



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ (ДИСПЛАЗИИ) СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. КАКАЯ ИЗ ДВУХ ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНА?

© Э.В. Земцовский¹, Е.В. Тимофеев¹, Э.Г. Малев²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: 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. – С. 6–18. doi: 10.17816/PED846-18

Поступила в редакцию: 07.06.2017

Принята к печати: 01.08.2017

В статье описаны современные алгоритмы диагностики наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани (ДСТ), действующие в настоящее время на территории Российской Федерации, проведено их сравнение с точки зрения выявления морфо-функциональных особенностей сердца. Описаны недостатки этих алгоритмов, не учитывающих гендерные особенности распространенности признаков дизэмбриогенеза. Согласно алгоритму, разработанному экспертами Российского кардиологического общества (РКО), следует выделять диспластические фенотипы, наиболее изученным из которых в настоящее время является марфаноидная внешность (МВ). Проведена ревизия алгоритма диагностики МВ, учитывающая специфичность отдельных костных признаков и их гендерные особенности. Доказано, что для лиц молодого возраста с МВ характерна большая частота малых аномалий сердца (аневризма межпредсердной перегородки, пролапсы клапанов, асимметрия аортальных полулуний), выявлены структурные особенности сердца – относительная гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение диаметра восходящей аорты. Определены особенности сердечного ритма у лиц с МВ – относительная тахикардия в дневные часы, уменьшение выраженности синусовой аритмии, снижение спектральной мощности ритма сердца. Показано, что для юношей с МВ характерно удлинение электрической систолы (интервал QT), в 21,4 % случаев превышающее 480 мс. В то же время алгоритм диагностики ДСТ, описанный в рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), приводит к гипердиагностике этого состояния у лиц молодого возраста, не позволяет выявить структурные и функциональные особенности сердца и не может быть рекомендован для практического использования.

Ключевые слова: марфаноидная внешность; дисплазия соединительной ткани; малые аномалии сердца; электрическая нестабильность миокарда; лица молодого возраста.

INHERITED DISORDERS (DYSPLASIA) OF THE CONNECTIVE TISSUE. WHICH OF THE TWO EXISTING NATIONAL RECOMMENDATIONS IS PREFERABLE?

© E.V. Zemtsovsky¹, E.V. Timofeev¹, E.G. Malev²

¹St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zemtsovsky EV, Timofeev EV, Malev EG. Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable? *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):6-18. doi: 10.17816/PED846-18

Received: 07.06.2017

Accepted: 01.08.2017

The article describes the current algorithms of diagnostics of inherited (dysplasia) of connective tissue (DCD) that are currently in force in the territory of the Russian Federation, compared in terms of identification of morpho-functional characteristics of heart. Describes the shortcomings of these algorithms do not take into account the gender features of the

prevalence of signs. According to the algorithm, developed by experts of Russian Society of Cardiology (RSC), highlight dysplastic phenotypes, most of which is now a marfanoid habitus (MH). Revision of the diagnostic algorithm, which takes into account the specificity of individual MH bone signs and their gender dimensions. It is proved that for young people with MH is characterized by increased frequency of cardiac anomalies (atrial Septal aneurysm, the functional asymmetry of the aortic valve), identified structural features heart-relative myocardial hypertrophy of the left ventricle, increasing the diameter of the aorta. The features of heart rate in patients with MH – relative tachycardia during daylight hours, reducing the symptoms of sinus arrhythmia, decreased heart rate variability power spectral. It is shown that for boys with MH is characterized by lengthening the electrical systole (QT interval), 21.4% of cases greater than 480 Ms. At the same time, the DCD diagnostic algorithm that is described in the recommendations of the Russian Scientific Society of therapists (RSSIM leads to over-diagnosis this condition in young age does not allow to identify the structural and functional features of the heart and could not be recommended for practical use.

Keywords: marfanoid habitus; dysplasia of connective tissue; cardiac anomalies; electrical instability of the myocardium; young people.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. До сих пор существует терминологическая путаница и несогласованность критериев диагностики таких нарушений. Российским кардиологическим обществом были приняты рекомендации, согласно которым все ННСТ были разделены на классифицируемые и неклассифицируемые [4], а сама классификация была приведена в соответствие с используемыми за рубежом. Как синоним неклассифицируемых ННСТ воспринималась и дисплазия соединительной ткани (ДСТ).

Термин «дисплазия соединительной ткани» был предложен в 80-х годах В.М. Яковлевым. Для распознавания ДСТ довольно долго использовался количественный подход, основанный на выявлении условно избранного числа внешних и/или висцеральных признаков дизэмбриогенеза. При этом разные исследователи произвольно выбирали как перечни оцениваемых признаков, так и диагностические пороги числа признаков дизэмбриогенеза, необходимых для оценки дисплазии, — от 3 до 6–8 признаков. Это привело к тому, что результаты, получаемые разными авторами, оказывались несопоставимыми друг с другом. Несмотря на это, Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) приняло в 2016 году рекомендации, согласно которым все ННСТ называются ДСТ, а диагностика ДСТ сводится к выявлению 30 синдромов, охватывающих практически все разделы медицины, от косметического синдрома до синдрома внезапной смерти [5].

Необходимо отметить, что вопрос о классификации ННСТ возникал и перед нашими западными коллегами. В 1986 году были разработаны первые рекомендации по диагностике ННСТ (Берлинская нозология). По мере накопления клинического материала и развития молекулярной генетики были сформулированы и пересмотрены критерии диагностики синдрома Марфана (СМ) [13, 15], согласованы критерии диагностики синдрома Элерса–Дан-

ло [12], синдрома гипермобильности суставов с последующей их ревизией Грехемом (2000) [14]. Основной задачей этих рекомендаций было уменьшение гипердиагностики ННСТ и создание предпосылок для дальнейших лабораторных и генетических исследований этой патологии. В то же время экспертами, работающими в области изучения ННСТ, подчеркивалось, что на современном этапе развития науки для анализа ДСТ должен использоваться прежде всего клинический подход, а не молекулярный анализ.

Учитывая недостатки вышеназванных подходов к диагностике ДСТ, использующихся в нашей стране, и опираясь на международные согласованные подходы диагностики некоторых ННСТ, комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО) в 2009 году создан, а в 2012-м пересмотрен принципиально новый подход к классификации и диагностике ННСТ [4]. Авторы рекомендаций предлагают использовать принятый международным сообществом термин «наследственные нарушения соединительной ткани» и отказаться от термина «дисплазия соединительной ткани». Согласно РКО, следует выделять группу ННСТ, имеющих согласованные рекомендации по диагностике (синдромы Марфана, Элерса–Данло, Луиса–Дитца и др.) а также ряд наследственных синдромов (первичный пролапс митрального клапана) и диспластических фенотипов, в первую очередь марфаноидную внешность (МВ), а также элерсоподобный фенотип и доброкачественную гипермобильность суставов. Более подробно обоснование выделения марфаноидной внешности как фибриллопатии представлено в нашей работе [2].

Наиболее распространенным и относительно хорошо изученным диспластическим фенотипом в настоящее время является МВ — выявляемая по наличию по крайней мере четырех костных стигм дизэмбриогенеза без признаков поражения сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также зрительного аппарата. К таким признакам относят:

долихостеномелию (ДСМ), арахнодактилию, килевидную и воронкообразную деформации грудной клетки, сколиотическую деформацию позвоночника, плоскостопие, вальгусную деформацию стопы, арковидное небо, лицевые дизморфии (нарушение прикуса и нарушения роста зубов и другие).

Критерии диагностики МВ были разработаны с учетом Гентской нозологии, предложенной для выявления СМ (1996) [13]. При этом авторы рекомендаций РКО допускают использование более мягких пороговых значений для долихостеномелии. ДСМ называют изменение длинниковых размеров скелета. Согласно Гентской нозологии [15], для выявления СМ необходимо выполнение одновременно обоих коэффициентов долихостеномелии (КД) — отношение размаха рук к росту ($PP : P > 1,05$) и соотношение верхнего сегмента тела к нижнему ($B : H < 0,86$). Для диагностики МВ согласно рекомендациям РКО достаточно хотя бы одного коэффициента, а диагностический порог для каждого из них снижен до $> 1,03$ для $PP : P$, а для $B : H$ до $< 0,89$. Само собой разумеется, что снижение пороговых значений КД существенно увеличивает частоту выявления такого коэффициента. Более подробный анализ долихостеномелии как признака марфаноидной внешности представлен в нашей работе [9]. Ранее взаимосвязь между величинами КД и распространенностью различных диспластических фенотипов не изучалась.

Следует отметить также, что существующий алгоритм диагностики МВ не учитывает различной чувствительности и специфичности отдельных КП, нет также указаний на возможные гендерные особенности в распространенности этого диспластического фенотипа. Между тем даже при использовании такого формального количественного подхода к распознаванию МВ была показана прогностическая значимость МВ у лиц старших возрастных групп в развитии склеро-дегенеративных поражений аортального клапана [11] и фибрилляции предсердий у лиц с ИБС [1]. Было показано также, что лицам молодого возраста с четырьмя и более КП свойственно более частое выявление наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии в патологическом количестве [10], есть данные о снижении у таких обследованных толерантности к физическим нагрузкам [7]. При оценке вегетативного статуса у лиц с четырьмя костными признаками довольно часто отмечается патологическая реакция на ортопробу [6]. Есть также основания полагать, что у лиц с МВ, также как и у пациентов с синдромом Марфана, развивается кардиомиопатия, проявляющаяся снижением циркуферентной деформации миокарда передней и боковой стенок левого желудочка [3].

Вместе с тем группой экспертов, сторонников учения В.М. Яковлева о ДСТ, в рамках Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) в 2016 году были выпущены рекомендации, содержащие другие подходы к диагностике ННСТ, которые авторы называют дисплазиями. Согласно рекомендациям РНМОТ следует выделять генетически обусловленные синдромные формы ДСТ (синдром Марфана, Элерса–Данло, несовершенный остеогенез, синдром Билса, синдром Стиклера и др.) и мультифакторные — неклассифицируемые (ДСТ), которые имеют генетическую основу, но проявляются под воздействием многих факторов. В рекомендациях РНМОТ предлагается выделять три группы ДСТ, из которых только I группа относится к лицам моложе 35 лет. Поскольку наибольшее число работ, посвященных проблеме ДСТ, относится к этой возрастной группе, именно лица этого возраста представляли для нас наибольший интерес.

Анализируя таблицу, на которой Г.И. Нечаевой и др. (2016) представлен алгоритм диагностики ДСТ, можно прийти к выводу, что, наравне с синдромными формами, к первой группе авторы относят и лиц, имеющих лишь астенический тип конституции и деформацию грудной клетки и/или сколиотическую деформацию позвоночника.

Таким образом, в настоящее время на территории России сложилась ситуация, при которой существуют два варианта действующих клинических рекомендаций — РКО (2012) и РНМОТ (2016), прямо противоречащих друг другу.

Целью настоящей работы явилось сравнение двух действующих рекомендаций по диагностике ННСТ.

ЗАДАЧИ

1. Определить распространенность отдельных костных признаков дизэмбриогенеза среди практически здоровых лиц молодого возраста.
2. Установить распространенность марфаноидной внешности как диспластического фенотипа.
3. Оценить встречаемость малых аномалий сердца у лиц с марфаноидной внешностью и дисплазией соединительной ткани.
4. Изучить морфофункциональные и гемодинамические характеристики сердца у лиц с МВ и ДСТ.
5. Выявить критерии электрической нестабильности миокарда у лиц с марфаноидной внешностью и дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения распространенности костных признаков (КП) дизэмбриогенеза обследовано 967 практически здоровых лиц молодого воз-

раста из числа студентов СПбГПМУ в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $20,1 \pm 2,1$ года), из них — 330 юношей и 637 девушек. Всем обследованным выполнено фенотипическое обследование. Выявление КП производили согласно общепринятой методике (рекомендации РКО). Оценивались следующие КП: деформации грудной клетки (ДГК) — килевидную (КДГК) и воронкообразную (ВДГК), сколиотическая деформация позвоночника (СДП), лицевые дисморфии (нарушения прикуса, неправильный рост зубов), плоскостопие, арахнодактилия (АРД), включающая два симптома — запястья и большого пальца. Оценивали также распространенность астенического типа конституции (АТК), который не относится к КП согласно рекомендациям РКО, но необходим для диагностики ДСТ по рекомендациям РНМОТ. Части обследованных (562 человека) выполнена антропометрия с определением коэффициентов долихостеномелии (КД) — отношение размаха рук к росту (РР : Р) и соотношение верхнего и нижнего сегментов тела (В : Н).

Для оценки распространенности малых аномалий сердца (МАС) и морфометрических характеристик сердца 611 обследованным было выполнено ЭхоКГ-исследование на аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, матричный фазированный датчик 3,5 МГц), в 2D, доплеровском и цветном М-режиме по общепринятой методике. К МАС относили: анев-

ризму межпредсердной перегородки (АМПП), пролапс трикуспидального клапана (ПТК), асимметрию трехстворчатого аортального клапана (АТАК), повышенную трабекулярность левого желудочка (ПТЛЖ), добавочные папиллярные мышцы (ДПМ), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ).

С целью выявления параметров электрической нестабильности миокарда 140 обследованных мужского пола подверглись холтеровскому мониторингованию (ХМ) ЭКГ. Регистрация ХМ ЭКГ осуществлялась на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника 04» и «Кардиотехника 07» — 12 общепринятых отведений, с последующей обработкой записей программой Result 3 (ЗАО «ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Время мониторингования составляло 22–25 часов. Мониторирование начинали в утренние часы и проводили в амбулаторных условиях. Электрическая нестабильность оценивалась весьма условно по снижению показателей variability сердечного ритма (ВСР) и склонности к его стабилизации на фоне относительной тахикардии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как оказалось, распространенность костных признаков среди практически здоровых лиц молодого возраста довольно высока (табл. 1). Более чем у половины обследованных обнаружили сколиотическую деформацию позвоночника (СДП), несколько реже

Таблица 1

Распространенность астенического типа конституции и костных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста

Признак	Всего обследовано 967 — 100 %	
	абс. число	%
АТК	449	46,4
ДГК (КДГК + ВДГК)	137	14,2
КДГК	19	1,9
ВДГК	118	12,2
СДП	608	62,9
Арковидное небо	309	32,0
Лицевые дисморфии:	368	38,1
• нарушения прикуса	237	24,5
• неправильный рост зубов	279	28,9
Арахнодактилия (один из симптомов)	426	44,1
Арахнодактилия (оба симптома)	198	20,5
Симптом запястья	362	37,4
Симптом большого пальца	259	26,8
Плоскостопие	300	31,0
Вальгусная деформация стопы	60	6,2

встречались лицевые дисморфии, арахнодактилия (АРД), оцененная по наличию хотя бы одного из симптомов (РР : Р и В : Н) и плоскостопие. Астенический тип конституции (АТК), который согласно рекомендациям РНМОТ обязателен для выявления ДСТ, выявлен почти у половины обследованных (см. табл. 1).

При этом большинство костных признаков достоверно чаще выявляются у лиц мужского пола — в первую очередь деформации грудной клетки, арковидное небо, а также лицевые дисморфии (неправильный рост зубов). Астенический тип конституции, который согласно рекомендациям РНМОТ необходим для диагностики ДСТ, также значимо чаще выявлялся у юношей (табл. 2). Отдельно следует рассмотреть АРД. Распространенность симптома большого пальца не зависит от гендерной принадлежности. В то же время симптом запястья значимо чаще выявлялся у юношей, чем у девушек (41,2 и 35,5 % соответственно, $p = 0,08$). АРД при использовании рекомендаций РКО выявляется с равной частотой у лиц женского и мужского пола. В то же время использование более жестких критериев диагностики, изложенных в Гентских критериях (обязательное наличие обоих симптомов), делает АРД более свойственной лицам мужского пола.

Одним из признаков, характеризующих вовлечение костной системы, является долихостеномелия. Напомним, что согласно Гентским критериям для распознавания синдрома Марфана устанавливаются более жесткие пороговые значения — РР : Р > 1,05 и В : Н < 0,86 с обязательным одновременным их

выполнением. Авторы рекомендаций РКО для диагностики МВ допускают использование более мягких пороговых значений коэффициентов долихостеномелии (КД) — РР : Р > 1,03 и В : Н < 0,89, а о долихостеномелии (ДСМ) можно говорить при выполнении хотя бы одного из КД.

Мы оценили распространенность пороговых значений КД у практически здоровых лиц молодого возраста. Данные о распространенности пороговых значений КД согласно ГК (2010) и РКО (2012) представлены в таблице 3.

Как видно из представленной таблицы, долихостеномелию по наличию одного мягкого КД удается выявить у 41,3 % обследованных, что свидетельствует о низкой специфичности такого подхода. У трети обследованных выполнялось превышение порога отношения верхнего сегмента тела к нижнему, в два раза реже встречалось превышение отношения размаха рук к росту. Использование более жестких пороговых значений для КД, согласно Гентским рекомендациям (2010), позволяет выявить долихостеномелию только у 3 % обследованных, при этом опять же значительно чаще выполняется превышение порогового соотношения верхнего сегмента тела к нижнему.

Гендерный анализ распространенности отдельных КД и их сочетания в зависимости от избранного порога диагностики представлен в таблице 4.

Как видно из таблицы, все КД значимо чаще превышают пороговые значения у лиц мужского пола.

Таблица 2

Гендерные особенности распространенности астенического типа конституции и костных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста

Признак	Юноши 330 — 100 %		Девушки 637 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
АТК	184	55,8	265	41,6	0,00001
ДГК (КДГК + ВДГК)	75	22,7	62	9,7	0,00001
КДГК	12	3,6	7	1,1	0,007
ВДГК	62	18,8	56	8,8	0,00001
СДП	214	64,8	394	61,9	0,37
Арковидное небо	129	39,1	180	28,3	0,0001
Лицевые дисморфии:	141	42,7	227	35,6	0,0007
• нарушения прикуса	78	23,6	159	25,0	0,63
• неправильный рост зубов	118	35,8	119	18,7	0,00001
Арахнодактилия (один из симптомов)	156	47,3	270	42,4	0,14
Арахнодактилия (оба симптома)	78	23,6	120	18,8	0,07
Симптом запястья	136	41,2	226	35,5	0,08
Симптом большого пальца	95	28,8	164	25,7	0,30
Плоскостопие	108	32,7	192	30,1	0,40
Вальгусная деформация стопы	23	7,0	37	5,8	0,46

Таблица 3

Встречаемость диагностически значимых коэффициентов долихостеномелии среди практически здоровых лиц молодого возраста

Коэффициенты долихостеномелии	Всего обследовано 562 — 100 %	
	абс. число	%
Рекомендации РКО (2012)		
PP : P > 1,03	83	14,8
B : H < 0,89	196	34,9
Один из двух КД	232	41,3
Гентские критерии (2010)		
PP : P > 1,05	26	4,6
B : H < 0,86	120	21,4
Один из двух КД	129	23,0
Оба КД	17	3,0

Таблица 4

Гендерные различия распространенности коэффициентов долихостеномелии среди практически здоровых лиц молодого возраста

Признак	Юноши 142 — 100 %		Девушки 420 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
Рекомендации РКО (2012)					
PP : P > 1,03	36	25,4	47	11,2	0,00001
B : H < 0,89	71	50,0	125	29,8	0,00001
Один из КД	83	58,5	149	35,5	0,00001
Гентские критерии (2010)					
PP : P > 1,05	14	9,9	12	2,9	0,0007
B : H < 0,86	48	34,3	72	17,1	0,00001
Один из КД	53	37,6	76	18,1	0,00001
Оба КД	9	6,4	7	1,7	0,004

Использование алгоритма РКО позволяет выявить ДСМ более чем у половины юношей и у трети девушек. Согласно Гентской нозологии, оба КД одновременно выявляли лишь в единичных случаях, при этом опять же значительно чаще превышал пороговые значения признак — соотношение верхнего сегмента тела к нижнему. Крайне низкая чувствительность ДСМ, оцененной согласно Гентским критериям, не позволяет использовать эти пороговые значения при обследовании практически здоровых лиц молодого возраста в таком виде. Однако можно ожидать, что использование более жестких пороговых значений для отдельных коэффициентов без обязательного указания об их одновременном выполнении будет более тесно коррелировать с костными стигмами дизэмбриогенеза.

Полученные нами существенные различия в распространенности большинства костных признаков наводят на мысль о необходимости уточнения подходов к диагностике МВ и разработке алгоритма,

учитывающего не только число, но и специфичность признаков.

Далее нами была определена распространенность МВ среди практически здоровых лиц молодого возраста. Оказалось, что порог в четыре любых КП преодолевает почти половина юношей и четверть девушек. Таким образом, использование формального подхода, изложенного в рекомендациях РКО, с одной стороны, не учитывает специфичности и гендерных особенностей отдельных признаков, а с другой — приводит к существенной гипердиагностике этого диспластического фенотипа у лиц молодого возраста. Учитывая указанные недостатки, мы предложили иной алгоритм диагностики МВ. К группе МВ мы предлагаем относить лиц, имеющих не менее четырех костных признаков, среди которых обязательно сочетание АРД и ДСМ, оцененных согласно рекомендациям РКО (хотя бы один из коэффициентов долихостеномелии и по крайней мере один симптом арахнодактилии),

и не менее двух признаков для юношей и не менее одного признака для девушек из следующего перечня: деформации грудной клетки (килевидная и воронкообразная), арковидное небо, долихостеномелия, оцененная согласно Гентским критериям. При использовании такого алгоритма МВ выявляется у 16 % юношей и 9 % девушек, различия достоверны (табл. 5).

Далее мы оценили распространенность кожных и суставных признаков дизэмбриогенеза у лиц с МВ, диагностированной согласно предложенному нами алгоритму (табл. 6). Оказалось, что для лиц с МВ характерно более частое выявление кожных признаков дизэмбриогенеза: повышенной растяжимости кожи (ПРК) (безболезненное оттягивание кожи над латеральным краем ключицы на 2 см и более), кожных атрофических стрий, атрофических рубцов, варикозного расширения вен нижних конечностей и прямой кишки (геморрой). Значимо выше у лиц с МВ среднее количество кожных признаков и признаков вовлечения кожной системы (3 и более кожных признака). Гипермобильность суставов, оцененная по шкале Beington (4 и более баллов), более чем в два раза чаще определяется у лиц с МВ.

Далее была оценена распространенность ДСТ, диагностированной согласно рекомендациям РНМОТ. Напомним, что диагностика ДСТ согласно этому

алгоритму требует выявления деформации грудной клетки и/или сколиотической деформации позвоночника у лица с астеническим типом конституции. Распространенность ДСТ у практически здоровых лиц молодого возраста составила 34 %. Очевидно, что большая часть обследованных, оказавшихся в группе лиц с ДСТ, имела сочетание АТК со сколиотической деформацией позвоночника. При проведении гендерного анализа было показано, что у лиц мужского пола распространенность ДСТ оказалась достоверно более высокой. ДСТ у юношей выявлялась в 41 %, а у девушек в 32 % случаев ($p < 0,05$).

Анализ встречаемости кожных признаков и гипермобильности суставов у лиц с ДСТ (РНМОТ, 2016) показал, что для лиц с ДСТ характерна большая распространенность некоторых кожных признаков (повышенная растяжимость кожи и тонкая кожа). В два раза чаще у девушек с ДСТ определено вовлечение кожной системы (3 и более кожных признака). Однако кожные атрофические стрии — один из наиболее важных признаков, входящих в шкалу оценки системного вовлечения соединительной ткани, выявлялись с одинаковой частотой у лиц с ДСТ и контрольной группой (табл. 7).

Далее нами была оценена распространенность МАС у юношей с МВ, оцененной согласно нашему алгоритму. Группу контроля составили юно-

Таблица 5

Распространенность марфаноидной внешности среди практически здоровых лиц молодого возраста в зависимости от избранного диагностического порога

Критерии диагностики	Юноши 142 — 100 %		Девушки 420 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
4 и более любых КП (МВ согласно рекомендациям РКО)	66	46,5	97	23,0	0,00001
МВ (уточненные критерии)	23	16,2	38	9,0	0,01

Таблица 6

Распространенность кожных признаков и гипермобильности суставов у юношей с марфаноидной внешностью

Признак	МВ 25 — 100 %		Контроль (0–2 КП) 42 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
Повышенная растяжимость кожи	15	60,0	8	19,5	0,001
Атрофические стрии	8	32,0	1	2,4	0,001
Атрофические рубцы	8	32,0	1	2,4	0,001
Варикозное расширение вен	5	20,0	3	7,1	0,12
Среднее кол-во кожных признаков	1,7 ± 1,1		0,4 ± 0,8		0,00001
Вовлеченность кожной системы	6	24,0	1	2,4	0,007
Среднее кол-во баллов по Beington	2,7 ± 1,8		1,7 ± 1,7		0,02
Гипермобильность суставов (≥ 4 баллов по Beington'у)	8	32,0	6	14,3	0,09

Таблица 7

Распространенность кожно-мышечных признаков и гипермобильности суставов у девушек с долихостеномелией (рекомендации РНМОТ, 2016)

Признак	ДСТ 134 — 100 %		Без ДСТ 286 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
Повышенная растяжимость кожи	20	14,9	17	5,9	0,009
Тонкая кожа	13	9,7	12	4,2	0,05
Бархатистая кожа	3	2,2	2	0,7	0,26
Атрофические стрии	41	30,6	85	29,7	0,86
Атрофические рубцы	11	8,2	12	4,2	0,13
Варикозное расширение вен	12	9,0	38	13,3	0,17
Среднее кол-во кожных признаков	0,88 ± 1,0		0,4 ± 0,8		0,01
Вовлеченность кожной системы	9	6,7	8	2,8	0,05
Среднее кол-во баллов по Beington	3,84 ± 2,5		3,42 ± 2,4		0,12
Гипермобильность суставов (≥ 4 баллов по Beington)	77	57,5	133	46,5	0,03

Таблица 8

Распространенность малых аномалий сердца у юношей с марфаноидной внешностью

МАС	МВ 20 — 100 %		Контроль (0–2 КП) 27 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
АМПП	3	15,0	1	3,7	0,17
ПТК	8	40,0	2	7,4	0,009
АТАК	6	30,0	2	7,4	0,04
ПТЛЖ	9	45,0	3	11,1	0,01
ЛХЛЖ	18	90	21	77,8	0,27
ЛХЛЖ знач.	14	77,8	13	48,1	0,04
Среднее кол-во МАС	2,1 ± 1,4		0,9 ± 0,7		0,0004

Таблица 9

Распространенность малых аномалий сердца у юношей с долихостеномелией (согласно алгоритму РНМОТ)

МАС	ДСТ 29 — 100 %		Контроль 34 — 100 %		Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	
АМПП	5	17,2	2	5,9	0,17
ПТК	6	20,1	5	15,2	0,58
АТАК	5	17,2	4	12,1	0,58
ПТЛЖ	6	20,7	6	17,6	0,77
ЛХЛЖ	23	82,1	28	82,4	0,98
Среднее кол-во МАС	1,2 ± 0,8		1,1 ± 0,7		0,6

ши с единичными костными признаками (не более двух). Для лиц с МВ характерно более частое выявление таких МАС, как пролапс трикуспидального клапана (ПТК), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), повышенная трабекулярность левого желудочка (ПТЛЖ), значимые ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ), к которым мы отнесли хорды срединной, срединно-базальной ло-

кализации, а также множественные ложные хорды. Значимо выше у лиц с МВ оказалось и среднее количество МАС (табл. 8).

Аналогичный анализ был проведен в группе лиц мужского пола с ДСТ, диагностированной по рекомендациям РНМОТ (табл. 9).

Как видно из представленной таблицы, при использовании алгоритма диагностики ДСТ, согласно

рекомендациям РНМОТ, существенных различий в распространенности МАС в сформированных группах выявлено не было. Такие МАС, как пролапс трикуспидального клапана (ПТК), асимметрия трехстворчатого аортального клапана, повышенная трабекулярность (ПТЛЖ) и ложные хорды (ЛХЛЖ) левого желудочка, добавочные папиллярные мышцы (ДПМ), встречались с одинаковой частотой у лиц с ДСТ и в группе контроля. Среднее количество МАС также оказалось практически одинаковым.

Далее были оценены морфометрические характеристики сердца у лиц с МВ, диагностированной согласно описанным выше критериям (табл. 10).

На первый взгляд полученные нами данные о равном диаметре восходящей аорты у лиц с МВ и группы контроля могут вступать в противоречие с литературными данными о сравнительно большем диаметре восходящей аорты у лиц с синдромом Марфана и родственным ему ННСТ. Однако нам представляется, что для выявления тенденций к расширению аорты у практически здоровых лиц молодого возраста важнее использовать не абсолютные значения диаметра аорты, а коэффициент — отношение диаметра восходящей аорты (вАо) к диаметру аорты (Ао) на уровне синусов Вальсальвы. Как видно из таблицы, это соотношение достоверно выше у девушек с МВ. Также лицам с МВ свойственны большие значения толщины межжелудоч-

ковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) левого желудочка и связанные с этим большая масса миокарда (ММ) и индекс массы миокарда (ИММ). Это может быть объяснено склонностью пациентов с МВ к гиперсимпатикотонии и развитием так называемого диспластического ремоделирования сердца (см. табл. 10). Следует отметить, что аналогичные особенности сердца были выявлены и в группе лиц мужского пола.

Подобный анализ был проведен у лиц с ДСТ, диагностированной согласно рекомендациям РНМОТ (2016). Выявить особенности морфометрических показателей сердца у лиц, сгруппированных таким образом, нам не удалось (табл. 11).

Таким образом, получены данные, которые можно трактовать как свидетельство преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции сердечной деятельности. Обычно гиперсимпатикотонию оценивают по снижению показателей variability сердечного ритма (ВСР) и склонности его к стабилизации на фоне относительной тахикардии. Для выявления признаков гиперсимпатикотонии в группе лиц с МВ и ДСТ были оценены временные и спектральные характеристики сердечного ритма. Результаты представлены в таблице 12.

Как видно из таблицы, лицам с МВ свойственны более низкие значения показателя рNN50, харак-

Таблица 10

Эхокардиографические показатели у лиц женского пола с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n = 18)	Контроль (n = 61)	Достоверность различий
Ао	24,5 ± 3,7	27,0 ± 3,1	0,005
вАо	25,0 ± 3,3	24,0 ± 2,9	0,22
вАо/Ао	1,04 ± 0,16	0,91 ± 0,11	0,0002
МЖП	8,6 ± 1,2	8,2 ± 1,0	0,15
ЗС	8,2 ± 1,2	7,5 ± 1,1	0,02
ММ	140,8 ± 29,1	119,8 ± 28,9	0,008
ИММ	79,4 ± 12,7	70,9 ± 14,2	0,02

Таблица 11

Эхокардиографические показатели у лиц женского пола с долихостеномелией (РНМОТ, 2016)

Показатель	ДСТ (n = 72)	Без ДСТ (n = 93)	Достоверность различий
Аорта, син. Вальс., мм	26,5 ± 3,5	26,2 ± 3,2	н/д
Восходящая аорта, мм	24,3 ± 2,9	23,9 ± 2,7	н/д
МЖП, мм	8,4 ± 1,1	8,3 ± 1,1	н/д
ЗС, мм	7,8 ± 1,1	7,6 ± 1,2	н/д
ММ, г	131,5 ± 40,0	126,0 ± 35,7	н/д
ИММ, г/м ²	76,2 ± 17,8	73,0 ± 15,9	н/д

Таблица 12

Показатели вариабельности сердечного ритма и динамика ЧСС у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n = 28)		Контроль (n = 19)		Достоверность различий
SDNN общ.	201 ± 41		178 ± 31		0,05
SDNN дн.	134 ± 27		130 ± 26		н/д
SDNN ночн.	146 ± 41		124 ± 38		0,06
pNN50 общ.	18 ± 9		35 ± 29		0,005
pNN50 дн.	11 ± 7		30 ± 31		0,003
pNN50 ночн.	39 ± 17		52 ± 24		0,03
VLF общ.	3243 ± 1025		4106 ± 1331		0,01
VLF дн.	2365 ± 768		3319 ± 1387		0,001
VLF ночн.	5269 ± 2093		5913 ± 2007		н/д
LF общ.	1715 ± 678		2666 ± 1196		0,001
LF дн.	1382 ± 583		2390 ± 1181		0,0003
LF ночн.	2460 ± 1207		3153 ± 1515		0,08
HF общ.	743 ± 408		1019 ± 544		0,05
HF дн.	429 ± 275		642 ± 389		0,03
HF ночн.	1509 ± 1056		1598 ± 742		н/д
ЧСС дн. ср., мин-1	88,8 ± 7,5		81,5 ± 5,9		0,0009
ЧСС ночн. ср., мин-1	59,1 ± 5,4		60,3 ± 3,8		н/д
ЦИ, %	150,3 ± 14,2		141,2 ± 10,3		0,02
ЦИ > 145 %	18	67,8	7	41,2	0,07

Таблица 13

Показатели вариабельности сердечного ритма и динамика ЧСС у юношей с долихостеномелией (РНМОТ, 2016)

Показатель	ДСТ (n = 85)		Без ДСТ (n = 45)		Достоверность различий
SDNN ср.	193 ± 41		184 ± 41		н/д
pNN50 ср.	27 ± 24		22 ± 23		н/д
VLF ср.	4001 ± 2099		4319 ± 2879		н/д
LF ср.	2219 ± 1279		2262 ± 1260		н/д
HF ср.	950 ± 691		898 ± 713		н/д
ЧСС дн. ср., мин-1	84,9 ± 8,5		87,1 ± 9,5		н/д
ЧСС ночн. ср., мин-1	58,8 ± 9,3		60,7 ± 8,3		н/д
ЦИ, %	143,6 ± 14,5		144,3 ± 14,1		н/д
ЦИ > 145 %	38	44,7	18	40,0	н/д

теризующего выраженность синусовой аритмии, а также снижение мощности всех спектральных показателей сердечного ритма (VLF, LF, HF). Таким образом, речь идет о существенной стабилизации сердечного ритма у лиц основной группы. Эти изменения ВСР сопровождаются повышением уровня SDNN в ночное время, что говорит о большем разбросе значений ЧСС у юношей с МВ.

Описанные выше особенности сердечного ритма сопровождаются повышением средней дневной ЧСС у лиц с МВ. Также для юношей основной группы ха-

рактерно повышение циркадного индекса (ЦИ) — отношение средней дневной ЧСС к средней ночной. Превышение ЦИ более 145 % выявлено у $\frac{2}{3}$ лиц с МВ и менее чем у половины лиц контрольной группы.

При проведении аналогичного анализа в группе юношей с ДСТ, диагностированной по алгоритму РНМОТ, выявить достоверных изменений показателей ВСР не удалось (табл. 13).

Снижение ВСР наравне с удлинением интервала QT принято рассматривать в качестве признаков электрической нестабильности миокарда (ЭНМ).

ЭНМ расценивается как предиктор развития жизнеугрожающих аритмий и аритмической смерти. Абсолютное большинство работ по этой тематике рассматривают параметры ЭНМ у лиц старших возрастных групп с органическими заболеваниями сердца, в первую очередь — ишемической болезнью сердца. Между тем в последнее время стали появляться работы, показывающие актуальность оценки ЭНМ у лиц с ННСТ, в частности пролапсом митрального клапана [8]. Мы определили продолжительность интервала QT в течение суток у юношей с МВ. Для нивелирования влияния значений ЧСС мы оценивали только скорректированные значения этого показателя. Оказалось, что средние значения QTc достоверно выше у лиц с МВ, а у пятой части юношей основной группы в отдельные периоды времени наблюдалось превышение значения QTc > 480 мс, чего не было среди лиц контрольной группы (табл. 14).

Аналогичный анализ был проведен нами в группе лиц мужского пола с ДСТ, диагностированной по РНМОТ. Следует отметить, что для лиц с ДСТ характерны относительно большие значения максимального QTc, однако порог в 480 мс преодолевает одинаковая доля юношей как основной, так и условно контрольной группы (табл. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ алгоритма диагностики ННСТ согласно рекомендациям РНМОТ, предлагающим относить лиц молодого возраста к группе ДСТ, диагностированной на основании выявления деформаций грудной клетки или сколиоза позвоночника у пациента с астеническим типом конституции, показал, что такой алгоритм не может рекомендоваться для

практического применения. Уязвимость его связана с тем, что не учитываются наиболее специфичные костные признаки, такие как арахнодактилия, долихостеномелия, арковидное небо, не оцениваются вовсе другие внешние признаки дизэмбриогенеза — кожные, суставные. Кроме того, рекомендации РНМОТ не учитывают гендерные особенности распространенности признаков, участвующих в алгоритме диагностики ДСТ.

При попытке оценки структурных особенностей сердца у лиц с ДСТ выявить достоверного преобладания у таких обследованных малых аномалий сердца нам не удалось. Не выявлено также морфометрических особенностей сердца у таких пациентов. Показатели вариабельности сердечного ритма не различаются у юношей с ДСТ и лиц без признаков ДСТ.

Таким образом, при всей внешней привлекательности и простоте диагностики ДСТ согласно рекомендациям РНМОТ мы считаем предложение о выделении ДСТ на основании такого алгоритма малопродуктивным. Кроме того, сам термин «дисплазия соединительной ткани», на котором настаивают авторы рекомендаций РНМОТ, по нашему мнению, не может быть рекомендован для использования на практике, поскольку не отражает сути патологических изменений соединительной ткани.

Иной подход был предложен комитетом экспертов РКО (2013). Согласно ему предложено выделять диспластические фенотипы, одним из которых является марфаноидная внешность. Однако существующий протокол выявления МВ не учитывает специфичности и гендерных особенностей распространенности отдельных костных признаков. Нами предложены

Таблица 14

Значения скорректированного интервала QT у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n = 28)		Контроль (n = 19)		Достоверность различий
QTc все	402,7 ± 14,1		390,5 ± 11,2		0,01
QTc минимальный	349,9 ± 16,6		340,3 ± 18,2		0,06
QTc максимальный	459,8 ± 21,0		447,5 ± 10,5		0,02
QTc > 480 мс	6	21,4	0	0	0,03

Таблица 15

Значения скорректированного интервала QT у юношей с долихостеномелией (РНМОТ, 2016)

Показатель	ДСТ (n = 85)		Без ДСТ (n = 45)		Достоверность различий
QTc все	398,6 ± 14,6		397,9 ± 16,4		0,80
QTc мин.	345,5 ± 21,7		345,1 ± 22,6		0,92
QTc макс.	456,8 ± 16,8		449,6 ± 18,4		0,02
QTc > 480 мс	6	7,1	3	6,7	0,93

уточненные критерии диагностики МВ, учитывающие эти недостатки. При использовании такого уточненного подхода удается выявить морфоструктурные особенности сердца — преобладание у лиц с МВ малых аномалий сердца, ассоциированных с ННСТ (клинически значимые ложные хорды левого желудочка, аневризма межпредсердной перегородки, пролабирование створок трикуспидального клапана, асимметрия аортальных полулуний).

Лицам с МВ свойственно повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это подтверждается склонностью таких пациентов к тахикардии в дневные часы, повышением циркадного индекса, повышением величины разброса продолжительности интервалов RR в течение суток (показатель SDNN). В то же время выявлено существенное снижение волновой структуры сердечного ритма, что свидетельствует об ослаблении вегетативных влияний на сердечный ритм, развитие его относительной денервации. Гиперсимпатикотония в виде увеличения ЧСС приводит к большей гемодинамической нагрузке на миокард, и, как следствие, к утолщению стенок левого желудочка и увеличению массы миокарда. Развитием относительной гипертрофии миокарда можно объяснить удлинение интервала QT (электрической систолы).

Снижение спектральных параметров ВСР и уменьшение выраженности синусовой аритмии наравне с удлинением интервала QT может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак электрической нестабильности миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Сравнение классификаций ННСТ указывает на несомненные преимущества рекомендаций Российского кардиологического общества, позволяющих выделять основные наследственные синдромы и диспластические фенотипы.
2. Костные признаки дизэмбриогенеза весьма распространены среди практически здоровых лиц молодого возраста и преимущественно выявляются у лиц мужского пола.
3. Для диагностики марфаноидной внешности следует использовать предложенный нами алгоритм, позволяющий выявить этот фенотип у 16 % юношей и 9 % девушек.
4. Для лиц с марфаноидной внешностью характерно более частое выявление значимых малых аномалий сердца (пролапсы клапанов, асимметрия аортальных полулуний, аневризма межпредсердной перегородки).
5. В группе лиц с марфаноидной внешностью отмечается относительное расширение восходящей аорты и увеличение толщины миокарда левого желудочка.

6. Для юношей с марфаноидной внешностью характерно значительное снижение вариабельности сердечного ритма, а также существенное удлинение электрической систолы, что может расцениваться как проявление электрической нестабильности миокарда.

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. — 19 с. [Davtjan KU. Dysplastic syndromes and phenotypes as a possible predictor of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. 19 p. (In Russ.)]
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. — С. 38–44. [Zemcovskij YeV, Malev YeG, Reeva SV, et al. Diagnosis of hereditary disorders of connective tissue. Results and prospects. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;(102):38-44. (In Russ.)]
3. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью // Педиатр. — 2016. — Т. 4. — № 7. — С. 96–101. [Luneva EB, Malev YeG, Korshunova AL, et al. Manifestations of a cardiomyopathy at patients with Marfan's syndrome and marfanoid habitus. *Pediatr*. 2016;4(7):96-101. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED7496-101.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (первый пересмотр) // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 99. — Приложение 1. — С. 1–32. [Official Russian guidelines for inherited connective tissue diseases. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;99(Suppl.1):1-32. (In Russ.)]
5. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11. — № 1. — С. 2–76. [National recommendations of the russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(1):2-76. (In Russ.)]
6. 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. — С. 23–27. [Reeva SV,

- Malev YeG, Pankova IA, et al. Vegetative dysfunction and violations of repolarization on the ECG of rest and loading at persons of young age with marfanoid habitus and a prolapse of the mitral valve. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal*. 2013;(99):23-27. (In Russ.)
7. 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. – С. 84–88. [Reeva SV, Malev YeG, Timofeev EV, et al. Vegetative dysfunction and violations of repolarization on the ECG of rest and loading at persons of young age with marfanoid habitus and a prolapse of the mitral valve. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal*. 2015;(123):84-88. (In Russ.)]
 8. Сметанин М.Ю., Чернышова Т.Е., Пименов Л.Т., Кононова Н.Ю. Диспластическое сердце: возможно ли прогнозировать электрическую нестабильность миокарда? // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 2–2. – № 11. – С. 353–355. [Smetanin MYu, Chernyshova TE, Pimenov LT, Kononova NYu. Dysplastic heart: Is it possible to predict electrical instability of the myocardium? *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;2-2(11):353-5. (In Russ.)]
 9. 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. – 22 с. [Timofeev EV. Prevalence of the displastic syndromes and phenotypes and their interrelation with features of a warm rhythm at persons of young age. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. 22 p. (In Russ.)]
 10. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности // Трансляционная медицина. – 2013. – № 21. – С. 62–69. [Timofeev EV, Zaripov BI, Lobanov MYu, et al. Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus. *Transljacionnaja medicina*. 2013;(21):62-69. (In Russ.)]
 11. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана сердца: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 21 с. [Hasanova SI. Role of connective tissue dysplasia in the formation Sclerotiniose degenerative lesions of the aortic heart valve. [dissertation] Saint Petersburg; 2010. 21 p. (In Russ.)]
 12. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology. Villefranche. 1997. *J Med Genet*. 1998;77(1):31-7.
 13. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1996;62:417-26. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R.
 14. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology*. 2000;27(7):1777-9
 15. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.

◆ Информация об авторах

Эдуард Вениаминович Земцовский – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

Евгений Владимирович Тимофеев – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: darrieux@mail.ru.

Эдуард Геннадьевич Малев – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

◆ Information about the authors

Eduard V. Zemtsovsky – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

Evgeniy V. Timofeev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: darrieux@mail.ru.

Eduard G. Malev – MD, PhD, Leading Scientist, Department of Connective Tissue Disorders. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.