УДК 616.71-007.235-036.1-07+612.751.3+616-007.17+575.1

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© *Татьяна Алексеевна Фомичева, Алексей Львович Балашов*

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

Контактная информация: Алексей Львович Балашов — доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail.: BalashovAL7@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса СТ. В основе формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов. На сегодняшний день известно более 250 видов ДСТ. Своевременная диагностика и лечение ДСТ остается одним из сложнейших разделов педиатрии, представляя не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные нарушения соединительной ткани; синдром Элерса-Данло; синдром Марфана; несовершенный остеогенез; синдром Лоис-Дитца; дисплазия соединительной ткани

CONNECTIVE TISSUE DISORDERS

© *Tatyana A. Fomicheva, Aleksey L. Balashov*

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

Contact Information: Alexey Lvovich Balashov — Associate Professor at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course in general childcare. E-mail.: BalashovAL7@yandex.ru

SUMMARY. Connective tissue disorders (CTD) — a heterogeneous group of diseases caused by mutations of extracellular matrix protein genes or protein genes involved in the morphogenesis of connective tissue. Today, more than 250 types of hereditary connective tissue disorders are known. Timely diagnosis and treatment of CTD remains one of the most difficult sections of pediatrics, presenting not only a medical, but also a serious social problem.

KEY WORDS: connective tissue disease; Ehlers Danlos syndrome; Marfan syndrome; Loeys-Dietz syndrome; connective tissue dysplasia

ВВЕДЕНИЕ

ДСТ — это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. В основе формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов. Диагностика данных заболеваний трудна. Отсутствие конкретных знаний

практических врачей о клинических проявлениях ДСТ, прогредиентного развития симптомов, возможной трансформации в аутоиммунную патологию, некомпетентность в использовании лабораторной и инструментальной диагностики усугубляет ситуацию. Неверно выставленный или несвоевременно поставленный диагноз влекут за собой отсутствие направленного лечения, полипрагмазию, как следствие вышесказанного — возникновение осложнений и формирование инвалидности у данных пациентов, ухудшая качество их жизни.

Целью обзора является освещение современного представления о клинических проявлениях и принципах диагностики таких наследственных заболеваний соединительной ткани, как синдром Элерса-Данло, синдром Марфана, синдром Лоис-Дитца и несовершенный остеогенез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью международных баз (Pubmed, E-library, NCBI) проведен поиск литературы с помощью ключевых слов (Наследственные нарушения соединительной ткани/Connective tissue disease, Синдром Элерса-Данло/Ehlers Danlos Syndrome, Синдром Марфана/Marfan syndrome, Несовершенный остеогенез/osteogenesis imperfecta, Синдром Лоис-Дитца/Loeys-Dietz syndrome, дисплазия соединительной ткани/connective tissue dysplasia) за 10 лет. Найдено 25104 источника. Для проведения литературного обзора отобрано 43 источника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, которая обусловлена вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. В основе возникновения и формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух главных факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных факторов внешней среды [4, 8, 9, 14]. На сегодняшний день известно более 250 видов ДСТ.

Термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» обычно используется для описания клинических объектов, характеризующихся клиническими и серологическими проявлениями системных аутоиммунных заболеваний, но не соответствующих критериям для определенных заболеваний соединительной ткани [2, 3, 10, 15, 18, 19, 21, 23].

Диагностика большинства ДСТ на сегодняшний день затруднена вследствие большого разнообразия клинических проявлений, связанных с её дефектами, и сходства симптомов, что затрудняет дифференциальную диагностику различных видов ДСТ [9, 20].

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани широко распространены; знание основных клинических симптомов и принципов их диагностики необходимо врачам самых разных специальностей. В данном литературном обзоре представлено современное представление о клинических проявлениях наиболее часто встречающихся и изученных на сегодняшний день ДСТ — Синдроме Элерса-Данло, синдроме Марфана, несовершенном остеогенезе и синдроме Лоис-Дитца.

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛО (EDS)

EDS — является группой ДСТ, которая клинически проявляется гиперрастяжимостью кожи, гипермобильностью суставов, хрупкостью сосудов и атрофическим рубцеванием [11, 24, 26, 27, 33–35].

Чаще всего, EDS наследуется по аутосомно-доминантному типу, но у некоторых пациентов (до 50%) EDS может выявляться *«De novo»*.

Диагностика данного синдрома вплоть до 1997 года основывалась на Вильфраншских критериях, в которых выделялось шесть типов EDS — классический, сосудистый, гипермобильный, артрохалазический, кифосколиотический и дерматоспараксис.

В 2017 г. опубликована новая международная классификация EDS. В ней описано 13 подтипов EDS (табл. 1) [16, 24, 26, 28, 33, 35].

Классический тип EDS включает аутосомно-доминантный тип наследования, а ассоциированные мутированные гены включают *COL5A1* и/или *COL1A1*, которые кодируют коллаген типа V и типа I соответственно. Основные клинические критерии включают атрофическое рубцевание, гиперрастяжимость кожи и генерализованную гипермобильность суставов. Малые клинические критерии включают эпикантические складки, хрупкость кожи, мягкую «рыхлую» кожу, легкое возникновение экхимозов, грыжу в наличии или в анамнезе, моллюскоподобные псевдоопухоли, подкожные сферулы и аналогичную

Таблица 1

Международная классификация EDS, 2017 г.

Подтип	Аббревиатура	Тип наследования	Ген	Белок
Классический	cEDS	аутосомно-доминантный	COL5A1/2 COL1A1	Коллаген V типа Коллаген I типа (p. (Arg312Cys))
Классически-подобный	clEDS	аутосомно-рецессивный	TNXB	Тенасцин X
Клапанно-сердечный	cvEDS	аутосомно-рецессивный	COL1A2 NMD	Коллаген I типа (полное отсутствие α2 цепи)
Сосудистый	vEDS	аутосомно-доминантный	COL3A1 COL1A1	Коллаген III типа Коллаген I типа
Гипермобильный	hEDS	аутосомно-доминантный	неизвестно	неизвестно
Артрохалазийный	aEDS	аутосомно-доминантный	COL1A1/2	Коллаген I типа
Дерматоспараксисный	dEDS	аутосомно-рецессивный	ADAMTS2	ADAMTS2
Кифосколиотический	kEDS	аутосомно-рецессивный	PLOD1 FKBP14	LH1 FKBP22
Синдром хрупкой роговицы	BCS	аутосомно-рецессивный	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
Спондилодиспластический	spEDS	аутосомно-рецессивный	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
Мышечно-контрактурный	mcEDS	аутосомно-рецессивный	CHST14 DSE	D4ST1 DSE
Миопатический	mEDS	аутосомно-доминантный/ аутосомно-рецессивный	COL12A1	Коллаген XII типа
Периодонтальный	pEDS	аутосомно-доминантный	C1R/S	C1r and C1s

клиническую симптоматику у родственника первой степени родства [5, 35].

Классически-подобный тип EDS включает аутосомно-рецессивный тип наследования и связан с мутацией в гене *TNXB*, который кодирует Тенасцин X. Основные клинические критерии включают гиперрастяжимость, бархатистость и атрофические рубцы кожи, генерализованную гипермобильность суставов и легкое возникновение экхимозов. Малые клинические критерии включают некардиогенный отек нижних конечностей, умеренную проксимальную и дистальную мышечную слабость, атрофию мышц кисти и стопы, акрогерию, аксонную полинейропатию, деформированные стопы и пролапсы матки, влагалища, прямой кишки [5, 35].

Сердечно-клапанный тип EDS наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связан с мутациями в генах *COL1A2* и/или *NMD*, которые кодируют коллаген I типа. Основные клинические критерии включают гиперрастяжимость кожи с атрофическим рубцеванием и легкостью образования синяков, ограниченную или генерализованную гипермобильность суставов и прогрессирующие сердечно-клапанные нарушения. Малые клинические критерии включают деформации стоп, деформации грудной клетки, вывихи суставов и паховые грыжи [5, 35].

Сосудистый тип EDS имеет аутосомно-доминантный характер наследования и связан с мутациями в гене *COL3A1* и/или *COL1A1*, которые кодируют коллаген типа III и типа I соответственно. Основные клинические критерии включают — разрыв аорты в молодом возрасте, спонтанный разрыв матки (в частности, в третьем триместре без факторов риска), спонтанная перфорация сигмовидной кишки в отсутствие дивертикулов и другой патологии, образование каротидно-кавернозной фистулы без травмы и семейный анамнез, подтвержденный генетическим тестированием. Синяки, не связанные с травмой и/или в необычных местах (таких как щеки и спина), тонкая полупрозрачная кожа с видимым венозным рисунком, акрогерия, характерный внешний вид лица, деформация стоп, гипермобильность мелких суставов, врожденный вывих бедра, кератоконус, рецессия, хрупкость десен, раннее развитие варикозной болезни и спонтанный пневмоторакс являются малыми критериями, которые должны быть разумно идентифицированы для применения дальнейших диагностических мер [5, 35].

Гипермобильный тип EDS включает аутосомно-доминантный тип наследования и не имеет известных связанных мутаций генов на момент публикации системы классификации 2017 года [5, 35]. Для постановки данного диагноза необходимо сочетание трех больших критериев: генерализованная гипермобильность суставов, системное вовлечение соединительной ткани и мышечно-скелетные осложнения. Диагноз ставится при исключении других известных заболеваний соединительной ткани, проявляющихся синдромом гипермобильности суставов.

Артрохалазийный тип EDS имеет аутосомно-доминантный тип наследования и связан с мутациями в гене *COL1A1/2, кодирующем коллаген I типа.* Большими критериями данного типа являются: врожденный двусторонний вывих бедра, тяжелая гипермобильность суставов с множественными вывихами/подвывихами и гиперрастяжимость кожи. Дополнительные критерии — мышечная гипотония, кифосколиоз, хрупкость тканей, включая атрофические рубцы, легко травмируемая кожа [5].

Дерматоспараксисный тип EDS — имеет аутосомно-рецессивное наследование, обусловлен нарушением в гене *ADAMTS2. Данный тип проявляется ч*резвычайной хрупкостью кожи с врожденными или приобретенными разрывами, характерными черепно-лицевыми особенностями, которые проявляются при рождении, в раннем младенчестве или развиваются позже, избыточной слабой кожей со складками на запястьях и щиколотках, морщинистыми ладонями, выраженной синячковостью, подкожными гематомами и кровоизлияниями, пупочной грыжей, задержкой физического развития [5].

Кифосколиотический тип EDS представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание соединительной ткани, характеризующееся ранним началом, прогрессирующим кифосколиозом, гипотонией, задержкой моторики, повышенной растяжимостью кожи, ломкостью кожи и гипермобильностью суставов. Другие особенности включают микрокорнею, хрупкость глаз и склеры, хабитус Marfanoid, атрофические рубцы на коже и разрыв артерии. Расстройство возникает в результате дефицита фермента коллагена лизилгидроксилазы I из-за мутаций в гене *PLOD1* [5, 39].

Синдром хрупкой роговицы — имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и обусловлен дефектом гена *ZNF469 (цинк-проводящий протеин с неизвестной функцией) и/или PRDM5 (ДНК-транскрипционный фактор семейства PR/SET). Синдром чаще всего проявляется ранним дебютом прогрессирующего кератоглобуса, синими склерами, тонкой роговицей и ранним началом прогрессирующего кератоконуса [5].*

Спондилодиспластический тип EDS (аутосомно-рецессивное наследование) проявляется прогрессирующей задержкой физического развития, тяжелой врожденной мышечной гипотонией, переразгибанием конечностей. Дополнительно могут определяться — повышенная эластичность, мягкость, истончение, полупрозрачность кожи, плоскостопие, задержка моторного развития, остеопения и задержка когнитивного развития. Заболевание обусловлено мутацией гена *B4GALT7 (галактозилтрансфераза I) и/или B3GALT6 (галактозилтрансфераза II) и/или SLC39A13 (гомодимерный трансмембранный протеин 13 (ZIP13)) [5].*

Мышечно-контрактурный тип EDS имеет аутосомно-рецессивное наследование, вызван мутациями в гене карбогидратсульфотрансферазы 14/дерматан-4-*O*-сульфотрансферазы 1 (*CHST14/D4ST1, mcEDS-CHST14*) или в гене дерматансульфатэпимеразы (*DSE, mcEDS-DSE*). К настоящему времени в литературе описан 41 пациент из 28 семей с *mcEDS-CHST14* и пять пациентов из четырех семей с *mcEDS-DSE.* Клинические признаки включают мультисистемные врожденные пороки развития и прогрессирующие проявления, связанные с хрупкостью соединительной ткани. Выявлено, что при мутации гена *mcEDS-DSE проявляются более легким фенотипом, чем при мутации гена mcEDS-CHST14* [5, 29, 30].

Миопатический тип EDS вызывается мутацией гена *COL12A1*, отвечающего за коллаген XII типа и проявляется врожденной мышечной гипотонией и/или атрофией, проксимальными суставными контрактурами (колено, бедро, локоть), гипермобильностью периферических суставов. Также могут иметь место мягкая рыхлая кожа, атрофические рубцы, задержка моторного развития, миопатия по данным биопсии мышц [5].

Периодонтальный (зубной) тип EDS проявляется тяжелым периодонтитом, характеризующимся ранним началом, слабостью закрепления зубов в деснах, гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью, хрупкостью кожи, аномальными рубцами (широкие или атрофические), марфаноподобными чертами лица. Вызван мутацией гена *C1R* или *C1S* — субъединицы C1r и C1s первого компонента классического пути комплемента [5].

Пациенты с EDS, особенно с гипермобильным типом EDS, часто неправильно диагно-

стируются с такими состояниями, как фибромиалгия, синдром хронической усталости или депрессия, учитывая совпадение симптомов и психосоциальное воздействие, которое они оказывают на пациента [34].

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ (OI)

OI — генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, которое проявляется повышенной ломкостью костей и высокой частотой переломов вследствие травм несоответствующей им силы. Другие клинические симптомы (такие как голубые склеры, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая тугоухость) встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания. Первые научные описания болезни появились в 1788 г., однако только в последние 10 лет отмечается значительный прогресс в понимании ее генетической и патогенетической природы [25, 36, 43].

Заболевание встречается с частотой 1:10000 в общей популяции. OI характеризуется широким спектром клинических проявлений — от самых легких типов течения до перинатально-летальной формы и тяжелых деформаций костей. В большинстве случаев заболевание наследуется аутосомно-доминантно и вызвано мутацией в гене коллагена I типа. Классификация и основные клинические проявления по каждому типу представлены в таблице 2 [42, 43].

Несовершенный остеогенез (OI) типа I можно спутать с некоторыми подтипами синдрома EDS из-за гипермобильности суставов. Тем не менее, комбинация симптоматики, в дополнение к генетическому тестированию, позволяют дифференцировать эти два синдрома [34].

СИНДРОМ МАРФАНА (MFS)

Это наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся эктопией хрусталика, расширением и расслоением корня аорты и специфическими особенностями скелета [22, 24, 27, 34, 37, 40].

Таблица 2

Классификация OI

Тип OI	Основные проявления
I тип — легкий, недеформирующий	Голубые склеры, умеренная деформация конечностей, компрессионные переломы позвонков в школьном возрасте, гипермобильность суставов, несовершенный дентиногенез и тугоухость возможны
II тип — перинатальный, до летального исхода	Тяжелые деформации конечностей, внутриутробные переломы, нарушение минерализации костей черепа, висцеральные грыжи, рахитические четки.
III тип — тяжелый, деформирующий	Короткие искривленные конечности, короткое туловище, внутриутробные и перинатальные переломы, в т.ч. позвонков, характерная треугольная форма лица, несовершенный дентиногенез, темно-голубые или серые склеры, гиперпластические костные мозоли, телескопические переломы Умеренная задержка роста, внутриутробные переломы, несовершенный дентиногенез, белые или серые склеры, телескопические переломы
IV тип — средней тяжести, деформирующий	Умеренная задержка роста, рахитоподобные изменения метафизов, выявляемые при рождении, позже линии склероза в метафизах. Кальцификация межкостных мембран предплечья и голени, гипертрофические костные мозоли
V тип — средней тяжести, деформирующий	Гипертрофические костные мозоли в местах переломов и остеотомий. Белые склеры, несовершенный дентиногенез не характерен
VI тип — средней тяжести/ тяжелый, деформирующий	Умеренная задержка роста. Белые склеры, несовершенный дентиногенез не характерен. Накопление остеоида в местах переломов и остеотомий. Плохой ответ на терапию бисфосфонатами
VII тип — средней тяжести, деформирующий (до летального исхода)	Внутриутробные переломы, coxa vara, белые склеры, ризомелия. Несовершенный дентиногенез не характерен. Напоминает НО III типа
VIII тип — тяжелый, деформирующий (до летального исхода)	Выраженная задержка роста, выраженная деминерализация скелета, платиспондилия, сколиоз, расширение метафизов, длинные фаланги, белые склеры
IX тип — тяжелый, деформирующий (до летального исхода)	Грубая задержка роста, серые или голубые склеры, короткие, искривленные конечности

В 1991 году мутации *FBN1* были идентифицированы как генетическая причина MFS. MFS обычно имеет аутосомно-доминантный тип наследования и вызывается гетерозиготными мутациями в *FBN1*. Однако в очень редких случаях были выявлены гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации. Приблизительно 95% пробандов Марфана объясняются мутациями *FBN1,* и к настоящему времени описано более 1800 различных мутаций. Примерно у трети пациентов причиной заболевания является мутация *«De novo»*. Существует также неонатальная форма MFS (nMFS). Неонатальная MFS обычно характеризуется ранним началом, тяжелыми сердечно-сосудистыми проявлениями, что может привести к сердечной недостаточности — частой причине смерти у пациентов с nMFS.

FBN1 кодирует белок фибриллин-1. Мутации в фибриллине-1 не только вызывают ослабление структуры соединительной ткани, но также влияют на регуляцию цитокина TGFβ. В тканях аорты пациентов с MFS передача сигналов TGFβ повышена, и это приводит к измененной транскрипции генов-мишеней, включая фактор роста соединительной ткани и матричные металлопротеиназы.

В прошлом диагноз MFS ставился на основе нозологии Берлина и Гента. В настоящее время диагноз ставится на основе пересмотренной нозологии Гента, созданной в 2010 году — исключены синдром гипермобильности суставов, арковидное небо и грыжи в связи с неспецифичностью данных проявлений. Выделено два наиболее специфичных для MFS симптома — расширение аорты и эктопия хрусталика. Для лиц моложе 20 лет постановка диагноза основывается на Z-критерии, семейном анамнезе и таблице баллов системного вовлечения соединительной ткани [31].

Люди с синдромом Марфана обычно очень высокого роста с длинными конечностями, длинным лицом и длинными пальцами рук и ног, гипомускулатурой, а также деформациями грудной клетки, позвоночника, бедра и стопы. Важным и потенциально опасным для жизни аспектом синдрома Марфана является аневризма корня аорты с риском последующего разрыва. Другие клинические признаки включают пролапс митрального клапана, пневмоторакс, миопию. Ткани, пораженные синдромом Марфана (аорта, костно-мышечные ткани, твердая мозговая оболочка, легкие и роговица), богаты фибриллинами. Эктопия хрусталика является еще одной характеристикой синдрома Марфана, присутствующей примерно у 60% пациентов. Она вызвана слабостью связки хрусталика. Со стороны дыхательной системы у пациентов с MFS часто (42%) наблюдается обструктивное и центральное апноэ во сне, спонтанный пневмоторакс.

Синдром Марфана имеет много сходных характеристик с различными подтипами синдрома EDS (в частности, тип гипермобильности), однако общий диагноз синдрома Марфана можно разделить как клинически, так и генетически. Генетически, мутации часто идентифицируются в гене фибриллина-1. Клинически, когда гипермобильность суставов присутствует у пациента с marfanoid-хабитусом, эктопией хрусталика и/или патологией корня аорты, следует подозревать EDS и синдром Марфана, однако при EDS патология корня аорты выражена меньше и вряд ли будет прогрессировать с возрастом, в отличие от MFS [34].

СИНДРОМ ЛОИС-ДИТЦА (LDS)

LDS был впервые описан в 2005 году Бартом Лоисом и Гарри Дитцем. Синдром вызван мутацией в генах, кодирующих рецепторы трансформирующего фактора роста (TGFBR1 или TGFBR2). Наследуется LDS по аутосомно-доминантному типу. Синдром Лойса-Дитца в зависимости от подтипа может протекать в легкой или тяжелой формах. Существует 6 подтипов LDS (таблица 3).

Основными клиническими проявлениями являются — особенности лицевой части черепа (гипертелоризм, раздвоение твердого неба или небного язычка), поражение сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца (ОАП, ДМПП), аортальные и артериальные аневризмы), поражение костно-суставной системы (сколиоз, деформации грудной клетки, деформации пальцев кистей и стоп, гипермобильность суставов, возможен краниостеноз).

Клинически LDS во многом схож с MFS (сколиоз, плоскостопие, деформация передней части грудной клетки, спонтанный пневмоторакс), отличительной особенностью LDS является наличие гипертелоризма, раздвоения язычка и расщелины неба, а также широко распространенной аневризмы и извилистости аорты и артерий [32, 35, 40]. Важные дополнительные симптомы, которые отличают LDS от MFS, включают краниосиностоз, косолапость, контрактуры суставов и нестабильность шейного отдела позвоночника. По сравнению с

Таблица 3

Классификация LDS

Подтипы LDS	Ген	Частота встречаемости
LDS тип 1	*TGFBR1*	20–25%
LDS тип 2	*TGFBR2*	55–60%
LDS тип 3	*SMAD3*	5–10%
LDS тип 4	*TGFB2*	5–10%
LDS тип 5	*TGFB3*	1–5%
LDS тип 6	*SMAD2*	1–5%

MFS сердечно-сосудистые проявления являются более серьезными, и аневризмы аорты имеют тенденцию расслаиваться или разрываться при меньшем диаметре и в более молодом возрасте. Кроме того, аневризмы аорты не ограничиваются корнем или восходящей аортой, часто затрагивают боковые ветви аорты и сосуды головного мозга. Кроме того, дополнительно могут проявляться такие малые критерии, как паховая, пупочная грыжа, тонкая полупрозрачная кожа, плохое заживление ран и атрофические рубцы (в отличие от MFS). Напротив, нет никакой связи между LDS и эктопией хрусталика (которая является отличительной особенностью MFS) [34, 40].

Синдром Лоис-Дитца можно спутать с синдромом Элерса-Данлоса из-за его аутосомно-доминантного типа наследования и ранней диагностики патологии аорты, особенно аневризм. Тем не менее, существует клиническая триада, которая характерна для LDS, которая помогает врачу поставить диагноз. Триада включает раздвоение язычка/расщелину неба, гипертелоризм и аневризму аорты [34].

Помимо поражения кожной, костной, мышечной, суставной, глазной систем, которые были описаны выше, при ДСТ с такой же частотой поражаются органы бронхолегочной системы, сердечно-сосудистой, мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта [2, 4, 8, 9, 14, 19].

Наибольшее количество изменений, вызванных ДСТ, наблюдалось со стороны сосудистой системы (n=76; 79,1%) и сердца (n=35; 36, 45%) [3].

У больных ДСТ отмечается деформация сердца по типу «капельного», несостоятельность внеклеточного матрикса сердца и сосудов, миксоматозная дегенерация створок хорд и подклапанных структур, аневризма межпредсердной перегородки, аномалии проводящей системы (к примеру — миграция водителя ритма встречается у каждого 3–4 пациента с ДСТ), гипоплазия аорты, гипоплазия легочного ствола, опухоли сердца (миксома, рабдомиома), системная несостоятельность венозной стенки (варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, малого таза, варикоцеле) — данные изменения являются также факторами риска для возникновения хронической сердечной недостаточности у таких пациентов.

Синдром ДСТ нередко сочетается с патологией мочевыводящей системы: аномалии развития (такие как удвоение почки или мочевыводящих путей), поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, атония чашечно-лоханочной системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенный мочевой пузырь, дисметаболические нефропатии. На фоне данных нарушений повышается частота развитий острых и хронических пиелонефритов, гломерулонефритов, циститов. Инфекционные процессы протекают тяжелее и требуют как правило более частой и серьезной терапии. Кроме того, пиелонефрит у детей на фоне врожденных аномалий развития органов мочевой системы имеет характерные особенности течения: чаще протекает скрытно и малосимптомно, как правило, проявляется изолированным мочевым синдромом, двусторонностью поражения, наличием мембрано-деструктивного процесса, недостаточностью пиридоксина.

Нарушение структуры соединительной ткани приводит к существенным морфологическим и функциональным изменениям органов дыхания — нарушение формирования эластического каркаса легких (образование эмфизематозных булл, поликистоза, спонтанного пневмоторакса, гипоплазия легких); дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов (повышение их подвижности — трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, возникновение бронхоэктазов) [17, 38].

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что ДСТ диагностируется примерно у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом (СП). Также у пациентов с ДСТ выявляется экспираторный пролапс с высокой частотой развития бронхообструктивного синдрома (БОС) с эпизодами обструктивного апноэ во сне [21, 35, 36]. Типично присоединение БОС при пневмониях. Аномалии строения бронхолегочной системы на фоне ДСТ способствуют ухудшению элиминации патогенных агентов в условиях измененной иммунной реактивности, что ведет к увеличению частоты пневмоний, вызванных атипичной флорой. Интерстициальная

болезнь легких является одним из наиболее серьезных легочных осложнений заболеваний соединительной ткани и характеризуется большим процентом смертности [16, 41]. Особо тяжелое клиническое течение бронхолегочной патологии и быстрое формирование осложнений наблюдаются у больных с марфаноподобным и элерсоподобным фенотипами ДСТ [1].

Патология желудочно-кишечного тракта у детей с ДСТ встречается в 70% случаев (чаще всего у пациентов с синдромом гипермобильности). Нарушение в структуре соединительной ткани приводит к возникновению диафрагмальных грыж, птозам органов брюшной полости и почек, дивертикулам различных отделов кишечника, долихосигме, пролапсу прямой кишки и органов малого таза, поликистозу почек и т.д. [4, 8, 27].

ДСТ часто сопровождается хроническими гастритами и гастродуоденитами. Однако по результатам исследований отмечается, что у подростков с ДСТ инфекция H.pylori как причина хронического гастрита выявляется существенно реже, чем у подростков без ДСТ и в общей популяции больных хроническим гастритом. Это может говорить о других, например, аутоиммунных механизмах развития хронического гастрита у данной категории подростков или о возможности инфицирования этих пациентов только высокопатогенными штаммами микроба, что требует дальнейшего изучения [6, 7, 12, 13, 27].

Также ДСТ часто сопровождаются нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной системы, геморрагическими и тромботическими нарушениями в системе гемостаза, нарушениями системы иммунной защиты. Есть данные о высокой частоте диагностики синдромов вторичного иммунодефицита — аутоиммунного и аллергического [8, 14, 19, 21].

ВЫВОДЫ

У пациентов с ДСТ отчетливо представлены коморбидные состояния с вовлечением одновременно нескольких органов и систем; большое количество узких специалистов и их рекомендаций, которые не всегда совместимы между собой, говорят об отсутствии комплексного подхода к терапии ДСТ и влекут за собой возникновение осложнений, формирование инвалидности. Отсутствие конкретных знаний практических врачей о клинических проявлениях ДСТ, прогредиентного течения (на начальных этапах ДСТ может проявляться моносимптомно или влиять на одну систему органов, но в дальнейшем в большинстве случаев затронет и остальные органы и системы — данный факт необходимо помнить для ранней диагностики нарушений и профилактики возникновения осложнений). Некомпетентность в использовании лабораторной и инструментальной диагностики усугубляет ситуацию. Диагностика и лечение ДСТ остается одним из сложнейших разделов педиатрии, представляя не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему [4, 8, 10, 14, 19, 21]. Возможности генно-молекулярных исследований для большей части населения России малодоступны. В связи с этим умение врача педиатра диагностировать ДСТ, диспластические фенотипы, используя современные клинические, лабораторные и инструментальные методы; консультации различных специалистов при коморбидных состояниях, совместно согласуя план наблюдения пациента с определением приоритетных патологических изменений со стороны органов и систем; а также терапию и исключение полипрагмазии; поможет избежать возникновения серьезных осложнений, инвалидизации пациентов, значительно улучшить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Копцева А.В., Краснова Е.Е., Мамбетова А.М., Нестеренко З.В., Чухловина М.Л. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Педиатр. 2016; 7 (4): 5–36.
2. Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П., Баранов А.А., Бутолин Е.Г., Верещагина Г.Н., Вершинина М.В., Викторова И.А., Воевода М.И., Галявич А.С., Гарганеева Н.П., Гендлин Г.Е., Гладких Н.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Гольцова Л.Г., Горбунова В.Н., Гринберг Л.М., Громова О.А. и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). Терапия. 2019; 5, 7 (33): 9–42.
3. Акатова Е.В., Богинская О.А., Вершинина М.В., Викторова И.А., Глотов А.В., Головской Б.В., Горева И.Ю., Громова О.А., Демидова М.Ю., Дрокина О.В., Друк И.В., Дубилей Г.С., Ермачкова Л.В., Живилова Л.А., Иванова А.О., Иванова Е.А., Ильиных А.А., Исаева А.С., Иванова Д.С., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике

врачей первичного звена здравоохранения. Руководство для врачей.М., 2016.
4. Анастасьева в.г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсевьева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Конев В.П., Коненков В.И., Маколкин В.И., Медведев В.П., Михайловский М.В. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Функциональная диагностика. 2009; 3: 61–87.
5. Арсентьев Вадим Геннадиевич, Кадурина Тамара Ивановна, Аббакумова Лариса Николаевна. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса-Данло. Педиатр. 2018; 1.
6. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Новикова В.П., Листопадова А.П., Демченкова О.А. Частота встречаемости инфекции helicobacter pylori у подростков с дисплазией соединительной ткани. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013; 2: М4–М4а.
7. Демченкова О.А., Новикова В.П., Листопадова А.П., Петровский А.Н. Цитокиновый профиль при хроническом гастрите и дисплазии соединительной ткани у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 1 (125): 34–6.
8. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсевьева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожаков Г.И., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8; 6 (S5): 2–24.
9. Земцовский Э.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожаков Г.И., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсевьева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. В сборнике: Национальные клинические рекомендации Всероссийское научное общество кардиологов; сборник подготовили: Оганов Р.Г., Мамедов М.Н.М.; 2009: 221–50.
10. Земцовский Э., Тимофеев Е., Вютрих Е., Малев Э., Реева С., Лунева Е., Парфенова Н. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 3–8.
11. Кадурина Т.И., Шторина Г.Б., Кондратьева Г.В., Шестакова М.Д., Жидких В.Д. Семейный случай синдрома Элерса-Данлоса 8 типа. Клиническая медицина. 1996; 1: 63.
12. Листопадова А.П., Новикова В.П., Демченкова О.А., Азанчевская С.В., Петровский А.Н. Особенности хронического гастрита у детей с дисплазией соединительной ткани. Медицинский академический журнал. 2014; 14 (S): 17–20.
13. Листопадова А.П., Новикова В.П., Калинина Н.М., Демченкова О.А., Петровский А.Н. Хронический гастрит (ХГ) у детей на фоне заболеваний соединительной ткани. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 2 (102): 73.
14. Малев Э.Г., Березовская Г.А., Парфенова Н.Н., Реева С.В., Лунева Е.Б., Беляева Е.Л., Лобанов М.Ю., Красавина Д.А., Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П., Белан Ю.Б., Викторова И.А., Галявич А.С., Гендлин Г.Е., Верещагина Г.Н., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Гладких Н.Н. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 18 (1): 1–32.
15. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани — медикосоциальный феномен XXI века. Новости медицины и фармации. 2012; 1 (5): 17.
16. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и интерстициальные болезни легких у детей. Перинатология и педиатрия. 2011; 4 (48): 95.
17. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей. Кубанский научный медицинский вестник. 2009; 6 (111): 62–4.
18. Нестеренко З.В. Кардио-респираторные проявления дисплазии соединительной ткани. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2011; 6 (2): 41–5.
19. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. Здоровье ребенка. 2010; 5 (26): 131–3.
20. Нестеренко З.В. Трудности диагностики соматической патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. Медицина: теория и практика. 2018; 3 (S): 140–4.
21. Нестеренко З.В. Феномен дисплазии соединительной ткани сердца. Миксоматоз сердечных клапанов. Український медичний альманах. 2010; 13 (4): 139.
22. Тимофеев Е., Земцовский Э., Галенко А., Иванов С. Особенности ЭКГ покоя у юношей с марфаноидной внешностью. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1 (1): 14–9.
23. Antunes M., Scirè C.A., Talarico R., et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 2019; 4 (Suppl 1): e000786. Published 2019 Feb 26. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000786.
24. Bascom R., Schubart J.R., Mills S., et al. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization. Am J Med Genet A. 2019; 179 (4): 552–60. DOI:10.1002/ajmg.a.61054.

25. Brizola E., Zambrano M.B., Pinheiro B.S., Vanz A.P., Félix T.M. Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children. Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças. Rev Paul Pediatr. 2017; 35 (2): 171–7. DOI:10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00001.
26. D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. Genet Med. 2018; 20 (6): 562–73. DOI:10.1038/gim.2017.138
27. Inayet N., Hayat J.O., Kaul A., Tome M., Child A., Poullis A. Gastrointestinal Symptoms in Marfan Syndrome and Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. Gastroenterol Res Pract. 2018; 2018: 4854701. Published 2018 Jul 29. DOI:10.1155/2018/4854701.
28. Kitagawa T., Matsui N., Nakaizumi D. Structured Rehabilitation Program for Multidirectional Shoulder Instability in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. Case Rep Orthop. 2020; 2020: 8507929. Published 2020 Feb 1. DOI:10.1155/2020/8507929.
29. Kosho T., Mizumoto S., Watanabe T., Yoshizawa T., Miyake N., Yamada S. Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome. Genes (Basel). 2019; 11 (1): 43. Published 2019 Dec 29. DOI:10.3390/genes11010043.
30. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A., et al. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. Mol Genet Genomic Med. 2020; e1197. DOI:10.1002/mgg3.1197.
31. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome J Med Genet 2010; 47: 476–85.
32. MacCarrick G., Black J.H. 3rd, Bowdin S., et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014; 16 (8): 576–87. DOI:10.1038/gim.2014.11
33. Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017; 175 (1): 8–26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552
34. Meester JAN., Verstraeten A., Schepers D., Alaerts M., Van Laer L., Loeys B.L. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. Ann Cardiothorac Surg. 2017; 6 (6): 582–94. DOI:10.21037/acs.2017.11.03.
35. Miklovic T., Sieg V.C. Ehlers Danlos Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
36. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. Matrix Biol. 2018; 71–2: 294–312. DOI:10.1016/j.matbio.2018.03.010.
37. Muiño-Mosquera L., Bauters F., Dhondt K., et al. Sleep apnea and the impact on cardiovascular risk in patients with Marfan syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2019; 7 (8): e805. DOI:10.1002/mgg3.805.
38. Sedky K., Gaisl T., Bennett D.S. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Joint Hypermobility Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Sleep Med. 2019; 15 (2): 293–9. Published 2019 Feb 15. DOI:10.5664/jcsm.7636.
39. Shin Y.L., Park Y.N., Jang M.A. Rare Cases of PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing. J Korean Med Sci. 2020; 35 (10): e96. Published 2020 Mar 16. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e96.
40. Takeda N., Yagi H., Hara H., et al. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. Int Heart J. 2016; 57 (3): 271–7. DOI:10.1536/ihj.16–094
41. Vacchi C., Sebastiani M., Cassone G., et al. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. J Clin Med. 2020; 9 (2): 407. Published 2020 Feb 3. DOI:10.3390/jcm9020407.
42. Valadares E.R., Carneiro T.B., Santos P.M., Oliveira A.C., Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? J Pediatr (Rio J). 2014; 90 (6): 536–41. DOI:10.1016/j.jped.2014.05.003.
43. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment [published correction appears in Am J Med Genet A. 2015 May; 167A (5): 1178]. Am J Med Genet A. 2014; 164A (6): 1470–81. DOI:10.1002/ajmg.a.36545

REFERENCES

1. Abbakumova L.N., Arsent'ev V.G., Kadurina T.I., Kopceva A.V., Krasnova E.E., Mambetova A.M., Nesterenko Z.V., Chuhlovina. M.L. Poliorgannye narusheniya pri displaziyah soedinitel'noj tkani u detej. [Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children]. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Proekt rossijskih rekomendacij. Pediatr. 2016; 7 (4): 5–36. (In Russian).
2. Akatova E.V., Anikin V.V., Arsent'ev V.G., Arutyunov G.P., Baranov A.A., Butolin E.G., Vereshchagina G.N., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Voevoda M.I., Galyavich A.S., Garganeeva N.P., Gendlin G.E., Gladkih N.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gol'cova L.G., Gorbunova V.N., Grinberg L.M., Gromova O.A. i dr. Nedifferencirovannye displazii soedinitel'noj tkani (proekt klinicheskih rekomendacij). [Undifferentiated connective tissue dysplasias (draft clinical guidelines)]. Terapiya. 2019; 5, 7 (33): 9–42. (In Russian).
3. Akatova E.V., Boginskaya O.A., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Glotov A.V., Golovskoj B.V., Goreva I. YU., Gromova O.A., Demidova M.YU., Drokina O.V., Druk I.V., Dubilej G.S., Ermachkova L.V., ZHivilova L.A., Ivanova A.O., Ivanova E.A., Il'inyh A.A., Isaeva A.S., Ivanova D.S., Konev V.P. i dr. Displaziya soedinitel'noj tkani v praktike vrachej pervichnogo zve-

na zdravoohraneniya. [Dysplasia of connective tissue in the practice of primary care physicians]. Rukovodstvo dlya vrachej. Moskva; 2016. (In Russian).
4. Anastas'eva v.g., Belan Yu.B., Brzheskij V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskij V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., Evsev'eva M.E., Kadurina T.I., Karpov P.C., Klemenov A.V., Konev V.P., Konenkov V.I., Makolkin V.I., Medvedev V.P., Mihajlovskij M.V. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. Rossijskie rekomendacii. Funkcional'naya diagnostika. 2009; 3: 61–87. (In Russian).
5. Arsent'ev Vadim Gennadievich, Kadurina Tamara Ivanovna, Abbakumova Larisa Nikolaevna. Novye principy diagnostiki i klassifikacii sindroma Elersa — Danlo. [New principles of diagnosis and classification of Ehlers-Danlos syndrome]. Pediatr. 2018; 1. (In Russian).
6. Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Novikova V.P., Listopadova A.P., Demchenkova O.A. Chastota vstrechaemosti infekcii helicobacter pylori u podrostkov s displaziej soedinitel'noj tkani. [The incidence of helicobacter pylori infection in adolescents with connective tissue dysplasia]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2013; 2: M4–M4a. (In Russian).
7. Demchenkova O.A., Novikova V.P., Listopadova A.P., Petrovskij A.N. Citokinovyj profil' pri hronicheskom gastrite i displazii soedinitel'noj tkani u detej. [Cytokine profile in chronic gastritis and connective tissue dysplasia in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016; 1 (125): 34–6. (In Russian).
8. Zemcovskij e.v., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B., Brzheskij V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskij V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., Evsev'eva M.E., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov A.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Konev V.P. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. Rossijskie rekomendacii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009; 8; 6 (S5): 2–24. (In Russian).
9. Zemcovskij E.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B., Brzheskij V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskij V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., Evsev'eva M.E., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov A.V., Konev V.P. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. V sbornike: Nacional'nye klinicheskie rekomendacii Vserossijskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov; sbornik podgotovili: Oganov R.G., Mamedov M.N. Moskva; 2009: 221–50. (In Russian).
10. Zemtsovsky E., Timofeev E., Vutrich E., Malev E., Reeva S., Luneva E., Parfenova N. Nasledstvennyj narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Algoritmy diagnostiki. [Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. The diagnostic algorithms]. Medicine: theory and practice. 2017; 2 (2): 3–8. (In Russian).
11. Kadurina T.I., Shtorina G.B., Kondrat'eva G.V., Shestakova M.D., Zhidkih V.D. Semejnyj sluchaj sindroma Elersa-Danlosa 8 tipa. [A familial case of type 8 Ehlers-Danlos syndrome]. Klinicheskaya medicina. 1996; 1: 63. (In Russian).
12. Listopadova A.P., Novikova V.P., Demchenkova O.A., Azanchevskaya S.V., Petrovskij A.N. Osobennosti hronicheskogo gastrita u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. [Features of chronic gastritis in children with connective tissue dysplasia]. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2014; 14 (S): 17–20. (In Russian).
13. Listopadova A.P., Novikova V.P., Kalinina N.M., Demchenkova O.A., Petrovskij A.N. Hronicheskij gastrit (HG) u detej na fone zabolevanij soedinitel'noj tkani. [Chronic gastritis (CG) in children with connective tissue diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 2 (102): 73. (In Russian).
14. Malev E.G., Berezovskaya G.A., Parfenova N.N., Reeva S.V., Luneva E.B., Belyaeva E.L., Lobanov M.Yu., Krasavina D.A., Anikin V.V., Arsent'ev V.G., Arutyunov G.P., Belan Yu.B., Viktorova I.A., Galyavich A.S., Gendlin G.E., Vereshchagina G.N., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gladkih N.N. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. [Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnostics and treatment]. Rossijskie rekomendacii (1 peresmotr). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 18 (1): 1–32. (In Russian).
15. Nesterenko Z.V. Displaziya soedinitel'noj tkani -medikosocial'nyj fenomen XXI veka. [Connective tissue dysplasia is a medical and social phenomenon of the XXI century]. Novosti mediciny i farmacii. 2012; 1 (5): 17. (In Russian).
16. Nesterenko Z.V. Displaziya soedinitel'noj tkani i interstitial'nye bolezni legkih u detej. [Connective tissue dysplasia and interstitial lung disease in children]. Perinatologiya i pediatriya. 2011; 4 (48): 95. (In Russian).
17. Nesterenko Z.V. Displaziya soedinitel'noj tkani i sovremennoe techenie pnevmonij u detej. [Dysplasia of connective tissue and the current course of pneumonia in children]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2009; 6 (111): 62–4. (In Russian).
18. Nesterenko Z.V. Kardio-respiratornye proyavleniya displazii soedinitel'noj tkani. [Cardio-respiratory manifestations of connective tissue dysplasia]. Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya. 2011; 6 (2): 41–5. (In Russian).
19. Nesterenko Z.V. Klassifikacionnye koncepcii displazii soedinitel'noj tkani. [Classification concepts of connective tissue dysplasia]. Zdorov'e rebenka. 2010; 5 (26): 131–3. (In Russian).
20. Nesterenko Z.V. Trudnosti diagnostiki somaticheskoj patologii u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. [Dif-

ficulties in diagnosing somatic pathology in children with connective tissue dysplasia]. Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3 (S): 140–4. (In Russian).
21. Nesterenko Z.V. Fenomen displazii soedinitel'noj tkani serdca. [The phenomenon of dysplasia of the connective tissue of the heart. Myxomatosis of the heart valves]. Miksomatoz serdechnyh klapanov. Ukraïns'kij medichnij al'manah. 2010; 13 (4): 139. (In Russian).
22. Timofeev E., Zemtsovsky E., Galenko A., Ivanov S. Osobennosti EKG pokoya u yunoshej s marfanoidnoj vneshnost'yu [Features of resting ECG in young men with marfanoid appearance]. University therapeutic Bulletin. 2019; 1 (1): 14–9. (In Russian).
23. Antunes M., Scirè C.A., Talarico R., et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 2019; 4 (Suppl 1): e000786. Published 2019 Feb 26. DOI:10.1136/rmdopen-2018–000786.
24. Bascom R., Schubart J.R., Mills S., et al. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization. Am J Med Genet A. 2019; 179 (4): 552–60. DOI:10.1002/ajmg.a.61054.
25. Brizola E., Zambrano M.B., Pinheiro B.S., Vanz A.P., Félix T.M. Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children. Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças. Rev Paul Pediatr. 2017; 35 (2): 171–7. DOI:10.1590/1984–0462/;2017;35;2;00001.
26. D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. Genet Med. 2018; 20 (6): 562–73. DOI:10.1038/gim.2017.138
27. Inayet N., Hayat J.O., Kaul A., Tome M., Child A., Poullis A. Gastrointestinal Symptoms in Marfan Syndrome and Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. Gastroenterol Res Pract. 2018; 2018: 4854701. Published 2018 Jul 29. DOI:10.1155/2018/4854701
28. Kitagawa T., Matsui N., Nakaizumi D. Structured Rehabilitation Program for Multidirectional Shoulder Instability in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. Case Rep Orthop. 2020; 2020: 8507929. Published 2020 Feb 1. DOI:10.1155/2020/8507929.
29. Kosho T., Mizumoto S., Watanabe T., Yoshizawa T., Miyake N., Yamada S. Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome. Genes (Basel). 2019; 11 (1): 43. Published 2019 Dec 29. DOI:10.3390/genes11010043.
30. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A., et al. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. Mol Genet Genomic Med. 2020; e1197. DOI:10.1002/mgg3.1197.
31. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome J Med Genet 2010; 47: 476–85.
32. MacCarrick G., Black J.H. 3rd, Bowdin S., et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014; 16 (8): 576–87. DOI:10.1038/gim.2014.11
33. Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017; 175 (1): 8–26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552
34. Meester JAN., Verstraeten A., Schepers D., Alaerts M., Van Laer L., Loeys B.L. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. Ann Cardiothorac Surg. 2017; 6 (6): 582–94. DOI:10.21037/acs.2017.11.03.
35. Miklovic T., Sieg V.C. Ehlers Danlos Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
36. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. Matrix Biol. 2018; 71–2: 294–312. DOI:10.1016/j.matbio.2018.03.010.
37. Muiño-Mosquera L., Bauters F., Dhondt K., et al. Sleep apnea and the impact on cardiovascular risk in patients with Marfan syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2019; 7 (8): e805. DOI:10.1002/mgg3.805.
38. Sedky K., Gaisl T., Bennett D.S. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Joint Hypermobility Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Sleep Med. 2019; 15 (2): 293–9. Published 2019 Feb 15. DOI:10.5664/jcsm.7636.
39. Shin Y.L., Park Y.N., Jang M.A. Rare Cases of PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing. J Korean Med Sci. 2020; 35 (10): e96. Published 2020 Mar 16. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e96.
40. Takeda N., Yagi H., Hara H., et al. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. Int Heart J. 2016; 57 (3): 271–7. DOI:10.1536/ihj.16–094
41. Vacchi C., Sebastiani M., Cassone G., et al. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. J Clin Med. 2020; 9 (2): 407. Published 2020 Feb 3. DOI:10.3390/jcm9020407.
42. Valadares E.R., Carneiro T.B., Santos P.M., Oliveira A.C., Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? J Pediatr (Rio J). 2014; 90 (6): 536–41. DOI:10.1016/j.jped.2014.05.003.
43. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment [published correction appears in Am J Med Genet A. 2015 May; 167A (5): 1178]. Am J Med Genet A. 2014; 164A (6): 1470–81. DOI:10.1002/ajmg.a.36545.