

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.4.009>



Николаева Е.А.^{1,2} ✉, Семячкина А.Н.¹, Подгорный А.Н.^{1,2}, Боченков С.В.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Диагностика наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани у детей: лекция

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Николаева Е.А.; анализ данных и написание текста – Николаева Е.А., Боченков С.В., Подгорный А.Н.; научное редактирование – Николаева Е.А., Семячкина А.Н.

Подана: 30.06.2023

Принята: 20.11.2023

Контакты: kate_nikolaeva09@mail.ru

Резюме

Наследственные синдромы дисплазии соединительной ткани составляют большую группу патологий, в которую входят около 50 заболеваний и их типов. Синдромы, как правило, имеют мультисистемные проявления, и пациенты требуют наблюдения команды специалистов. Такие заболевания, как несовершенное костеобразование и буллезный эпидермолиз, отличаются характерным фенотипом, но при других нозологических формах моногенных болезней соединительной ткани отмечается много общих проявлений, что обуславливает диагностические трудности.

Цель лекции – подчеркнуть сходство клинической картины и выделить различия фенотипа отдельных синдромов дисплазии соединительной ткани.

В отделении врожденных и наследственных заболеваний Института Ю.Е. Вельтищева в 2022 г. были обследованы 202 ребенка с моногенными дисплазиями соединительной ткани, среди них с несовершенным костеобразованием – 78, синдромом Элерса – Данло – 59, синдромом Марфана – 53, синдромами Стиклера и Лоеца – Дитца – по 4, синдромом Билса – 3 и cutis laxa – 1. При установлении диагноза оценивали клинический фенотип, принимали во внимание наличие/отсутствие кардинальных признаков того или иного синдрома, учитывали генетические данные. Обращено внимание на фенотипическое сходство синдромов Элерса – Данло, Марфана, Стиклера, Лоеца – Дитца, Билса, cutis laxa. Диагностические трудности также были связаны с манифестацией неполного симптомокомплекса в детском возрасте и с сочетанием двух синдромов дисплазии соединительной ткани у одного пациента. Подчеркнуто, что точная идентификация нозологической формы болезни достигается при проведении генетического тестирования.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, диагностика, синдромы Марфана, Элерса – Данло, Лоеца – Дитца, Билса, Стиклера, cutis laxa

Ekaterina A. Nikolaeva^{1,2} ✉, Alla N. Semyachkina¹, Andrey N. Podgorny^{1,2},
Sergey V. Bochenkov¹

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery
of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diagnosis of Hereditary Syndromes of Connective Tissue Dysplasia in Children: A Lecture

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Ekaterina A. Nikolaeva; data analysis and text writing – Ekaterina A. Nikolaeva, Sergey V. Bochenkov, Andrey N. Podgorny; scientific editing – Ekaterina A. Nikolaeva, Alla N. Semyachkina.

Submitted: 30.06.2023

Accepted: 20.11.2023

Contacts: kate_nikolaeva09@mail.ru

Abstract

Hereditary syndromes of connective tissue dysplasia constitute a large group of pathologies, which includes about 50 diseases and their types. Syndromes, as a rule, have multisystem manifestations, and patients require the supervision of a team of specialists. Diseases such as osteogenesis imperfecta and epidermolysis bullosa are characterized by a characteristic phenotype, but in other nosological forms of monogenic connective tissue diseases, there are many common manifestations, which causes diagnostic difficulties.

Purpose of the lecture – to emphasize the similarity of the clinical picture and highlight the differences in the phenotype of individual syndromes of connective tissue dysplasia. In the Department of Congenital and Hereditary Diseases of the Yu.E. Veltischev Institute 202 children with monogenic connective tissue dysplasia were examined in 2022, among them with osteogenesis imperfect – 78, Ehlers – Danlos syndrome – 59, Marfan syndrome – 53, Stickler and Loetz – Dietz syndromes – 4, Beals syndrome – 3 and cutis laxa – 1. When diagnosing, the clinical phenotype was evaluated, the presence/absence of cardinal signs of a particular syndrome and genetic data were taken into account. Attention is drawn to the phenotypic similarity of Ehlers – Danlo, Marfan, Stickler, Loetz – Dietz, Beals, cutis laxa syndromes. Diagnostic difficulties were also associated with the manifestation of an incomplete symptom complex in childhood and with a combination of two syndromes of connective tissue dysplasia in one patient. It is emphasized that the correct identification of the nosological form of the disease is achieved through genetic testing.

Keywords: children, connective tissue dysplasia, diagnostics, Marfan, Ehlers – Danlos, Loeys – Dietz, Beals, Stickler, cutis laxa syndromes

■ ВВЕДЕНИЕ

Наследственные синдромы дисплазии соединительной ткани – большая группа патологий, в которую входят около 50 заболеваний и их генетических вариантов/типов. Все нозологические формы относятся к орфанным состояниям. Среди наиболее часто встречающихся – синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, несовершенное костеобразование.

В силу мультисистемности поражения пациенты, страдающие наследственными болезнями соединительной ткани, нуждаются в наблюдении различных специалистов: педиатра, ортопеда, хирурга, окулиста, сурдолога, кардиолога и др. Общие звенья патогенеза обуславливают появление сходной симптоматики при разных нозологических формах, что ведет к трудностям при установлении диагноза.

■ ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ

Подчеркнуть сходство клинической картины и выделить различия фенотипа отдельных синдромов дисплазии соединительной ткани.

■ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДИСПЛАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Соединительная ткань – самый распространенный вид биологической ткани в организме человека. Важной составляющей соединительной ткани, кроме клеток, является межклеточный матрикс, включающий волокнистые структуры и основное вещество. Волокнистые структуры представлены коллагеновыми, ретикулярными и эластическими волокнами. Основное вещество состоит из тканевой жидкости, а также белковых и полисахаридных соединений – гликозаминогликанов, протеогликанов, гликолипидов и др., в их число входят ламинин, фибронектин, эластин, фибриллин, фибулин, интегрин, тенасцин и др. [1, 2]. Функции соединительной ткани многообразны. Помимо очевидной механической и формообразующей функции, большое значение для организма имеет активное участие компонентов соединительной ткани в обмене веществ и его регулировании, активации/ингибировании сигнальных систем, влияние на экспрессию генов, пролиферацию и дифференцировку клеток, процесс апоптоза и др. [3].

Наследственные дисплазии соединительной ткани обусловлены мутациями генов, кодирующих волокнистые структуры, элементы основного вещества, факторы (в том числе ферменты), определяющие метаболизм, трофическую, регенераторную и другие функции соединительной ткани и ее внеклеточного матрикса. Основные нозологические формы представлены в таблице.

Как следует из таблицы, большая группа заболеваний представлена коллагенопатиями, связанными с генами, непосредственно контролирующими биосинтез цепей различных типов коллагена, или с генами, определяющими пространственную структуру и образование поперечных связей коллагена. Часть заболеваний обусловлена мутациями в генах белков внеклеточного матрикса: фибриллина 1 и 2, тенасцина, фибулина, ламинина, эластина, интегрина. Происхождение ряда форм связано с мутациями генов, влияющих на регуляторные и метаболические процессы в соединительной ткани: сигнальную систему трансформирующего фактора роста бета, обмен гликозаминогликанов, серина и пролина. Следует указать, что не все коллагенопатии входят в группу дисплазий соединительной ткани. Например, синдром Альпорта, или прогрессирующее поражение почек с тугоухостью (гены COL4A1, COL4A2, COL4A3), относится к тяжелым нефропатиям, синдромы Ульриха и Бетлема (COL6A1, COL6A2, COL6A3) – к мышечным дистрофиям.

Основные наследственные синдромы дисплазии соединительной ткани [4–7]
The main hereditary connective tissue dysplasia syndromes [4–7]

Нозологическая форма, типы	Гены	Продукты генов	Тип наследования
Синдром Марфана	FBN1	Фибриллин 1	АД
Синдром Вейла – Марчезани 2 (Weill-Marchesani)	FBN1	Фибриллин 1	АД
Семейная эктопия хрусталика, 2 типа	FBN1, ADAMTSL4	Фибриллин 1, гликопротеин	АД, АР
Гелеофизическая дисплазия 2	FBN1	Фибриллин 1	АД
Акромикрическая дисплазия	FBN1	Фибриллин 1	АД
Синдром липодистрофии	FBN1	Фибриллин 1	АД
MASS-синдром	FBN1	Фибриллин 1	АД
Синдром Билса (Beals)	FBN2	Фибриллин 2	АД
Синдром Лоеца – Дитца (Loeys-Dietz), 5 типов	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFBR2, TGFBR3	Рецепторы и сигнальные белки системы трансформирующего фактора роста бета	АД
Синдром Стиклера (Stickler), 4 типа	COL2A1, COL11A1, COL9A1, COL9A2	Цепи коллагена 2-го, 9-го, 11-го типов	АД, АР
Синдром Шпринтцена – Гольдбергера (Shprintzen-Goldberg)	SKI	Протеин SKI, взаимодействующий с трансформирующим фактором роста бета	АД
Синдром Элерса – Данло (Ehlers-Danlos), 13 типов	COL1A1, COL1A2, COL5A1, COL5A2, COL3A1, PLOD1, FKBP14 и др.	Цепи коллагена 1-го, 3-го, 5-го, 12-го типов, факторы стабильности и регуляции сборки коллагеновых волокон, ферменты биосинтеза гликозаминогликанов и др.	АД, АР
Несовершенное костеобразование, более 20 типов	COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1, CRTAP, P3H1, FKBP10, BMP1 и др.	Цепи коллагена 1-го типа, костный трансмембранный протеин, костный морфогенетический протеин, шаперон коллагена, ферменты обмена серина и пролина и др.	АД, АР
Синдром вялой кожи (cutis laxa), около 10 типов	ELN, ALDH18A1, ATP6V0A2, FBLN4, FBLN5, PYCR1, LTBP4 и др.	Эластин, лизосомные АТФазы, фибулины, ферменты биосинтеза пролина, белок системы трансформирующего фактора роста бета и др.	АД, АР
Буллезный эпидермолиз, около 20 типов	COL7A1, COL17A1, LAMB3, LAMA3, LAMC2, MMP1, ITGB4 и др.	Коллаген 7-го и 17-го типа, субъединицы ламинина, металлопротеиназа (коллагеназа), интегрин	АД, АР

Примечания: АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДИСПЛАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

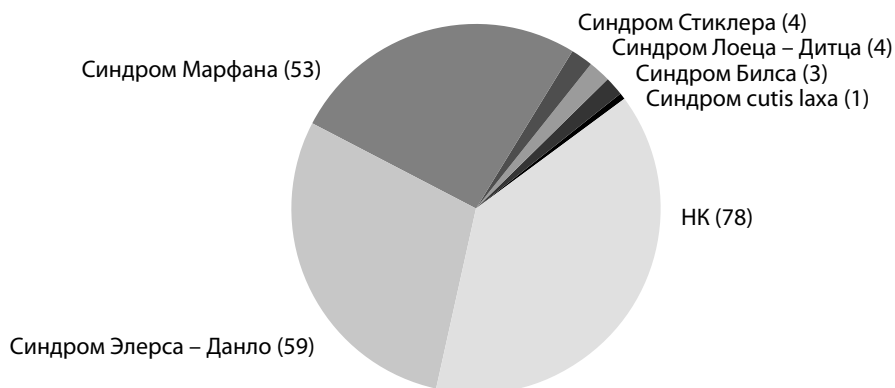
Некоторые моногенные болезни соединительной ткани имеют столь характерный клинический фенотип, что в большинстве случаев не вызывают трудностей при диагностике и дифференциальной диагностике. Так, несовершенное костеобразование прежде всего отличается повышенной хрупкостью, низкой плотностью костной ткани, что ведет к повторным переломам [6]. Буллезный эпидермолиз

характеризуется тяжелым поражением кожи в виде появления пузырей при незначительной механической травме [4, 8]. Другие нозологические формы моногенных болезней (дисплазий) соединительной ткани имеют много общих проявлений, при дифференциальной диагностике следует оценивать клинический фенотип в комплексе, принимать во внимание наличие/отсутствие кардинальных признаков и учитывать генетические данные.

В отделении врожденных и наследственных заболеваний Института Ю.Е. Вельтищева ежегодно получают клиническое обследование и лечение более 1000 детей из разных регионов РФ, из них большая группа пациентов – около 30% детей – страдает дисплазиями соединительной ткани [9]. Специализированные генетические исследования выполняются в различных лабораториях – ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, «Геномед», «Генетико», «Evogen» и др.

В 2022 г. в отделении были обследованы 1095 детей, у 202 из них было установлено моногенное заболевание соединительной ткани, у 112 – диагностирована недифференцированная форма дисплазии. Как представлено на рисунке, в подавляющем большинстве случаев (94%) дети наблюдались с диагнозами несовершенного костеобразования, синдромов Марфана и Элерса – Данло. У небольшой группы детей (n=12; 6%) были диагностированы синдромы Стиклера, Лоеца – Дитца, Билса и cutis laxa.

Известно, что кардинальными клиническими признаками синдрома Марфана служат поражения сердечно-сосудистой системы (дилатация аорты), органа зрения (эктопия хрусталика, миопия) и скелета (долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и др.) [10]. Однако обращает на себя внимание вариабельность клинического симптомокомплекса, особенно в детском возрасте, что связано с прогрессивностью заболевания и особенностями гетерозиготных мутаций гена FBN1. Так, по нашим данным [11], при обследовании 55 детей с генетически подтвержденным диагнозом синдрома Марфана поражение аорты было выявлено в 3/4 (41 ребенок)



Распределение детей с моногенными дисплазиями соединительной ткани (n=202) по нозологическим формам патологии (по данным отделения врожденных и наследственных заболеваний 2022 г.)

Примечание: НК – несовершенное костеобразование.

Distribution of children with monogenic connective tissue dysplasia (n=202) by nosological forms of pathology (according to the Department of Congenital and Hereditary Diseases in 2022)

случаев, а эктопия хрусталика – менее чем в 1/2 (24 ребенка) случаев. Полный симптомокомплекс с поражением аорты, хрусталика и скелета наблюдался менее чем в 1/3 (16 детей) случаев. Наиболее значимым для диагностики было сочетание свойственных синдрому Марфана изменений скелета и признаков вовлечения в процесс аорты – встречалось почти у 1/2 пациентов (25 детей). Ранним признаком, дающим основание заподозрить заболевание, следует считать несоответствие параметров массы/длины тела и высокую длину тела (53 см и более) при рождении, что было отмечено более чем у 1/2 пациентов. Большие трудности вызвало установление диагноза у 6 (11%) детей, в клинической картине у которых определялись только характерные изменения скелета, без подвывиха хрусталика и дилатации аорты. При диагностике учитывались результаты анализа родословных (синдром Марфана у одного из родителей) и генетические данные (выявление патогенной мутации гена FBN1).

Синдром Элерса – Данло представляет собой генетически гетерогенное полисистемное заболевание соединительной ткани, кардинальными проявлениями которого служат повышенная растяжимость кожи, гипермобильность суставов, хрупкость кровеносных сосудов и тканей [7]. Каждый тип синдрома отличается сочетанием различных клинических признаков, однако патогномоничная симптоматика отсутствует, и симптомы, считающиеся характерными для какого-либо типа, встречаются и при других типах заболевания. Например, сосудистые нарушения, свойственные сосудистому типу, имеют место при мышечно-контрактурном и классикоподобном типах (гематомы), при классическом и кифосколиотическом типах (диссекция артерий), при типе дерматоспараксис (внутричерепные кровоизлияния) и др.

Следует подчеркнуть, что на основании оценки только клинических проявлений нам было сложно диагностировать у больных детей редкие артрохалазисный тип 2 и классикоподобный тип 1 [12]. Поддерживаем существующее мнение о том, что установление типа/подтипа синдрома Элерса – Данло требует генетической верификации.

Синдром Лоеца – Дитца – генетически гетерогенное заболевание, имеющее большое фенотипическое сходство с синдромами Элерса – Данло и особенно Марфана, в связи с чем его первоначальное название – «синдром Марфана 2-го типа». Общие признаки с синдромом Марфана: поражение сосудов, в том числе аневризма/диссекция восходящей аорты, деформация грудной клетки, сколиоз, арахнодактилия, нередко высокорослость. Общие признаки с синдромом Элерса – Данло: гипермобильность суставов; мягкая, легкоранимая кожа, склонная к появлению синяков. Отличительной аномалией при синдроме Лоеца – Дитца является раздвоение язычка (встречается не у всех пациентов). У 3 наблюдавшихся нами больных детей в связи с наличием дилатации корня аорты в качестве предварительного диагноза был выставлен синдром Марфана. При обследовании проводили дифференциальный диагноз с синдромами Лоеца – Дитца и Элерса – Данло в связи с гипермобильностью суставов. Окончательно генез заболевания – синдром Лоеца – Дитца 1-го и 2-го типа (у 1 ребенка и 2 детей соответственно) – был установлен после получения результатов генетического тестирования. Раздвоение язычка имело место только у одного пациента.

У 4-го пациента на основании характерной клинической картины был заподозрен классический тип синдрома Элерса – Данло. При полногеномном секвенировании были выявлены два нуклеотидных варианта в генах, контролирующих факторы соединительной ткани. Классический тип синдрома Элерса – Данло был подтвержден детекцией в гене COL5A1 патогенного варианта c.155del, p.Pro52LeufsTer4

в гетерозиготном состоянии. На возможное наличие у ребенка второго наследственного заболевания – синдрома Лоеца – Дитца 1-го типа – указывало обнаружение в гене TGFBR1 нуклеотидной замены с неизвестным клиническим значением с.37C>T, p.Leu13Phe в гетерозиготном состоянии. Клинические данные не противоречили предположению о коморбидности; с наличием мутации гена TGFBR1 могла быть связана высокорослость ребенка, эквиоварусная деформация стоп. Проводится валидирование выявленной нуклеотидной замены по Сэнгеру у ребенка и родителей.

Синдром Стиклера – гетерогенное заболевание соединительной ткани, проявляющееся скелетными и челюстно-лицевыми аномалиями (кифосколиоз, длинные пальцы, тонкие конечности, плоское лицо, расщелина твердого нёба и др.), нарушениями зрения (дегенерация стекловидного тела, хориоретинальная атрофия, катаракта и др.), тугоухостью. У одного из 4 наблюдавшихся нами детей в связи с гипермобильностью суставов подозревался синдром Элерса – Данло. Однако большее сходство у таких пациентов отмечается с синдромом Марфана. У мальчика С. особенно трудно было разграничить указанные заболевания: о синдроме Марфана свидетельствовали диссоциация массо-ростовых параметров при рождении, высокорослость, дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы; при этом на синдром Стиклера указывали дегенеративные изменения стекловидного тела, плоское лицо, расщелина мягкого и твердого нёба, тугоухость 1-й степени, легкая когнитивная недостаточность. Наличие обоих заболеваний у ребенка было подтверждено выявлением *de novo* возникших гетерозиготных мутаций в генах FBN1 (синдром Марфана) и COL2A1 (синдром Стиклера 1-го типа).

При синдроме Билса, или контрактурной арахнодактилии, наблюдаются проявления, сходные с синдромом Марфана, – высокорослость, астеническое телосложение, деформация позвоночника и грудной клетки, арахнодактилия, контрактуры (чаще межфаланговых суставов) и др. Особенностью синдрома служит своеобразная деформация ушной раковины («мятое» ухо), которая была отмечена у 2 из 3 наблюдавшихся нами пациентов. Синдром Марфана был заподозрен у 2 детей, у одного ребенка сначала был установлен диагноз спондилоэпифизарной дисплазии.

Синдром *cutis laxa* отличается от других форм дисплазии соединительной ткани состоянием кожных покровов. Наблюдавшийся нами ребенок имел проявления, сходные с классическим типом синдрома Элерса – Данло: сухость и повышенная растяжимость кожи с рубцами по типу «папиросной бумаги», гипермобильность суставов. В симптомокомплекс также входили сколиоз, крыловидные лопатки, деформация нижних конечностей с плосковальгусной установкой стоп. Однако в клиническом статусе доминировали старческий вид лица ребенка, снижение тургора тканей и низкая эластичность кожи, которая в области щек, суставов, живота свисала свободными складками. Эти изменения служили отличительным признаком синдрома вялой кожи (*cutis laxa*). При генетическом тестировании у ребенка в гене LTBP4 была выявлена нуклеотидная замена с.1342C>T в гетерозиготном состоянии, ведется поиск второй мутации (данный тип синдрома *cutis laxa* наследуется аутосомно-рецессивно).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты медицинского наблюдения за группой детей, страдающих моногенными дисплазиями соединительной ткани, демонстрируют большое сходство проявлений разных нозологических форм, а именно синдромов Марфана, Элерса – Данло,

Лоеца – Дитца, Билса, Стиклера, cutis laxa. Во многих случаях это вызывает диагностические трудности, особенно при обследовании детей с более редко встречающимися синдромами: у пациентов с синдромами Лоеца – Дитца, Стиклера и Билса, как правило, в связи с марфаноподобными нарушениями скелета первоначально предполагается наличие синдрома Марфана. В то же время изменения кожных покровов при синдромах Лоеца – Дитца и cutis laxa заставляют думать о синдроме Элерса – Данло.

Синдромы Марфана и Элерса – Данло, безусловно, более известны практическим врачам, тем не менее их диагностика также вызывает трудности. По нашему мнению, это обусловлено прогрессирующим характером заболеваний и манифестацией неполного симптомокомплекса в детском возрасте. В то же время раннее установление диагноза дает возможность обеспечить обоснованное медицинское ведение пациентов, предупредить возникновение или провести своевременную коррекцию тяжелых осложнений – разрывов сосудов, опорно-двигательных нарушений и др. Особую сложность представляют случаи сочетания генетических заболеваний у одного пациента: например, синдромов Марфана и Стиклера 1-го типа, а также классического типа синдрома Элерса – Данло и синдрома Лоеца – Дитца 1-го типа, как представлено выше. Наблюдение таких пациентов осуществляется с учетом прогнозируемых рисков течения заболеваний.

Таким образом, внедрение в последние годы в практическую медицину молекулярно-генетических исследований дает возможность точной идентификации нозологической формы дисплазии соединительной ткани. Раннее установление диагноза крайне важно для своевременного назначения пациенту комплекса медикаментозных средств и выбора команды специалистов, без наблюдения которых невозможна успешная диспансеризация пациента. Пациент и члены его семьи нуждаются в проведении эффективного медико-генетического консультирования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Halper J. Basic Components of Connective Tissues and Extracellular Matrix: Fibronectin, Fibrinogen, Laminin, Elastin, Fibrillins, Fibulins, Matrilins, Tenascins and Thrombospondins. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:105–126. doi: 10.1007/978-3-030-80614-9_4
- Nezwek T.A., Varacallo M. *Physiology, Connective Tissue*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542226/>
- Afanasyev Yu.I., Yurina N.A., Kotovsky E.F. *Histology, embryology, cytology*. 6th ed. Moscow: Medicine. 2012; 800 p.
- Has C., Nystrom A., Saeidian A.H. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol.* 2018;71–72:313–329.
- Bascom R., Schubart J.R., Mills S., Smith T., Zukley L.M., Francomano C.A., McDonnell N. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization. *Am J Med Genet A.* 2019;179(4):552–560. doi: 10.1002/ajmg.a.610544
- Rossi V., Lee B., Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):708–715. doi: 10.1097/MOP.0000000000000813
- Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers – Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(1):22–30. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30. (in Russian)
- Albanova V.I. Epidermolysis bullosa: the first year of life. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2010;3:110–117. (in Russian)
- Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Dantsev I.S., Kuramagomedova R.G., Blokhina M.A., Zabrodina A.R., Kharabadze M.N. The structure of hereditary diseases in children hospitalized in a specialized clinic. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(5):21–26. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-21-26. (in Russian)
- Judge D.P., Dietz H.C. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005;366(9501):1965–1976. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67789-6
- Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Gritsevskaya D.Yu., Putintsev A.N., Nikolsky D.A., Voinova V.Yu. Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2023;68(3):27–31. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-27-31. (in Russian)
- Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Dantsev I.S., Bondarchuk E.O., Shcherbakova N.V., Smirnova H.V., Melikyan L.P. The rare types of Ehlers-Danlos syndrome in pediatric practice. *Pediatrics. Journal named after G.N. SPERANSKY.* 2022;101(6):192–198. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-192-198. (in Russian)