

Редкое сочетание моногенных болезней соединительной ткани — синдромов Марфана и Стиклера — у одного пациента

Е.А. Николаева, А.Н. Семьякина, Г.В. Дживанширян, Н.В. Щербакова, А.В. Смирнова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

A rare combination of monogenic connective tissue diseases — Marfan and Stickler syndromes — in one patient

Е.А. Nikolaeva, А.Н. Semyachkina, G.V. Dzhivanshryan, N.V. Shcherbakova, A.V. Smirnova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

По мере более широкого использования в клинической практике методов секвенирования ДНК появились сообщения о сочетании нескольких наследственных заболеваний у одного пациента. Случаи наличия заболеваний со сходными клиническими симптомами представляют особую сложность для диагностики.

Под нашим наблюдением находится ребенок, у которого выявлено сочетание таких аутосомно-доминантных заболеваний, связанных с вовлечением соединительной ткани, как синдромы Марфана и Стиклера 1-го типа. Общие симптомы обоих заболеваний были следующие: астеническое (марфаноидное) телосложение, арахнодактилия, кифосколиоз, деформация грудной клетки, вовлечение в процесс суставов и органа зрения. О синдроме Марфана свидетельствовали диссоциация массоростовых параметров при рождении, высокорослость, «готическое» небо, скученность зубов, дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы и ее восходящей части. На синдром Стиклера 1-го типа указывали миопия высокой степени, дегенеративные изменения стекловидного тела, потребовавшие витрэктомии, плоское лицо, микрогнатия нижней челюсти, скрытая расщелина мягкого и твердого неба, двусторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени, легкая когнитивная недостаточность. Диагноз обоих заболеваний подтвержден с помощью выявления *de novo* возникших гетерозиготных мутаций в генах *FBN1* (c.5060_5061 delGCinvAA, p.Cys1687) и *COL2A1* (c.4074+1G>A).

Установление окончательного диагноза имеет большое значение для прогнозирования течения болезни и медико-генетического консультирования пробанда и его родственников.

Ключевые слова: дети, синдром Марфана, синдром Стиклера 1 типа, ген *FBN1* c.5060_5061 delGCinvAA, ген *COL2A1* c.4074+1G>A, сочетание моногенных заболеваний.

Для цитирования: Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Дживанширян Г.В., Щербакова Н.В., Смирнова А.В. Редкое сочетание моногенных болезней соединительной ткани — синдромов Марфана и Стиклера — у одного пациента. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(4): 93–98. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–4–93–98

As DNA sequencing techniques have been used more widely in clinical practice, there have been reports of a combination of hereditary diseases in a single patient. Cases of combining diseases with similar clinical symptoms present a particular difficulty for diagnosis. We observe a child who has been identified to have a combination of autosomal dominant diseases associated with connective tissue involvement — Marfan and Stickler type 1 syndromes. Common symptoms of both diseases were as follows: marfanoid habitus, arachnodactyly, kyphoscoliosis, chest deformity, involvement in the process of joints (hypermobile syndrome) and eyes. Marfan syndrome was evidenced by dissociation of mass-growth parameters at birth, tall stature, “Gothic” palate, crowded teeth, aortic dilation at the level of Valsalva sinuses and its ascending part. Type 1 Stickler syndrome was indicated by high-grade myopia, degenerative vitreous changes requiring vitrectomy, flat face, mandibular micrognathia, latent cleft of the soft and hard palate, grade 1 bilateral conductive hearing loss, mild cognitive failure. The diagnosis of both diseases was confirmed by the detection of *de novo* heterozygous mutations in the *FBN1* gene (c.5060_5061 delGCinvAA, p. Cys1687) and *COL2A1* gene (c.4074+1G>A).

Establishing a final diagnosis is of great importance for predicting the course of the disease and genetic counseling of the proband and their relatives.

Key words: Children, Marfan syndrome, Stickler syndrome type 1, *FBN1* gene c.5060_5061 delGCinvAA, *COL2A1* gene c.4074+1G>A, combination of monogenic diseases.

For citation: Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Dzhivanshryan G.V., Shcherbakova N.V., Smirnova A.V. A rare combination of monogenic connective tissue diseases — Marfan and Stickler syndromes — in one patient. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(4): 93–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–4–93–98

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7146–7220 e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4026–3791

Дживанширян Гоар Владимировна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского

клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–1105–9679

Щербакова Наталья Владимировна — зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики, научный сотрудник отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–6672–4242

Смирнова Анна Викторовна — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9030–3192

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В последние годы по мере внедрения в клиническую практику генетических методов диагностики появились сообщения о сочетании нескольких наследственных заболеваний у одного пациента. Раньше такая ситуация считалась крайне редкой, практически невозможной. Предположение о наличии у больного сразу нескольких наследственных заболеваний обычно делается на основании появления необычной симптоматики, не укладывающейся в классическую картину патологии. Особую сложность представляют случаи сочетания заболеваний со сходными клиническими симптомами.

Среди наследственных болезней соединительной ткани выделяют синдром Марфана и марфаноподобные заболевания, к которым относят синдромы Лоэца–Дитца, Шпринтцена–Гольдберга, Билса, Стиклера, Элэкса–Данло [1–3]. Сходство клинической картины, наличие общих проявлений, отражающих вовлечение соединительной ткани, нередко вызывают трудности при проведении дифференциального диагноза. В то же время существуют критерии диагностики, учитывающие отдельные признаки, присущие каждой нозологии. Однако при сочетании двух заболеваний возникают сложности с установлением диагноза на основании клинических данных.

А. Najafi и соавт. (2020) [4] сообщили о результатах геномного секвенирования у когорты, включавшей 500 лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями соединительной ткани. Авторы выявили двух неродственных пациентов, имевших сочетание вероятно патогенных вариантов в генах фибриллина-1 и -2, соответственно *FBN1* (гетерозиготные мутации ведут к синдрому Марфана, реже к другим заболеваниям) и *FBN2* (гетерозиготные мутации ассоциированы с синдромом Билса). У пробандов и их родственников, несущих оба варианта, был перекрывающийся фенотип с проявлениями обоих заболеваний. О наличии синдрома Марфана свидетельствовали системные критерии вовлечения соединительной ткани ≥ 7 баллов, симптомы «запястья и большого пальца» как достоверный признак арахнодактилии, «готическое» небо, килевидная грудная клетка и дилатация аорты; на синдром Билса указывали контрактуры суставов, симптом «мятого уха». Сделан вывод, что идентификация одного безвредного генного варианта может быть недостаточной для объяснения клинической картины у пациента.

Под нашим наблюдением находится ребенок, у которого выявлено сочетание таких связанных с вовлечением соединительной ткани аутосомно-доминантных заболеваний, как синдромы Марфана и Стиклера. Эти синдромы представлены на сайте Минздрава РФ в перечне редких (орфанных) болезней [5]. Распространенность в популяции синдрома Марфана составляет 1:5000, распространенность синдрома Стиклера 1:7500 — 1:9000 [3, 6, 7].

Синдром Марфана обусловлен гетерозиготными мутациями гена *FBN1*, который кодирует гликопротеин фибриллин-1 (хромосомная локализация 15q21.1). Фибриллин-1 служит структурным компонентом эластических микрофибрилл внеклеточного матрикса соединительной ткани. Эластические волокна распространены в организме, в большом количестве содержатся в тканях кровеносных сосудов (в том числе в аорте), коже, связках (в частности, в цинновой связке), сухожилиях, хрящах и паренхиматозных органах — легких, почках. Нарушение структуры фибриллина-1 обуславливает повышенную ригидность эластических волокон, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Относительно недавно показано, что, помимо структурной функции, фибриллин-1 обладает медиаторной функцией — влияет на функционирование трансформирующего бета-фактора роста (TGF- β), который, играет важную роль в межклеточной сигнализации: контролирует дифференцировку, пролиферацию и другие функции клеток, отвечает за созревание соединительной ткани, обеспечивает регуляцию морфогенеза сердца и кровеносных сосудов [3, 8].

Клинические проявления синдрома Марфана связаны со многими системами организма. Кардинальным признаком служит поражение сердечно-сосудистой системы (дилатация аорты), органа зрения (эктопия хрусталика, миопия, реже катаракта) и скелета (долихостеномелия, или длинные тонкие конечности, арахнодактилия, деформация грудной клетки и др.). Наблюдается меж- и внутрисемейная вариабельность клинического фенотипа.

Синдром Стиклера — генетически гетерогенное состояние, включающее 4 типа, обусловленные мутациями в генах коллагена. Типы I и II, связанные с мутациями в генах *COL2A1*, *COL11A1*, наследуются аутосомно-доминантно, типы IV и V, связанные с мутациями в генах *COL9A1*, *COL9A2*, наследуются аутосомно-рецессивно. Ранее обозначенный как синдром Стиклера тип III в настоящее время рассматривается под названием «отоспондиломегаэпифизарная дисплазия» (или синдром Стиклера без поражения глаз) [9]. Общие проявления синдрома Стиклера: нарушения зрения и слуха, скелетные и челюстно-лицевые аномалии. Клинические особенности при разных типах синдрома имеют некоторые различия.

Тип I синдрома Стиклера (или наследственная прогрессирующая артроофтальмопатия) — самый частый (около 90% всех случаев) [6]. Гетерозиготные мутации гена *COL2A1* ведут к дефекту синтезируемого проколлагена и коллагена 2-го типа, который продуцируется в основном хондроцитами, в большом количестве содержится в хрящевой ткани и стекловидном теле [10]. Отмечена значительная меж- и внутрисемейная фенотипическая вариабельность клинической картины.

Поражение органа зрения наблюдается у 95% пациентов, включает миопию высокой степени, дегенерацию стекловидного тела, хореоретинальную

атрофию, отслойку сетчатки, катаракту. У больных в 84% случаев отмечают черепно-лицевые аномалии: плоское лицо, расщелину твердого неба (иногда расщелину язычка), аномалию Пьера Робина с микрогнатией, глоссоптозом. Снижение слуха, как правило, нетяжелой степени встречается более чем в 50% случаев, имеет смешанное происхождение (сенсоневральное и кондуктивное). Характерны умеренная низкорослость пациентов, в то же время в сочетании с длинными пальцами и тонкими конечностями, проявления спондилоэпифизарной дисплазии (кифосколиоз, платиспондилия), гипермобильность суставов в детском возрасте, нередко с болевым синдромом; у взрослых (после 30 лет) развивается остеоартроз с дегенеративными изменениями в суставах. У отдельных больных диагностируют пролапс митрального клапана [11, 12].

Клинический случай. Ребенок Н. поступил в отделение клинической генетики впервые в возрасте 13 лет. Родители предъявляли жалобы на повышенную утомляемость мальчика, плохую переносимость физических нагрузок, снижение остроты зрения, головные боли и боли в нижних конечностях.

При анализе родословной установлено, что брак неродственный. У отца ребенка в 18 лет диагностирована миопия слабой степени. Дед отца отличался высоким ростом (около 2 м). Мать ребенка здорова, родословная по ее линии не отягощена. Наличие вредных привычек и вредных факторов производства оба родителя отрицают.

Пробанд от третьей беременности. Первая беременность у матери закончилась самопроизвольным выкидышем на раннем сроке. От второй беременности в семье воспитывается здоровая сестра пробанда, которой в настоящее время 23 года. Третья — настоящая — протекала с ОРВИ на протяжении всего срока и закончилась преждевременно на 36-й неделе самопроизвольными родами. Масса тела ребенка при рождении низкая — 2450 г, длина тела 52 см. Мальчик закричал сразу; оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. В родильном доме неонатологами диагностирована внутриутробная пневмония, и новорожденный был переведен в отделение раннего возраста, где лечился в течение 3 нед. В стационаре, со слов матери, врачи обратили внимание на необычный фенотип мальчика (диссоциация массоростовых параметров, «круглое» лицо). Ребенок был осмотрен генетиком, который высказал предположение о наличии у пробанда синдрома Стиклера.

Раннее развитие мальчика протекало с небольшой задержкой: голову стал держать с 4 мес, сидеть — с 7 мес, ходить с 1 года 1 мес. Первые слоги начал произносить в 7 мес.

В 2 мес впервые осмотрен окулистом, который диагностировал миопию высокой степени. С 4–5 лет стала заметной деформация позвоночника по типу сколиоза. К 10 годам сформировалась килевидная деформация грудной клетки 2-й степени.

В 10 лет на обоих глазах подтверждена высокая врожденная близорукость, по поводу которой ребенок дважды оперирован. На правом глазу миопия была осложнена катарактой и отслойкой сетчатки. Проведена субтотальная витрэктомия OD, удаление эпис- и субретинального фиброза, введение ПФОС (перфторорганические соединения) в полость стекловидного тела, пункционная орбитотомия с постановкой ретробульбарной ирригационной системы, экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (+15,0 D), ревизия полости стекловидного тела. На обоих глазах констатированы органические изменения зрительного нерва.

В 12 лет при консультации генетика в НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева предположен синдром Марфана, в то же время клинические данные не позволили исключить наличие другого моногенного заболевания соединительной ткани — синдрома Стиклера, который был предположен ранее, сразу после рождения ребенка. В связи с этим обоснована необходимость проведения молекулярно-генетического исследования и рекомендована госпитализация в отдел клинической генетики института.

При поступлении мальчика в клинику его состояние расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были очень высокие, гармоничные: длина тела 188,5 см; масса тела 56 кг: оба показателя выше 90–97-го перцентилей. Обращали внимание следующие фенотипические особенности ребенка (рис. 1): высокий рост, астеническое телосложение, длинные тонкие конечности, арахнодактилия кистей и стоп, подтвержденная положительными симптомами «большого пальца» и «запястья», круглое плоское лицо, микрогнатия нижней челюсти, «готическое» небо, скученность зубов, асимметричная килевидная деформация грудной клетки 2-й степени, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника 1–2-й степени, асимметрия лопаток, сандалевидная щель между I и II пальцами стоп. Голос мальчика с гнусавым оттенком, что могло свидетельствовать о скрытой расщелине мягкого и/или твердого неба. Психомоторное развитие ребенка соответствовало нижней границе нормы: обучался по общеобразовательной программе, преимущественно на 3 балла, домашние задания мог выполнять только с помощью родителей.

Обследование сердечно-сосудистой системы с использованием функциональных методов констатировало наличие эктопического предсердного ритма и брадикардии, от умеренной до выраженной (частота сердечных сокращений 55–49 уд/мин). Стоя отмечены восстановление синусового ритма, незначительная аритмия, частота сердечных сокращений 88–71 уд/мин.

Результаты эхокардиографии свидетельствовали о дилатации аорты на уровне синусов Вальсальвы (Z-фактор 2,47) и ее восходящей части (Z-фактор 3,4), незначительном расширении полости левого желу-

Рис. 1. Мальчик Н., 13 лет с сочетанным заболеванием: синдромом Марфана и синдромом Стиклера. Объяснения в тексте.
Fig. 1. A 13-year-old boy with a combined disease: Marfan syndrome and Stickler syndrome. Explanations in the text.



дочка при сохранении нормальных размеров остальных полостей сердца и физиологических (систолической и диастолической) функциях желудочков. Выявлены также пролапс створок митрального клапана (МК) с их миксоматозной дегенерацией, пролапс трикуспидального клапана (ТК), недостаточность атриовентрикулярных клапанов 1+. Обнаружена диагональная трабекула в полости левого желудочка. Параметры гемодинамики соответствовали норме.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек выявило незначительное увеличение размеров печени, желчного пузыря и селезенки; мелкие кальцинаты в паренхиме почек, правосторонний нефроптоз.

Фоновая электроэнцефалография продемонстрировала вариант возрастной нормы. Проведение функциональных проб не спровоцировало появления патологической активности. Межполушарной асимметрии, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Результаты эндоскопии полости носа подтвердили предположение о наличии у ребенка скрытой расщелины мягкого и твердого неба. Тональная пороговая аудиометрия констатировала двустороннюю кондуктивную тугоухость 1-й степени.

Ребенок осмотрен окулистом. OD авитрия, артифакция. OS миопия высокой степени. Амблиопия средней степени. Косоглазие расходящееся содружественное. Состояние после оперативной коррекции отслойки сетчатки (в возрасте 10 лет).

В клинических анализах крови и мочи отклонений от нормы не обнаружено. Биохимические анализы крови и мочи, отражающие состояние основных видов обмена веществ, соответствовали норме. Цитогенетический анализ свидетельствовал о нормальном мужском кариотипе мальчика: 46, XY.

Таким образом, у мальчика при обследовании выявлены клинические признаки мультисистемного заболевания с поражением сердечно-сосудистой,

костной систем, органов зрения и слуха. Имелись основания предположить наличие синдрома Марфана или синдрома Стиклера. Однако для синдрома Марфана нехарактерны имевшиеся у ребенка патология стекловидного тела, расщелина неба и тугоухость, а при синдроме Стиклера не наблюдаются высокорослость и расширение аорты.

При проведении молекулярно-генетического анализа (ФГБНУ Медико-генетический научный центр) была использована панель «Наследственные болезни с патологией скелета», включающая 166 генов. В результате исследования детектированы гетерозиготные мутации в генах *FBN1* и *COL2A1*, ответственных за формирование двух орфанных моногенных заболеваний соединительной ткани — синдромов Марфана и Стиклера I типа соответственно. Так, в экзоне 41 гена *FBN1* выявлена мутация с.5060_5061 delGCin-vAA, p.Cys1687 в гетерозиготном состоянии, не описанная в Международной базе данных. В интроне 52 гена *COL2A1* в донорном сайте сплайсинга обнаружен генетический вариант с.4074+1G>A в гетерозиготном состоянии. Данный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD, но сведения о нем имеются в базе HGMD. Наличие обеих мутаций у ребенка было подтверждено методом Сенгера (НИКИ педиатрии). У родителей пробанда указанные нуклеотидные варианты отсутствовали, что свидетельствовало об их возникновении у ребенка *de novo*.

Результаты клинического обследования и молекулярно-генетического анализа дали основание констатировать наличие у ребенка двух аутосомно-доминантных наследственных заболеваний соединительной ткани — синдромов Марфана и Стиклера I типа. В клинике ребенок по рекомендации кардиолога получал лозартан 25 мг по ½ таблетки 2 раза в день, а также препараты витамина D, направленные на нормализацию минерального обмена, средства энерготропного действия (левокарнитин, убидекаренон), физиотерапевтические процедуры.

Обсуждение

Сравнительный анализ фенотипа пробанда и результатов проведенного обследования констатировал наличие у ребенка ряда общих симптомов, свойственных двум заболеваниям соединительной ткани — синдромам Марфана и Стиклера I типа. Так, астеническое (марфаноидное) телосложение, арахнодактилия, кифосколиоз, деформация грудной клетки, вовлечение в процесс суставов и органа зрения — признаки, типичные для этих двух нозологических форм. В то же время известны различия в симптомах поражения органов и систем. Для синдрома Марфана характерна высокорослость, суставы сохраняют свою физиологическую подвижность, у больных с синдромом Стиклера с возрастом происходит деформация суставов с ограничением амплитуды движений.

Так, у наблюдавшегося нами ребенка с синдромом Стиклера изменение формы и контрактура суставов были отмечены уже в возрасте 6 лет (рис. 2) [13].

Миопия высокой степени типична для обеих болезней, но витреопатия служит отличительным признаком синдрома Стиклера, а подвывих хрусталиков — кардинальный симптом синдрома Марфана. Больных с синдромом Стиклера отличают круглое лицо с плоским профилем, микрогнатия и расщелина неба, пробандов с синдромом Марфана — узкий лицевой скелет,



Рис. 2. Мальчик Н., 6 лет, с синдромом Стиклера (мутация с.1069–1G>C гена *COL2A1* в гетерозиготном состоянии): плоское лицо, увеличение объема и контрактуры крупных суставов, кифоз грудного отдела позвоночника, поясничный лордоз, деформация грудной клетки [13].

Fig. 2. An 6-year-old boy with Stickler syndrome (с.1069–1G>C *COL2A1* gene mutation in a heterozygous state): flat face, increased volume and contracture of large joints, kyphosis of the thoracic spine, lumbar lordosis, chest deformity [13].

высокое небо и скученность зубов. Поражение аорты — один из основных клинических маркеров синдрома Марфана и не встречается при синдроме Стиклера; для этого синдрома, в отличие от синдрома Марфана, характерна умеренная тугоухость [3, 8, 10–12].

Анализ клинической картины у наблюдаемого нами ребенка позволяет выделить признаки, свойственные каждому из двух синдромов. О синдроме Марфана свидетельствуют диссоциация массоростовых параметров при рождении, высокорослость, «гогическое» небо, скученность зубов, дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы и ее восходящей части. В родословной обращает внимание наличие родственника (прадедушки) ростом около 2 м. На синдром Стиклера указывают миопия высокой степени, дегенеративные изменения стекловидного тела, потребовавшие витрэктомии, плоское лицо, микрогнатия нижней челюсти, скрытая расщелина мягкого и твердого неба, двусторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени, легкая когнитивная недостаточность.

Сочетание у ребенка клинической симптоматики, свойственной двум разным моногенным синдромам, связанным с патологией соединительной ткани (фибриллинопатия — синдром Марфана и коллагенопатия — синдром Стиклера I типа) обусловили сложности установления диагноза. Окончательный диагноз, установленный только при использовании

молекулярно-генетического метода, имеет большое значение для прогнозирования течения болезни и семейного медико-генетического консультирования. Риски для жизни пробанда связаны с патологией сердечно-сосудистой системы (дилатация/аневризма аорты) и органа зрения (отслойка сетчатки, глаукома), что требует наблюдения кардиолога, кардиохирурга, окулиста. При медико-генетическом консультировании следует учитывать наличие патогенных мутаций двух генов *FBN1* и *COL2A1*, каждый из которых обуславливает 50% риск для детей пробанда. Так как обе мутации у пробанда возникли *de novo*, риск для его родственников равен общепопуляционному.

Заключение

Ситуации, когда симптомокомплекс у обследуемого ребенка не полностью соответствует классической клинической картине предполагаемого заболевания, нередко встречаются в практике врачей. Наличие не свойственной основному заболеванию симптоматики побуждает искать возможное сочетание с другим патологическим состоянием, влияющим на фенотип, дальнейшее течение и прогноз болезни. Применительно к наследственным заболеваниям, безусловно, достоверная диагностика таких случаев возможна только при использовании молекулярно-генетических методов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dietz H.C., Pyeritz R.E. Mutations in human gene for fibrillin-1 in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1799–1809
2. Faivre L., Collod-Beroud G., Callewaert B., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Clinical and mutation-type analysis from an international series of 198 probands with a pathogenic *FBN1* exons 24–32 mutation. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(4): 491–501. DOI: 10.1038/ejhg.2008.207
3. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
4. Najafi A., Caspar S.M., Meienberg J., Rohrbach M., Steinmann B., Matyas G. Variant filtering, digenic variants, and other challenges in clinical sequencing: a lesson from fibrillinopathies. *Clin Genet* 2020; 97(2): 235–245. DOI: 10.1111/cge.13640
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy/>. / Ссылка активна на 7.06.2022 г
6. Robin N.H., Moran R.T., Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A. (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/#stickler>
7. The portal for rare diseases and orphan drugs https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=828
8. Faivre L., Collod-Beroud G., Loeys B.L., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–466. DOI: 10.1086/520125
9. STICKLER SYNDROME, TYPE I; STL1. <https://www.omim.org/entry/108300> / Ссылка активна на 7.06.2022 г
10. Boothe M., Morris R., Robin N. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med* 2020; 10(3): 105. DOI: 10.3390/jpm10030105
11. Snead M.P., Yates J.R. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 353–359
12. Stickler G.B., Hughes W., Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genet Med* 2001; 3: 192–196. DOI: 10.1097/00125817-200105000-00008
13. Семьякина А.Н., Поляков А.В., Новиков П.В., Каменец Е.А., Щагина О.А., Воинова В.Ю. и др. Синдром Стиклера I типа у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 54(3): 45–51. [Semyachkina A.N., Polyakov A.V., Novikov P.V., Kamenets E.A., Shhagina O.A., Voynova V.Yu. et al. Stickler syndrome type I in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2009; 54(3): 45–51. (in Russ.)]

Поступила: 12.02.22

Received on: 2022.02.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.