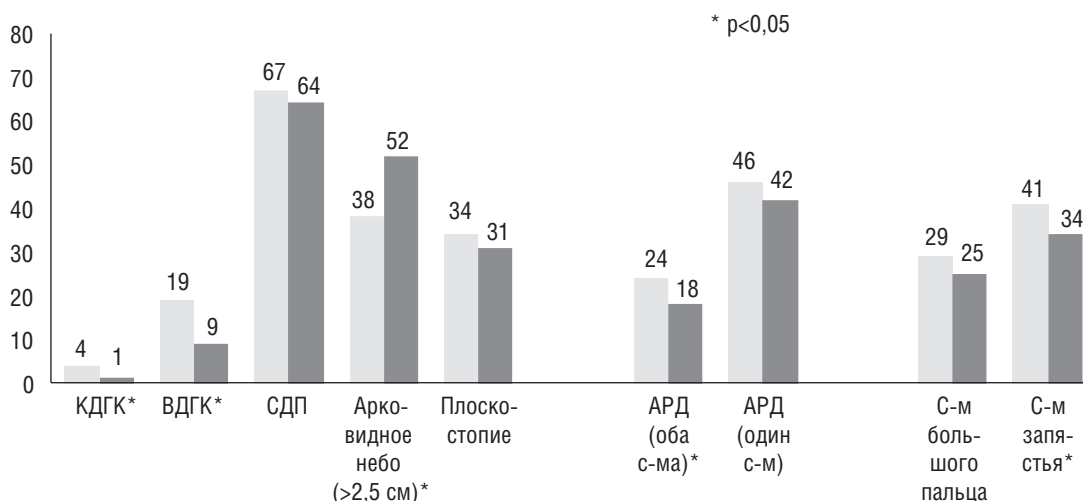


Рис. 2. Гендерные особенности распространенности КП у практически здоровых лиц молодого возраста

чаще выявляются лиц мужского пола. Речь идет, в первую очередь, о деформациях грудной клетки (килевидной и воронкообразной), а также арковидном небе и арахнодактилии.

Одним из признаков, характеризующих вовлечение костной системы является долихостеномелия [11]. Мы оценили частоту выявления КД у практически здоровых лиц молодого возраста (рис. 3).

Как видно из рисунка, более чем у 40% обследованных нами лиц выполняется хотя бы один коэффициент, что согласно рекомендациям РКО достаточно для выявления долихостеномелии. При этом, у лиц мужского пола названные соотношения выполнялись значимо чаще, нежели у молодых женщин. Долихостеномелия у юношей выявляется более чем в половине случаев, в то время как среди девушек хотя бы один коэффициент выполняется только в трети случаев ($p<0,00001$). Таким образом,

костные признаки дизэмбриогенеза чаще встречаются у лиц мужского пола. Однако существующие алгоритмы диагностики МВ не учитывают гендерные различия в распространенности отдельных костных признаков.

Данные о распространенности кожных признаков, а также гипермобильности суставов (более 4 баллов по шкале Бейтона) и миопии представлены на рисунке 4.

Как видно из представленного рисунка, почти половина обследованных набирает четыре и более баллов по шкале гипермобильности Бейтона. У трети выявлена миопия любой степени. Кожные признаки дизэмбриогенеза встречаются значительно реже — у четверти атрофические стрии, локализованные в области плеч и поясницы, у каждого шестого повышенная растяжимость кожи (определяемая при безболезненном оттягивании кожи над латеральным краем ключицы на 2 и более санти-

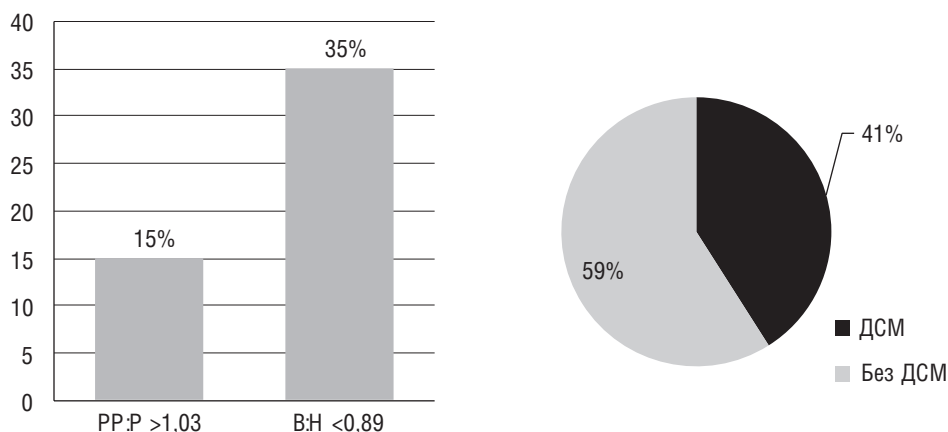


Рис. 3. Распространенность долихостеномелии среди практически здоровых лиц молодого возраста

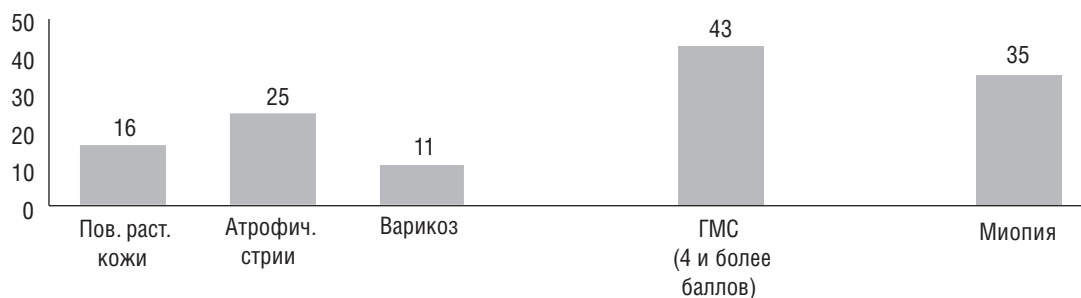


Рис. 4. Распространенность кожных признаков, гипермобильности суставов и миопии среди практически здоровых лиц молодого возраста

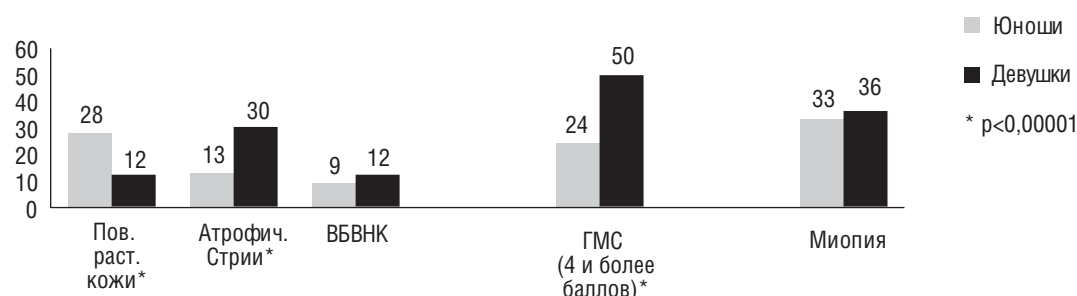


Рис. 5. Гендерные различия распространенности кожно-мышечных признаков, гипермобильности суставов и миопии среди практически здоровых лиц молодого возраста

метра). Еще реже выявляли варикозное расширение вен нижних конечностей или геморроидальных сосудов. При оценке гендерных особенностей распространенности кожных и суставных признаков, а также миопии получены следующие данные (рис. 5).

Как видно из рисунка, девушкам свойственно более частое выявление гипермобильности суставов — 4 и более баллов по шкале Бейтона набирают половина обследованных лиц женского пола и только четверть юношей ($p < 0,00001$). Это свидетельствует, с нашей точки зрения, о необходимости ужесточения диагностического порога для выявления ГМС у молодых женщин. Также чаще у лиц женского пола выявлялись атрофические стрии, в то время как повышенная растяжимость кожи на 2 см в два раза чаще определена у юношей, что, по-видимому, связано с большей выраженностью подкожной клетчатки у молодых женщин.

При проведении корреляционного анализа кожных и кожных признаков, были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между такими КП как арковидное небо, арахнодактилия и такими кожными признаками как повышенная растяжимость кожи и атрофические стрии (рис. 6).

Spearman Rank Order Correlations $p < 0,05$.

Далее была определена распространенность МАС среди практически здоровых лиц молодого возраста. (рис. 7).

Как следует из рисунка, МАС достаточно распространены и хотя бы 1 МАС выявляется у 95% обследованных. У большинства обнаруживали ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ), значительно реже выявлялись такие МАС как аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), повышенная трабекулярность левого (ПТЛЖ) и правого (ПТПЖ) желудочков. Пролабирование створок митрального клапана на 1–2 мм выявили у четверти обследованных. Для большинства МАС были получены достоверные гендерные различия в их распространенности (рис. 8).

Как следует из рисунка, пролабирование пульмонального клапана, асимметрия аортальных полулуний, повышенная трабекулярность правого желудочка достоверно чаще встречались среди юношей. Напротив, среди девушек чаще выявлялись повышенная трабекулярность левого желудочка и добавочные папиллярные мышцы. Такие МАС как аневризма межпредсердной перегородки, пролапс трикуспидального клапана, ложные хорды левого желудочка определялись с одинаковой частотой среди лиц мужского и женского полов.

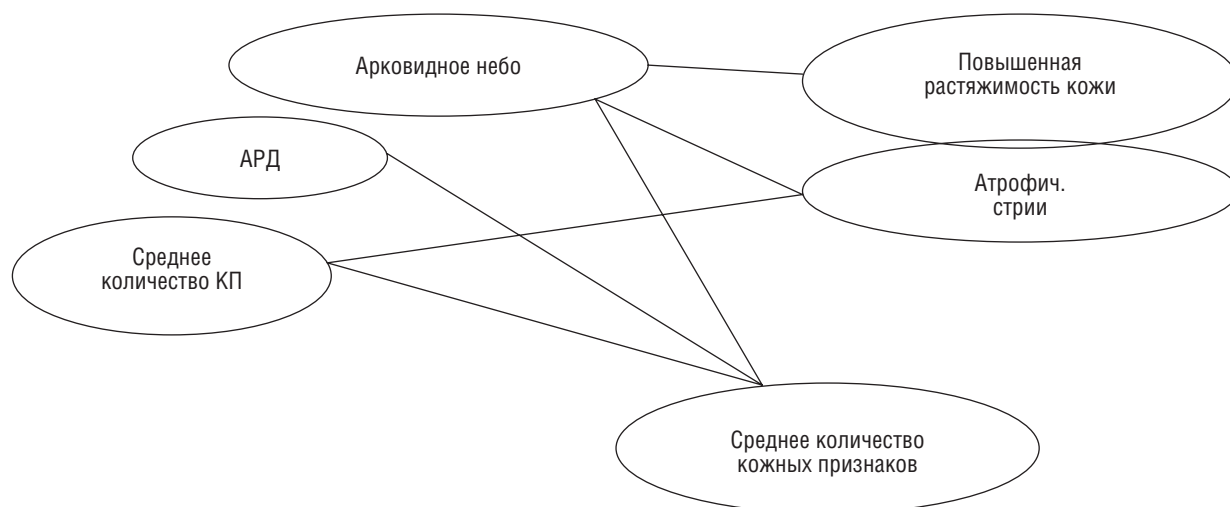


Рис. 6. Корреляционный анализ между костными и кожными признаками

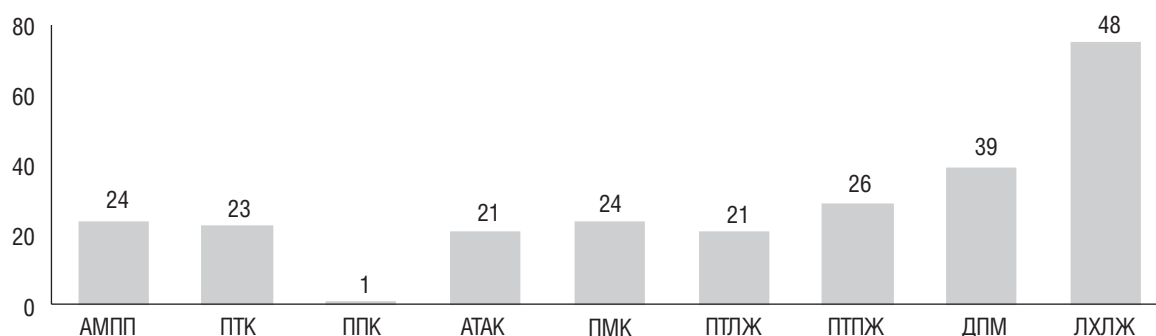


Рис. 7. Распространенность малых аномалий сердца среди практически здоровых лиц молодого возраста

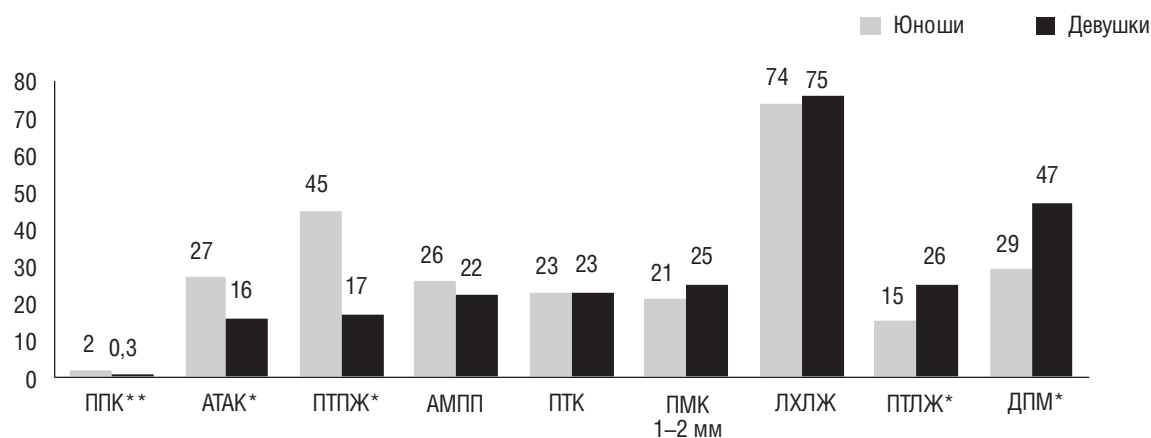


Рис. 8. Гендерные различия распространенности МАС среди практически здоровых лиц молодого возраста

Важно отметить, что среднее число МАС в группах лиц мужского и женского полов оказалось одинаковым ($2,2 \pm 1,5$ и $2,2 \pm 1,4$ соответственно, $p=1,0$).

Был проведен корреляционный анализ между костными признаками и малыми аномалиями сердца. Выявлены достоверные корреляци-

онные связи между долихостеномелией, арковидным небом, арахнодактилией и такими МАС как пролабирование створок митрального клапана на 1–2 мм, ложными хордами и повышенной трабекулярностью левого желудочка, а также асимметрией аортального клапана (рис. 9).

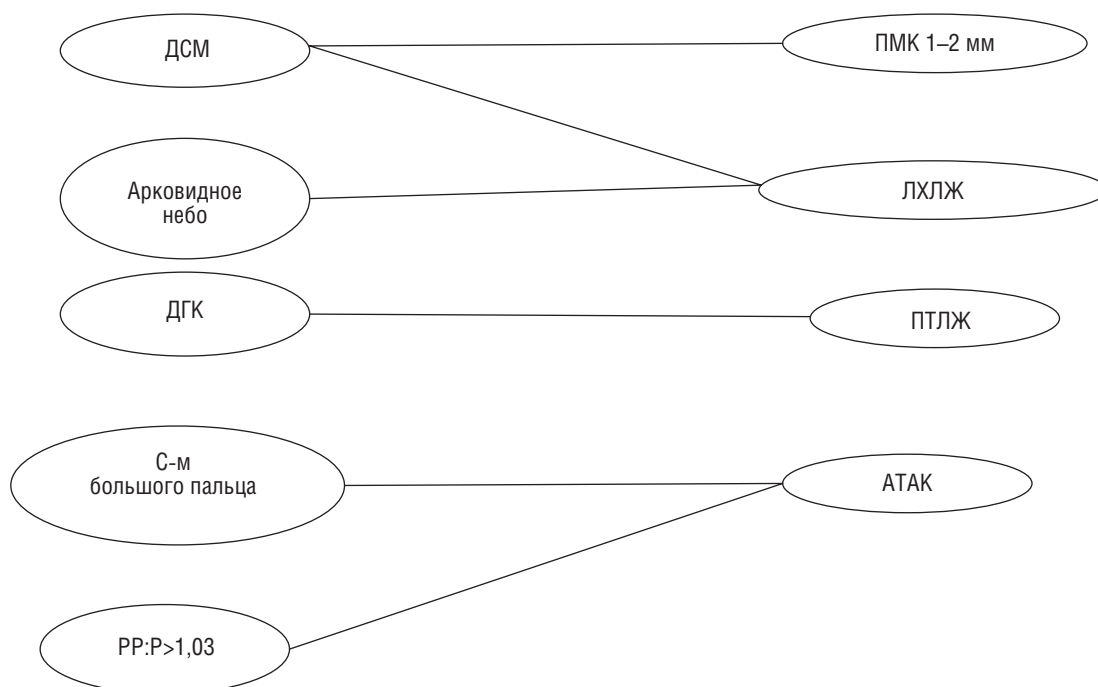


Рис. 9. Корреляционный анализ между костными признаками дизэмбриогенеза и малыми аномалиями сердца

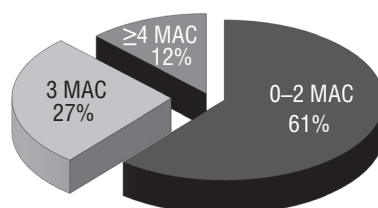


Рис. 10. Распространенность различного числа MAC среди лиц молодого возраста

Spearman Rank Order Correlations $p < 0,05$.

Далее была оценена распространенность различного числа MAC среди лиц молодого возраста (рис. 10).

Как следует из рисунка, порог в три MAC преодолевают почти 40% обследованных нами лиц. Очевидно, что использование количественного подхода, не учитывающего ни гендерные различия, ни специфичность отдельных MAC, не может быть рекомендовано для практического применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами выявлена высокая распространенность костных признаков дизэмбриогенеза среди практически здоровых лиц молодого возраста. При этом наиболее распространенными среди них оказались

такие достаточно низко специфичные признаки как сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, лицевые дизморфии. Большинство костных признаков существенно чаще выявляется у лиц мужского пола, что следует учитывать при разработке алгоритма диагностики марфаноидной внешности. Как показал корреляционный анализ костных признаков с кожными и кардиальными стигмами (MAC), наиболее значимыми КП являются арахнодактилия, долихостеномелия, арковидное небо, а также деформации грудной клетки. Это позволило нам скорректировать алгоритм диагностики марфаноидной внешности с учетом специфичности отдельных костных признаков, что существенно снизило прежнее представление о встречаемости этого диспластического фенотипа [2].

ВЫВОДЫ

1. Среди практически здоровых лиц молодого возраста внешние признаки дизэмбриогенеза весьма распространены. При этом большинство костных признаков, таких как деформации грудной клетки, симптомы арахнодактилии и долихостеномелии, арковидное небо, а также повышенная растяжимость кожи, существенно чаще выявляются среди юношей. В группе лиц женского пола чаще выявляются такие внешние признаки как гипермобильность суставов и атрофические стрии. Выявленные гендерные различия следует учитывать при разработке критериев диагностики диспластических фенотипов.
2. Отдельные малые аномалии сердца чрезвычайно широко распространены в популяции. Наиболее часто выявляются ложные хорды и аномальные трабекулы левого желудочка, добавочные папиллярные мышцы. Для многих МАС обнаружены значимые гендерные различия, что необходимо учитывать при оценке синдрома соединительнотканной дисплазии сердца. У 40% обследованных лиц молодого возраста выявляется 3 и более МАС, что ставит под сомнение правоту авторов, предлагающих такой диагностический порог для выявления синдрома соединительнотканной дисплазии сердца.
3. Выявленные прямые корреляционные связи между такими костными признаками как арахнодактилия, долихостеномелия, арковидное небо и кожными, а также кардиальными стигмами дизэмбриогенеза позволяют выделять эти костные признаки в группу наиболее специфичных для диагностики марфаноидной внешности.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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; Т. 13 (1): 26–31.
6. 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.
7. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 99 (приложение 1): 1–32.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю. и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Трансляционная медицина. 2013; 21: 62–69.
12. 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.

REFERENCE

1. 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).
2. Zemtovsky E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Kakaya iz dvukh deystvuyushchikh natsionalnykh rekomendatsij predpochtitel'na? Peditr. 2017; 8 (4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18.

- kaja 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.
3. Luneva E.B., Malev Y.G., Korshunova A.L., et al. *Projavenija 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. (in Russian). DOI: 10.17816/PED7496–101.
 4. 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 Russ.).
 5. 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).
 6. 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).
 7. *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)
 8. Reeva S. V., Malev Y. G., Pankova I.A., et al. *Vegetativnaja disfunkcija u lic mladogo 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).
 9. Reeva S.V., Malev Y.G., Timofeev E.V. et al. *Vegetativnaja disfunkcija i narushenija repolarizacii na JeKG pokoja i nagruzki u lic mladogo 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.
 10. Timofeev E.V. *Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvjaz' s osobennostjami serdechnogo ritma u lic mladogo 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).
 11. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Lobanov M.Y., et al. *Dolichostenomelija kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti.* [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus]. *Translacionnaja medicina.* 2013; (21): 62–69. (in Russian).
 12. 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.