

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Т.Д. Тябут, О.М. Каратыш

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Контакты: Тамара Дмитриевна Тябут tamara_dt@mail.ru

Соединительной ткани, занимающей 50–80% массы тела, отводится особая роль в организме человека [1–3]. Она выполняет 5 важнейших функций: биомеханическую, трофическую, барьерную, пластическую и морфогенетическую.

Структурными элементами соединительной ткани, развивающейся из мезенхимы, являются клетки: фибробласты и их разновидности (кератобласты, остеобласты, хондробласты), одонтобласты; тучные клетки (лаброциты); макрофаги (гистиоциты) и экстрацеллюлярный матрикс (волокна коллагена, эластина и основное вещество). Фибробласты продуцируют протеогликаны и гликопротеиды основного вещества, синтезируют ретикулярные, эластиновые волокна, коллаген, регулируют стабильность этих элементов. Тучные клетки секретируют гистамин, гепарин, дофамин, серотонин, регулируют проницаемость основного вещества, участвуют в иммунном ответе и метаболизме коллагена, влияют на свертываемость крови и обмен жиров. Макрофаги (клетки, способные к фагоцитозу, а также секретирующие ферменты, транспортные белки, простагландины, лейкотриены, кислородные радикалы) участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, выполняют барьерную функцию. Основным структурным белком экстрацеллюлярного матрикса является коллаген. В зависимости от особенностей структуры выделяют 19 типов коллагена, который встречается в различных тканях организма. Благодаря молекулам коллагена обеспечивается прочность соединительной ткани, ее ригидность. Эластин является главным компонентом связочного аппарата, способствует тому, что ткани могут растягиваться и возвращаться к прежней форме, напоподобие пружины. Ввиду наличия данного белка кожа, сосудистая стенка, ткани сердца, легких, кишечная стенка, сухожилия приобретают эластические свойства. Основное вещество соединительной ткани состоит из протеогликанов, гликопротеидов, минеральных веществ – солей кальция, калия, магния, натрия [3–8].

Плотная оформленная соединительная ткань входит в состав кожи, связок, сухожилий, фасций, рыхлая неоформленная – в строю других тканей и органов. Кроме того, из соединительной ткани состоят синовиальные и серозные оболочки, дентин, эмаль, пульпа зубов, роговица, склера, стекловидное тело глаза, базальные мембраны сосудов и эпителия, система нейроглии, ретикулярная ткань.

В настоящее время с помощью молекулярно-генетических методов определены структура и локализация генов, отвечающих за синтез различных элементов соединительной ткани. Мутации генов, приводящие к дефектам соединительной ткани, способны индуцировать развитие широкого спектра патологических изменений в организме [3, 4, 9–22].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированное нарушение развития соединительной

ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [9].

При ДСТ выявляется аномальное строение коллагена и эластина, гликопротеидов, протеогликанов, изменяется функция фибробластов. С нарушением метаболизма основного вещества соединительной ткани связана группа заболеваний, названная «мукополисахаридозы». В настоящей статье пойдет речь о ДСТ, обусловленной патологией ее волокнистой части.

В результате разнообразных мутаций (делеции, инсерции, точечные мутации) в генах, кодирующих образование эластина или коллагена, формируются патологические тримеры волокнистых структур соединительной ткани, что ведет к нарушению строения и функции органов и систем [3, 4, 9, 10, 13–16, 18, 20, 22].

Синдром ДСТ (СДСТ) описан в странах СНГ в 1990 г. (Омск), несколько ранее он выделен в классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYCA) [23].

В литературе можно встретить синонимы термина СДСТ: «мезенхимальная недостаточность», «мезенхимальная дисплазия», «слабость соединительной ткани», «ДСТ», «соединительнотканная дисплазия со смешанным фенотипом», «генерализованная ДСТ, включающая MASS-фенотип», «изолированная соединительнотканная дисплазия», «синдром соединительнотканной дисплазии» [3, 8, 9, 11, 24–29].

M.J. Glesby и соавт. [29] обследовали в клинике пациентов с аномально длинными конечностями, деформациями грудной клетки, стриями и пролапсом митрального клапана (ПМК) без синдрома Марфана. Во всех случаях выявлены значительные изменения экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Позже для описания таких пациентов авторы предложили термин «MASS-фенотип» (Muscle, Aorta, Skeleton, Skin). Тем не менее, именно термин «ДПС» получил широкое распространение в русскоязычных публикациях [3, 4, 28, 30–39].

Выделяют дифференцированные и недифференцированные дисплазии соединительной ткани [3, 4, 9, 28, 40]. Первая группа не представляет трудностей для диагностики, так как характеризуется определенным типом наследования, установленными генетическими дефектами, четко очерченной клинической картиной. К дифференцированным ДСТ относят синдром Марфана, синдром Ehlers–Danlos (Элерса–Данло), несовершенный остеогенез и синдром вялой кожи.

В основе недифференцированной ДСТ (НДСТ) лежит не четкий генетический маркер (генетический дефект с опреде-

ленным типом наследования), а мультифакторные воздействия на плод, способные вызвать дефекты генетического аппарата [3, 4, 28, 41]. НДСТ — генетически разнородная группа состояний, при которых совокупность фенотипических признаков не укладывается ни в один из синдромов дифференцированной ДСТ. В настоящее время появились публикации о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации соединительной ткани. К ним относятся неблагоприятная экологическая обстановка, неадекватное питание, стрессы [42]. Набор фенотипических и клинических симптомов при НДСТ обусловлен выраженностью структурно-функциональных нарушений твердой и рыхлой соединительной ткани и осложнениями, формирующимися в процессе онтогенеза.

Указания на проявления СДСТ появились в литературе в конце XIX в. Подходы к исследованию синдрома, безусловно, зависели от диагностических возможностей того времени.

В 1892 г. А.Н. Черногулов (профессор, дерматолог) на примере нескольких пациентов впервые описал гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи. В 1896 г. появилось описание синдрома Марфана [43, 44].

В 1901 г. E. Ehlers (датский дерматолог), а в 1908 г. H.A. Danlos (французский дерматолог) описали симптомокомплекс, сочетающий в себе гиперрастяжимость кожи, широкие атрофические рубцы, гипермобильность суставов, который затем был назван их именами [45]. В настоящее время выделяют 6 типов синдрома Элерса—Данло [46, 47]: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазийный, дерматоспараксический.

A.J. Lewis, J.P. Reidy, а затем P.H. Beighton описывали у своих пациентов так называемый синдром вялой кожи, плоскостопие. Данные признаки, в том числе особенности внешности, нередко прослеживались в нескольких поколениях [48, 49, 50].

В 1967 г. J.A. Kirk и соавт., рассматривая симптомокомплекс, в основе которого лежит гипермобильность суставов, предложили термин «синдром гипермобильности суставов», сообщив о выявлении симптомов синовита и характерных фенотипических признаков в группе детей [51]. Впоследствии это исследование синдрома гипермобильности суставов назовут «пионерским» [52].

В 60–70-е годы XX в. внедрение в клиническую практику ЭхоКГ позволило определить различные поражения сердца и сосудов, включенные в симптомокомплекс НДСТ. В литературе встречается немало описаний аортального стеноза и (или) стеноза легочной артерии среди родственников [53–57].

A.J. Lewis и соавт. сообщили о 5 из 9 двоюродных братьев с аортальным стенозом и «специфическим» внешним видом. Со второй половины XX в. существовала точка зрения, что фенотипические проявления и умственное развитие у лиц с НДСТ взаимосвязаны, поэтому в 1989 г. M.A. Schmidt повторно обследовал членов этой семьи и показал, что умственное развитие людей не зависит от наличия указанных проявлений [13, 50].

Достоверно часто у лиц с патологией сердца на фоне НДСТ (главным образом ПМК) встречаются аномалии скелета, особенно деформация грудной клетки [9, 38, 52, 58–61], сколиоз и синдром «прямой спины» [38, 52, 55, 59].

С 1988 г. появляются статьи о генетических, гистологических исследованиях у пациентов с СДСТ [16–18, 21, 48]. Ге-

нетическая детерминированность нарушений обмена соединительной ткани подтверждается результатами многих исследований [12, 13, 15, 55, 62]. В 1991 г. R.J. Damkier, описывая повышенную растяжимость кожи, дивертикулы кишечника, вентральные грыжи у 6 родственников 5 поколений, предположил, что в основе указанных проявлений лежит нарушение развития эластических волокон. В 1994 г. P.D. Kumar и соавт. выявили у 4 родственников, относящихся к 3 поколениям, стеноз аорты, легочных артерий, специфические внешние признаки, а также подтвердили связь между изменением гена эластина и развитием надклапанного стеноза [63]. Несколько позднее M.C. Zhang и соавт. (1999) указали на возможность взаимосвязи мутации в гене эластина у лиц с повышенной растяжимостью кожи [15]. За последних 20 лет количество работ, посвященных изучению особенностей образования и функции эластина и коллагена в организме человека, не уменьшается [13–15, 18, 20, 22, 64–66].

Наряду с большим числом исследований, касающихся формирования хорошо известных белков, к концу XX в. появились новые данные о структуре и образовании соединительной ткани. Среди них следует отметить выделение из фибробластов человека специфического белка соединительной ткани — фибриллина (L.Y. Sakai и соавт., 1986). Авторы доказали высокое содержание этого белка в коже, легких, почках, сосудистой сети органов, хрящевой и мышечной ткани, сухожилиях, роговице [67].

С 1990 г. проводятся углубленные исследования структурных компонентов эластических волокон. В настоящее время известно, что эластические волокна — это комплексные экстрацеллюлярные матриксные полимеры, состоящие как минимум из 19 различных белков, которые кодируются 3 генами. В результате при возникновении мутаций в этих генах, в белках, которыми изобилуют эластические волокна, выявляется целый спектр фенотипических проявлений — от особенностей строения скелета, кожи до сосудистых и глазных дефектов [20].

C.L. Maslen и соавт. выделили участки ДНК, кодирующие ген фибриллина [21]. G.M. Corson и соавт. (1993) подробно описали структуру гена [17]. В 1999 г. N.J. Biery и соавт. подсчитали, что масса гена FBN 1 составляет 200 kb [22].

В 1993 г. H.C. Dietz и соавт. выявили вставку из 4 нуклеотидов, приведшую к мутации гена FBN 1 у пациента с ПМК, долихостеномелией, ранней миопией и стриями, но без специфических признаков синдрома Марфана. Дополнительное обследование матери и брата пациента, описание общих фенотипических признаков (худощавое телосложение, миопия, ПМК) позволили отнести представителей данной семьи к группе пациентов с MASS-фенотипом [64].

У пациентов с синдромом Марфана выделяют около 200 видов мутаций в гене FBN 1. Использование метода гель-электрофореза позволило выявить некоторые виды мутаций в гене FBN 1 и у пациентов с НДСТ [64].

В настоящее время генетически охарактеризованы отдельные подтипы синдрома Элерса—Данло, найдены гены, ответственные за развитие синдрома Марфана и несовершенный остеогенез, отмечена тенденция наследования НДСТ по женской линии, продолжается поиск биохимических маркеров СДСТ [14–22, 48, 54, 64, 65].

Установлено, что в основе развития некоторых вариантов СДСТ лежит системная врожденная неполноценность

соединительной ткани ввиду генетически обусловленного дефекта синтеза коллагена III типа, связанного с дефицитом пептидаз, что нарушает соотношение коллаген—проколлаген в сторону увеличения содержания последнего и приводит к нарастанию доли незрелого коллагена в тканях и органах [65]. Учитывая, что соединительная ткань — целостная структура, патология волокнистых структур со временем обязательно вызовет патологические изменения других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что приведет к нарушениям основных функций соединительной ткани.

Наряду с широким внедрением генетических, иммуногистохимических, биохимических методов диагностики НДСТ основное место в клинической практике отводится определению фенотипических признаков ДСТ [2, 4, 9, 10, 24, 28, 52, 58, 66, 68—73]. Отмечено, что даже при наличии генетического консультирования невозможно точно классифицировать ДСТ [29]. Наличие 3—4 фенотипических признаков ДСТ (морфодисплазии) имеет большое значение для начала поиска малых аномалий сердца [2, 9, 28, 58, 68, 71].

Несмотря на возрастающий с каждым годом интерес к проблеме ДСТ, в самостоятельную нозологию данный синдром не выделен. Синдромы дифференцированной ДСТ и НДСТ можно найти в отдельных рубриках XIII, XVII классов МКБ-10 [74].

НДСТ часто не диагностируется, протекает под маской другой патологии [9, 26, 58, 72]. В результате определение истинной частоты данного синдрома в популяции затруднено, так как ДСТ может проявляться у пациентов лишь несколькими малозаметными признаками [8, 61, 73, 75].

До настоящего времени не существует единого мнения относительно того, является ли НДСТ заболеванием. Ряд авторов указывают, что НДСТ — патологическое состояние, которое можно считать заболеванием, когда возникают клинически значимые поражения органов и систем [9].

Другие авторы рассматривают НДСТ как заболевание, характеризующееся не только морфологическими изменениями, нарушением органогенеза, но и вегетативными расстройствами, аритмией [61, 76, 77]. Высказываются предположения об ассоциации НДСТ с нейроциркуляторной астенией [9, 25, 34, 37, 77—82], что, возможно, связано с одновременной закладкой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и соединительной ткани в эмбриогенезе.

Израильские ученые [83] показали, что пациентам с ДСТ необязательно выполнять специальные тесты, оценивающие состояние вегетативной нервной системы. У всех пациентов имелись признаки вегетативной дисфункции, достоверно чаще возникали пресинкопальные состояния, перебои в работе сердца, дискомфорт в грудной клетке, утомляемость, плохая переносимость жары [83]. В свою очередь Л.А. Freed и соавт. [84], изучавшие распространенность ПМК в популяции, показали, что частота вегетативной дисфункции достоверно не различается в группах с ПМК и без него.

В последние годы многие авторы отмечают повышение распространенности нарушений строения и метаболизма соединительной ткани в виде малых аномалий сердца [1, 3, 4, 28, 62, 68, 85—87]. К ним относят пролапсы клапанов, аномальные хорды (АХ), аневризмы межпредсердной перегородки, бикуспидальный аортальный клапан, которые до внедрения УЗИ сердца в клиническую практику расценивались как врожденные или приобретенные пороки сердца. Частота ПМК и АХ в популяции — соответственно 4—12 и

2—30%; они являются фоном для развития осложнений — нарушений ритма и проводимости, недостаточности кровообращения, инфекционного эндокардита, тромбоэмболии сосудов головного мозга и внезапной смерти [25, 33, 41, 62, 70, 79, 82, 88—91]. При ПМК структура митрального клапана характеризуется изменением среднего слоя в виде миксоматозной перестройки. Из-за разрастания миксоидной стромы створки увеличиваются, начинают пролабировать. При этом надрыв и фрагментация волокон коллагена, выявляемые с помощью электронной микроскопии, создают благоприятные условия для развития тромбов [12, 19, 92].

При НДСТ имеются структурные изменения артерий и вен различной локализации и калибра, что может приводить к формированию аневризм артерий, варикозной болезни вен в молодом возрасте, нарушению функции сосудов, развитию серьезных гемодинамических сдвигов [24].

Описан торакодиафрагмальный синдром при НДСТ, характеризующийся уменьшением объема грудной полости, редукцией сосудистого русла малого круга кровообращения, повышением давления в системе легочной артерии, сдавлением, смещением, ротацией крупных сосудов и сердца [39, 59, 61, 71, 76].

Нередко у пациентов с фенотипическими маркерами НДСТ обнаруживаются стойкие проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, повышенной кровоточивости, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии [24, 26, 31, 93].

Клинико-морфологическими проявлениями СДСТ являются также изменения репродуктивной (аномалии развития и расположения половых органов, самопроизвольные аборты, дисфункция яичников у женщин, евнухоидизм и варикоцеле у мужчин), мочевыделительной (нефроптоз, удвоение почки и мочевыводящих путей, атопия чашечно-лоханочной системы), дыхательной (поликистоз, спонтанные пневмотораксы неясного происхождения, трахеобронхиальные дискинезии, гипервентиляционный синдром), а также мышечной, костной систем, кожи, патология суставов, органов зрения, системы крови [3, 4, 9, 30, 38, 52, 58, 68, 69, 93].

Системность поражения соединительной ткани при НДСТ не может не отразиться на течении беременности и родов. Данные о состоянии здоровья женщин репродуктивного возраста с НДСТ в русскоязычной и зарубежной литературе немногочисленны и противоречивы, при этом не проводилось сопоставление степени выраженности НДСТ по триместрам, не сравнивалось состояние здоровья беременных с СДСТ и в контрольной группе женщин без признаков синдрома [30, 35, 94—102].

Такие проявления СДСТ, как патология сердечно-сосудистой системы, дефицит массы тела, деформация грудной клетки, патология позвоночника, варикозное расширение вен, плоскостопие и др., негативно влияют на состояние здоровья беременных и могут приводить к аномалиям течения беременности и увеличивать риск преждевременных родов, гибели или гипотрофии плода [97, 99].

По мере увеличения срока беременности количество фенотипических признаков СДСТ может увеличиваться в связи с возрастанием нагрузки на все системы и органы.

Однако клинически значимые проявления СДСТ могут проявиться не только при беременности, но и при воздействии любого стрессового фактора, приводящего к срыву адаптации [32, 34, 103—109].

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют об актуальности изучения различных вариантов СДСТ, так как проблема далека от окончательного решения. СДСТ — патологическое состояние, на фоне которого течение других заболеваний имеет свои особенности, требующие тщательной оценки фенотипических проявлений в совокупности со своеобраз-

зием клинической картины (аритмия, спонтанный пневмоторакс, кровотечение, самопроизвольный аборт). Это диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения данного синдрома не только для разработки его диагностических критериев, но и для создания профилактических и лечебных стратегий у данной категории пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Алексеев А.А. Интегративная (системная, семейная) соединительнотканная медицина. М.: Ленанд, 2005; 517 с.
- Егорова Л.В. Алгоритм практического врача по раннему выявлению идиопатического пролапса митрального клапана. Метод. пособие. Омск, 1999; 18 с.
- Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб.: Политекс, 2000; 115 с.
- Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: аналитич. обзор. СПб., 2007; 80 с.
- Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Соединительная ткань и стромально-паренхиматозные взаимоотношения при патологии. Патол физиология и эксперим терапия 1988; 4:79–83.
- Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981; 312 с.
- Baker P.B. et al. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations. Hum Pathology 1998; 19:507–12.
- Kallenberg C.G. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. Curr Opin Rheumatol 1995; 7(6):568–73.
- Дисплазия соединительной ткани: материалы симп. Омск, 1 ноября 2002 г. Под ред. Г.И. Нечаевой. Омск, 2002; 167 с.
- Кадурин Т.И., Корженевская М.А., Михеев В.С. Генетический анализ в семьях с генерализованной дисплазией соединительной ткани, включающей MASS-фенотип. Артер гиперт 1999; 5(1):26–7.
- Кадурин Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб.: Невский диалект, 2000; 270 с.
- Rabkin E. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. Circulation 2001; 104(21):2525–32.
- Schmidt M.A. et al. Autosomal dominant supravalvular aortic stenosis: largethree-generation family. Am J Med Genet 1989; 32(3):384–9.
- Cheah K.S. Collagen genes and inherited connective tissue disease. Biochem J 1985; 229(2):287–303.
- Zhang M.-C. et al. Cutis laxa arising from frameshift mutations in exon 30 of the elastin gene (ELN). J Biol Chem 1999; 274(2):981–6.
- Bennett C.P. et al. Exclusion of calcitonin as a candidate gene for the basic defect in a family with autosomal dominant supravalvular aortic stenosis. J Med Genet 1988; 25(5):311–2.
- Corson G.M. et al. Fibrillin binds calcium and is coded by cDNAs that reveal a multidomain structure and alternatively spliced exons at the 5-prime end. Genomics 1993; 17(2):476–84.
- Henney A.M. et al. Genetic evidence that mutations in the COL1A1, COL1A2, COL3A1, or COL5A2 collagen genes are not responsible for mitral valve prolapse. Br Heart J 1989; 61(3):292–9.
- Disse S. et al. Mapping of the first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p.12.1. Am J Hum Genet 1999; 65(5):1242–51.
- Milewicz D.M., Urban Z., Boyd C. Genetic disorders of the elastic fiber system. Matrix Biology 2000; 19(6):471–80.
- Maslen C.L. et al. Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome. Nature 1991; 352(6333):334–7.
- Biery N.J. et al. Revised genomic organization of FBN1 and significance for regulated gene expression. Genomics 1999; 56(1):70–7.
- Boudoulas H. et al. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. Am Heart J 1989; 118(4):796–818.
- Анисимова Е.Л., Бабунова Е.М. Геморрагические телеангиэктазии как проявление соединительнотканной дисплазии. Тер арх 1987; 6:66–7.
- Гордон И.Б., Рассохин В.М., Никитина Т.Н. Конституционные (генетически обусловленные) вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при «идиопатическом» пролапсе митрального клапана. Кардиология 1984; 1:63–7.
- Баркаган З.С. и др. О нарушениях в свертывании крови у больных с мезенхимальными дисплазиями. Гематол трансфузиол 1993; 5:128–30.
- Трисветова Е.Л., Бова А.А. Пролапс митрального клапана. Кардиология 2002; 8:68–74.
- Трисветова Е.Л., Бова А.А., Фещенко С.П. Врожденные дисплазии соединительной ткани: клиническая и молекулярная диагностика. Мед новости 2000; 5:23–9.
- Glesby M.J., Pyeritz R.E., Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989; 262(4):523–8.
- Смольнова Т.Ю. и др. Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани. Тер арх 2004; 11:28–32.
- Гнусев С.Ф., Апенченко Ю.С., Иванова И.И. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков: пособие для врачей. М., 2004; 35 с.
- Земцовский Э.В., Реева С.В. Диагностика вегетативной дисфункции у лиц молодого возраста с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца. Дисплазия соединительной ткани: материалы симп. Омск, 1 ноября 2002 г. Омск, 2002; 24–7.
- Ковалева Г.П. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кремлев мед 1998; 1:33–5.
- Мартынов А.И. и др. Особенности психологического и вегетативного статуса больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Клини вестн 1995; 3:10–3.
- Савельева И.В. Течение беременности и исход родов для матери и плода при дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2002; 20 с.
- Степура О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1995; 48 с.
- Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Друк И.В. Вегетативная дисфункция при дисплазии соединительной ткани в практике семейного врача. Проблемы и перспективы развития семейной медицины в Сибирском федеральном округе: материалы межрегион. науч.-практ. конф., 29–30 июня 2004 г. Омск, 2004; 124–9.
- Шилиев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вopr совр педиатрии 2003; 2(5):61–7.
- Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск, 1994; 217 с.
- Трисветова Е.Л., Бова А.А. Малые аномалии сердца. Клини мед 2002; 1:9–15.
- Сторожаков Г.И. и др. Инфекционный эндокардит у больных с пролапсированием митрального клапана. Тер арх 1983; 5:116–8.
- Степура О.Б. и др. Аномально расположенные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология 1997; 12:74–6.
- Hecht F., Beals R.K. «New» syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1986. Pediatrics 1972; 49(4):574–9.
- Marfan A.B. Un cas de deformation congenital des quatre membres plus prononcee aux extremités caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement. Bull Mem Soc Med Hip 1896; 13:220–6.
- Прехем Р. Гипермобильность суставов — 100 лет после Черногубова. Тер арх 1992; 64(5):103–5.
- Beighton P.H., Grahame R., Bird H.A. Hypermobility of joints 3 ed. London: Springer-Verlag 1999; 182 p.
- Bird H.A. Joint hypermobility. Br J Rheumatol 1992; 31(3):205–6.
- Beighton P. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986.

- Am J Med Genet 1988;29(3):581–94.
49. Reidy J.P. Cutis hyperelastica (Ehlers-Danlos) and cutis laxa. Br J Plast Surg 1963;16:84–94.
 50. Lewis A.J. et al. Supravalvular aortic stenosis. Report of a family with peculiar somatic features and normal intelligence. Dis Chest 1969;55(5):372–9.
 51. Kirk J.A., Ansell B.M., Bywaters E.G. The hypermobility syndrome: Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. Ann Rheum Dis 1967;26(5):419–25.
 52. Бельский А.Г., Насонов Е.Л. Патология позвоночника при гипермобильности суставов. Рус мед журн 2003;11(23):1285–7.
 53. McDonald A.H., Gerlis L.M., Sommerville J. Familial arteriopathy with associated pulmonary and systemic arterial stenoses. Br Heart J 1969;31(3):375–85.
 54. Antia A.U. et al. Pathogenesis of the supravalvular aortic stenosis syndrome. J Pediatr 1967;71(3):431–41.
 55. Miller N.H. Cause and natural history of adolescent idiopathic scoliosis. Orthop Clin North Am 1999;30(3):343–52.
 56. Pyeritz R.E., McKusick V.A. Marfan syndrome: diagnosis and management. N Engl J Med 1979;300(14):772–7.
 57. Strong W.B. et al. Systemic and pulmonary artery dysplasia associated with unexpected death in infancy. J Pediatr 1970;77(2):233–8.
 58. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Родионов А.В. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии. Тер арх 2004;11:77–80.
 59. Яковлев В.М., Горячев А.Н., Нечаева Г.И. Кардио- и гемодинамика у взрослых с воронкообразной деформацией грудной клетки. Ортопед, травматол и протезир 1987;5:20–3.
 60. Schutte J.E. et al. Distinctive anthropometric characteristics of women with mitral valve prolapse. Am J Med 1981;71(4):533–8.
 61. Salomon J., Shah P.M., Heinle R.A. Thoracic skeletal abnormalities in mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1975;36(1):32–6.
 62. Towbin J.A. Toward an understanding of the cause of mitral valve prolapse. Am J Hum Genet 1999;65(5):1238–41.
 63. Kumar P.D. Is mitral valve prolapse a manifestation of adolescent growth spurt? Med Hypotheses 2000;54(2):189–92.
 64. Dietz H.C. et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. Genomics 1993;17(2):468–75.
 65. Handler C.E., Child A., Light W.D. Mitral valve prolapse, aortic compliance, and skin collagen in joint hypermobility syndrome. Br Heart J 1985;54(5):501–8.
 66. Pyeritz R.E., Rimoin D.L., Connor J.M. et al. Disorders of fibrillins and microfibrillogenesis: Marfan syndrome, MASS phenotype, contratural arachnodactyly and related conditions. Principles and Practice of Medical Genetics 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996;301 p.
 67. Sakai L.Y., Keene D.R., Engvall E. Fibrillin, a new 350 kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. J Cell Biol 1986;103(6):1:2499–09.
 68. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Малые аномалии сердца (клиническое значение, диагностика, осложнения): инструкция по применению. Минск: БГМУ, 2001;16 с.
 69. Бубнов Ю.И., Кошечкин В.Л. Генетическая конституция как основа предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. В сб.: Новости спортивной и медицинской антропологии. М., 1990;2:63–4.
 70. Оганов Р.Г., Котовская Е.С., Гемонов В.В. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 1994;10:22–7.
 71. Мартынов А.И. и др. Пролапс митрального клапана: часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления. Кардиология 1998;1:72–80.
 72. Alarcon G.S. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. Clin Rheumatol 2000;14(1):125–37.
 73. Digilio M.C. et al. Polyvalvular heart disease associated with short stature, facial anomalies, and mental retardation: an additional familial report. Am J Med Genet A 2004;127A(1):101–3.
 74. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: десятый пересмотр. ВОЗ. М.: Медицина, 1995;1(3):665 с.
 75. James P.A., Aftimos S., Skinner J.R. Familial mitral valve prolapse associated with short stature, characteristic face, and sudden death. Am J Med Genet A 2003;119A(1):32–6.
 76. Bon Tempo C.P. et al. Radiographic appearance of the thorax in systolic-click late systolic murmur syndrome. Am J Cardiol 1975;36(1):27–31.
 77. Cohen M.E. et al. The high familial prevalence of neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome). Am J Hum Genet 1951;31(2):126–58.
 78. Вейн А.М. и др. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология 1995;2:55–8.
 79. Мартынов А.И. и др. Пролапс митрального клапана: часть II. Нарушение ритма и психологический статус. Кардиология 1998;2:74–81.
 80. Шварц Ю.Г., Салеева Е.В. Вегетативные нарушения у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией. Кардиология 2001;7:25–9.
 81. Bennis A. et al. Cardiovascular manifestations of hereditary dysplasias of connective tissue. Ann Cardiol Angiol 1993;42(4):173–81.
 82. Venkatesh A. et al. Mitral valve prolapse in anxiety neurosis (panic disorder). Am Heart J 1980;100(3):302–5.
 83. Gazit Y. et al. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. Am J Med 2003;115(1):33–40.
 84. Freed L.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. Engl J Med 1999;341(1):1–7.
 85. Marks A.R. et al. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral valve prolapse. N Engl J Med 1989;320(16):1031–6.
 86. Perloff J.K., Child J.S. Clinical and epidemiologic issues in mitral valve prolapse: overview and perspective. Am Heart J 1987;113(5):1324–32.
 87. Perloff J.K., Child J.S., Edwards J.E. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1986;57(13):1124–9.
 88. Grahame R. et al. A clinical and echocardiographic study of patients with the hypermobility syndrome. Ann Rheum Dis 1981;40(60):541–6.
 89. Rice G.P. et al. Familial stroke syndrome associated with mitral valve prolapse. Ann Neurol 1980;7(2):130–4.
 90. Darsee J.R. et al. Prevalence of mitral valve prolapse in presumably healthy young men. Circulation 1979;59(4):619–22.
 91. Shappell S.D. et al. Sudden death and the familial occurrence of mid-systolic click, late systolic murmur syndrome. Circulation 1973;48(5):1128–34.
 92. Rogan K. et al. Familial myxomatous valvular disease. Am J Cardiol 1989;63(15):1149–51.
 93. Насонова В.А. Органы пищеварения и системные заболевания соединительной ткани. Клин мед 1979;10:5–10.
 94. Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология. М.: Медицина, 1991;224 с.
 95. Елисеева И.В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с пролапсом митрального клапана. Клин мед 2003;81(3):22–4.
 96. Клеменов А.В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор). Тер арх 2004;11:80–3.
 97. Манухин И.Б., Шехтман М.М., Невзоров О.Б. Беременность и роды у больных митральным пороком сердца. М.: Трианда-Х, 2001; 144 с.
 98. Якутовская С.Л. Особенности личности женщин с угрозой прерывания беременности. Здравоохранение 1998;2:26–8.
 99. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003;24(8):761–81.
 100. Jana N., Vasishta K., Khunnu B. Pregnancy in association with mitral valve prolapse. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1993;19(1):61–5.
 101. Chia Y.T. et al. Maternal congenital heart disease and pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol Res 1996;22(2):185–91.
 102. Rayburn W.F., Fontana M.E. Mitral valve prolapse and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981;141(1):9–11.
 103. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство. Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2003;750 с.
 104. Гордон И.Б., Гордон А.И. Церебральные и периферические вегетативные расстройства в клинической кардиологии. М.: Медицина, 1994;160 с.
 105. Дисплазия соединительной ткани. http://dst.omsk-osma.ru/c_5.html.
 106. Мартынов А.И. и др. Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема: обзор. Тер арх 2000;10:27–30.
 107. Селье Г. Стресс без дистресса. Рига: Виеда, 1992;107 с.
 108. Меерсон Ф.З. и др. Физиология адаптационных процессов. М.: Наука, 1986;638 с.
 109. Kerdő I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. Acta Neurovegetativa 1966;29(2):250–68.