

Э.В. Земцовский ... Недифференцированные дисплазии соединительной ткани...

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен»?

Э.В. Земцовский

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологии»;
ФОУ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Санкт-Петербург,
Россия

Non-differentiated connective tissue dysplasia. "Carthage should be destroyed"?

E.V. Zemtsovsky

V.A. Almazov Federal Center of Heart, Blood, and Endocrinology, Federal Agency on High Medical
Technologies; St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. St. Petersburg, Russia

В России за два последних десятилетия резко повысился интерес к проблеме наследственных нарушений структуры и функции (дисплазий) соединительной ткани. Это во многом объясняется появлением концепции «недифференцированных дисплазий соединительной ткани» (НДСТ). Предложено диагностировать НДСТ на основании упрощенного анализа количества и/или качества внешних и висцеральных признаков дисплазии. Возможность использования такого подхода привела к появлению большого числа публикаций, продемонстрировавших роль НДСТ в клинической картине и особенностях течения патологии внутренних органов. Вместе с тем, отсутствие четкой дефиниции и прописанного алгоритма диагностики привели к включению в эту группу целого ряда самостоятельных синдромов и фенотипов. Это существенно затрудняет сопоставление данных литературы и дальнейшее развитие представлений о ДСТ. В статье подробно рассматриваются недостатки предложенной концепции, и обосновывается целесообразность диагностировать НДСТ только в тех случаях, когда отсутствуют внешние и висцеральные признаки, позволяющие обнаружить уже известные и ранее описанные диспластические синдромы и фенотипы.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, недифференцированные дисплазии соединительной ткани, диспластические синдромы и фенотипы.

In the last two decades, the interest in hereditary pathology of connective tissue structure and function has substantially increased in Russia. It is mostly explained by a new concept of "non-differentiated connective tissue dysplasia" (NDCTD). It has been proposed to diagnose NDCTD based on the simplified analysis of quantity and/or quality of external and visceral dysplasia symptoms. Such an approach resulted in manifold publications demonstrating NDCTD role in internal disease clinical status and clinical course. At the same time, due to the absence of clear definitions and diagnostic algorithms, this group includes some separate syndromes and phenotypes (MASS-like phenotype, mitral valve prolapse, joint hypermobility syndrome, etc.). The latter complicates literature data analysis and further development of CTD concept. Limitations of this concept are discussed in detail, and NDCTD is proposed to be diagnosed only in the absence of external and visceral symptoms of already known and described dysplastic syndromes and phenotypes.

Key words: Hereditary connective tissue pathology, non-differentiated connective tissue dysplasia, dysplastic syndromes and phenotypes.

Под термином дисплазия соединительной ткани (ДСТ) сегодня в русскоязычной литературе принято понимать наследственные или врожденные нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ). В течение двух последних десятилетий в России получило широкое распространение

представление о «недифференцированных дисплазиях соединительной ткани» (НДСТ) [18].

«Недифференцированные» ДСТ противопоставляются авторами достаточно четко клинически очерченным и отчасти изученным с позиций молекулярной генетики дифференцированным наслед-

©Земцовский Э.В., 2008
e-mail: Zemtsovsky@mail.ru

ственным синдромам, какими являются синдромы Марфана (СМ), Элерса-Данло (СЭД) и другие. Классификационная концепция НДСТ предполагает наличие генных и хромосомных аномалий скелета и кожи, признаки дисплазии внутренних органов, включая пролапсы клапанов и расширение аорты, и взаимосвязь НДСТ с врожденной и приобретенной патологией различной этиологии и патогенеза. НДСТ не представлены в международной классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра единым блоком, поэтому возникает вопрос: «Есть ли перспектива у наследственных ДСТ на классификационный суверенитет в МКБ?» [19].

На этот и некоторые другие вопросы, возникающие в процессе знакомства с концепцией НДСТ и ее основными парадигмами, сделана попытка ответить. Следует обратить внимание читателя на то, что авторы концепции включают MASS (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) синдром и пролапс митрального клапана (ПМК) в группу НДСТ, что является принципиальной ошибкой, поскольку эти синдромы — самостоятельные генетически детерминированные синдромами, занимающими свою нишу в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Национального Центра по вопросам биотехнологической информации (web-страница: <http://www.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html>).

Что касается самой идеи необходимости диагностировать и изучать состояния, при которых имеют место признаки ННСТ, но не выполняются довольно жесткие критерии диагностики названных выше синдромов, то она представляется весьма перспективной. Ведь так называемые дифференцированные ННСТ встречаются достаточно редко и составляют в популяции лишь доли процента. Намного чаще практический врач сталкивается с пациентами, имеющими неполный набор диагностических критериев, т.н. марфаноподобный и элерсподобный фенотипы (МПФ и ЭПФ соответственно), или такими наследственными и/или врожденными синдромами как первичный ПМК.

Предложено следующее определение НДСТ [18]:

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани это «генетически гетерогенная группа, которая чаще имеет признаки аутосомно-доминантного типа наследования без четких клинико-генеалогических критериев, с различным набором количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов, обусловленных степенью выраженности структурно-функциональных нарушений твердой и рыхлой соединительной ткани и осложнениями, формирующимися в процессе онтогенеза».

Авторы полагают, что основой для диагностики НДСТ служат внешние и внутренние фенотипические признаки, а трудности диагностики связывают с отсутствием или слабым знанием фенотипических

характеристик и клинических проявлений ННСТ.

На основе изложенного подхода появилось множество исследований, авторы которых пришли к заключению о наличии у пациентов с признаками НДСТ определенных особенностей течения и прогноза патологии внутренних органов. Была обнаружена склонность этих пациентов к развитию аутоиммунных процессов, выявлены особенности ассоциированных с НДСТ заболеваний внутренних органов [1,2,6,7,10,12,14,16,20].

Анализ многочисленных статей, монографий и диссертационных исследований, появившихся в последние годы в России, посвященных развитию этого направления, позволяет прийти к заключению о необходимости переосмысления концепции НДСТ и уточнения понятийного аппарата. Попытке критического осмысления концепции НДСТ посвящена настоящая работа.

Начнем с дефиниции. Приведенное выше определение отличается крайней нечеткостью и расплывчатостью.

- Утверждение авторов о генетической гетерогенности НДСТ, которая якобы отличает их от других ННСТ, не вполне корректно, поскольку, как сегодня известно, что и такие наследственные синдромы как СЭД являются генетически неоднородными [21].

- В определении констатируется, что при НДСТ имеет место различный набор количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов. Не удивительно, что в отсутствие общепринятого перечня клинических симптомов и фенотипических признаков в группу НДСТ оказываются включенными самые разные диспластические синдромы и фенотипы. А с другой стороны, к этой группе относят лиц с минимальным числом диспластических проявлений и практически не отличимые от здоровых.

- Точка зрения авторов на то, что «клиническая симптоматика при НДСТ обусловлена осложнениями, которые формируются в процессе онтогенеза», также вызывает сомнения, прежде всего потому, что осложнения могут не возникать вовсе, а те или иные симптомы не обязательно относятся к осложнениям. К примеру, если рассматривать первичный ПМК в рамках НДСТ, как это делают авторы, то хорошо известно, что прогноз при этом в подавляющем большинстве случаев является благоприятным, а симптоматика ПМК совсем не обязательно связана с развитием осложнений.

Наиболее яркими примерами несовпадения между содержанием приведенного выше определения и реализацией его в клинической практике могут быть публикации, в которых обсуждается гипермобильность суставов (ГМС) при синдроме НДСТ [13]. Дело в том, что НДСТ следует рассматривать как некое состояние, не как синдром, а ГМС, если она не является симптомом ряда дифференци-

рованных ДСТ, следует рассматривать как самостоятельный синдром (СГМС) [27]. Уместно заметить, что СГМС, как теперь стало известно, может быть связан с мутацией гена тенаскина-Х [28].

Остановимся подробнее на диагностических алгоритмах НДСТ.

- Получил широкое распространение подход, согласно которому для диагностики НДСТ достаточно обнаружения нескольких внешних признаков дисплазии или малых аномалий развития (МАР). При этом не учитывается диагностический вес признака, что неизбежно приводит к гипердиагностике дисплазии у одних пациентов и ошибкам пропуска у других. «Порог стигматизации» для диагностики НДСТ остается не согласованным.

Некоторые авторы полагают, что порогом стигматизации для решения вопроса об отсутствии или наличии НДСТ следует считать наличие трех внешних маркеров дисплазии [8]. Другие предлагают обозначить порог в четыре внешних признака для женщин, и пять — для мужчин [6]. Считают, что пороговым для диагностики НДСТ является наличие шести и более внешних признаков [3,15]. Высказывается также мнение, что для диагностики НДСТ необходимо 6–8 признаков дисплазии [5]. Нельзя не отметить, что такая нечеткость в определении порога стигматизации создает дополнительные трудности для диагностики НДСТ и делает невозможным сопоставление результатов исследований, полученных разными авторами.

При этом остается не согласованным перечень используемых характеристик. Понятно, что при использовании 16 признаков, включенных в перечень [24], вероятность набрать число их, необходимых для достижения порога стигматизации, будет существенно ниже, чем при использовании 37 внешних показателей, перечисленных в монографии [17] или 43 признаков, включенных в диагностический перечень [11].

Еще более возрастает опасность гипердиагностики НДСТ при применении помимо внешних признаков, висцеральных (внутренних) маркеров дисплазии и МАР. Уместно подчеркнуть, что к внутренним признакам относят не только те малые аномалии сердца (МАС), которые имеют несомненное диагностическое значение (ПМК и расширение корня аорты), но и такие МАС как ложные хорды и аномальные трабекулы, диагностическая ценность которых не столь очевидна. Не решен вопрос о диагностической значимости таких внутренних маркеров дисплазии, как птоз внутренних органов, деформации желчного пузыря и многих других отклонений, выявляемых при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек.

По существу, формальный количественный подход уравнивает между собой все показатели и приводит к чрезвычайно пестрой клинической картине НДСТ и попаданию в одну и ту же группу

как вполне благополучных пациентов с повышенной диспластической стигматизацией (ПДС), так и пациентов с выраженной наследственной патологией соединительной ткани.

- Согласно другому подходу к диагностике НДСТ, необходимо учитывать диагностическую значимость отдельных внешних и висцеральных фенов, а также биохимических маркеров дисплазии, определив диагностический вес этих признаков (в баллах) с применением процедуры последовательного анализа по Вайльду [9,17].

При всей внешней привлекательности предлагаемый подход имеет ряд недостатков:

- Все внешние маркеры ДСТ рассматриваются в одном ряду, так что такие «большие признаки» ряда моногенных ННСТ, как повышенная растяжимость кожи, атрофические стрии, ГМС оказываются менее значимыми, чем МАР и такие широко распространенные и обладающие низкой специфичностью фены как плоскостопие и сколиотическая деформация позвоночника.

- В ряду внутренних признаков дисморфогенеза соединительной ткани недостает многих висцеральных проявлений ДСТ: изменения формы желчного пузыря, дисплазия почек и МАС. Последние, к примеру, множественные ложные хорды и аномальные трабекулы, асимметрия створок аортального клапана и малая аневризма межпредсердной перегородки, как показано, тесно связаны с системным дефектом соединительной ткани.

- Такие, редко встречающиеся, но, безусловно, обладающие высокой специфичностью висцеральные маркеры дисплазии, как дилатация корня аорты и легочной артерии получают низкие диагностические коэффициенты.

- В ряд висцеральных признаков НДСТ не следует включать ПМК, поскольку он, как отмечено выше, рассматривается либо как проявление одного из моногенных НРСТ, либо является самостоятельным, первичным, генетически детерминированным заболеванием. К тому же, до настоящего времени не разработана балльная оценка, позволяющая учесть роль выраженной митральной регургитации и миксоматоза створок.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что принятые подходы к диагностике НДСТ имеют целый ряд существенных недостатков. Не используется общепринятое в международной практике деление признаков дисплазии на «большие» и «малые» [21,23]. До настоящего времени отсутствует согласованный перечень диагностических критериев НДСТ, нет общепринятого алгоритма диагностики, что приводит к попаданию в одну группу разных по клиническим проявлениям пациентов, — от лиц с ПДС, вероятно наиболее близких к варианту нормы, до больных с выраженной наследственной патологией соединительной ткани. В результате, несмотря на очевидную клиническую значимость

Основные диспластические синдромы и фенотипы*

1. MASS-подобный фенотип
2. Первичный (изолированный) ПМК
3. Марфаноидная внешность (МВ)
4. Марфаноподобный фенотип (МПФ)
5. Элерсподобный фенотип (классический или сосудистый)
6. Синдром гипермобильности суставов (СГМС) – элерсподобный гипермобильный тип
7. Доброкачественная гипермобильность суставов (дГМС)
8. Недифференцированная ДСТ (неклассифицируемый фенотип ДСТ)
9. Повышенная диспластическая стигматизация (ПДС)
10. Повышенная диспластическая стигматизация с преимущественно висцеральными проявлениями (ПДСв)

развиваемого в России подхода к изучению НРСТ, возникают серьезные трудности в трактовке полученных результатов и сопоставлении данных различных исследователей.

За прошедшие годы не удалось согласовать перечень диагностически значимых внешних фенов дисплазии, разработать алгоритмы диагностики НДСТ и достичь единого понимания проблемы. Концепция НДСТ остается не признанной за рубежом, не представлена в МКБ 10 пересмотра; ее использование в существующем виде приводит к гипердиагностике наследственной патологии соединительной ткани в целом и наследственных аномалий развития соединительной ткани сердца в частности. Достаточно сказать, что распространенность НДСТ среди лиц молодого возраста достигает 85% случаев.

В свете сказанного становится понятным, почему данные о роли НДСТ в развитии различных заболеваний внутренних органов при использовании вышеописанных подходов к ее диагностике, требуют дополнительного анализа и проверок.

Дальнейшее развитие этого направления возможно лишь при условии разработки согласованных подходов к диагностике ДСТ и исключения из группы НДСТ уже известных синдромов и фенотипов.

Необходимо четко структурировать признаки ДСТ, выбрав из них наиболее информативные на основе анализа принятых мировым сообществом рекомендаций по диагностике ННСТ [4]. Речь идет о Гентских критериях диагностики СМ [23], Вильфраншских критериях диагностики СЭД [21], Брайтонских критериях 1998 диагностики синдрома ГМС с последующей их ревизией [25].

Исходя из данных о многообразии ННСТ, попадающих в группу НДСТ, необходимости группировки внешних и висцеральных признаков, характеризующих дисплазии, можно утверждать, что концепция НДСТ, в ее настоящем практическом применении, это разнородная группа весьма распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Ниже приведен перечень основных синдромов и фенотипов, оказывающихся внутри группы НДСТ, которые расположены в порядке убывания их диагностической значимости (таблица 1).

Диагностика MASS-подобного фенотипа предполагает, как известно, выявление ПМК, признаков расширения аорты, не превышающего две сигмы, в сочетании с диспластическими изменениями скелета и кожи. Диагностические характеристики первичного ПМК описаны в международных рекомендациях, посвященных клапанной патологии сердца [22]. Для диагностики МПФ и ЭПФ следует сохранить принципы, положенные в основу диагностики дифференцированных ННСТ. Для диагностики МПФ можно использовать принципы, заложенные в Гентских критериях, при этом ослабив требования к диагностике. Для этого достаточно использовать малые критерии СМ, а к МПФ относить лиц с признаками вовлечения не менее трех систем, при обязательном участии костной системы (марфаноидная внешность – не менее четырех костных признаков ДСТ).

Что касается оценки ЭПФ, то он, прежде всего, проявляется признаками вовлечения кожи. О таком участии логично говорить при наличии, как минимум, двух малых симптомов, связанных с изменениями кожи и описанных в Вильфраншских критериях.

Говоря о вовлечении суставной системы, предложен тот же диагностический порог, который используется в Брайтонских критериях, ревизованных позднее [25] – наличие четырех малых суставных критериев; при этом важно отличать элерсподобный гипермобильный ЭПФ (сочетание ГМС и артралгии) от дГМС, которая не сопровождается клинической симптоматикой.

Попытка систематизировать подходы к диагностике основных диспластических синдромов и фенотипов была предпринята ранее [4]. Однако необходимо их широкое и квалифицированное обсуждение для принятия единых рекомендаций, которые послужат основой для дальнейшего развития представлений о ДСТ.

Суммируя вышеизложенное, предлагается следующий алгоритм диагностики наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов (рисунок 1).

Для наиболее полной диагностики диспластических синдромов и фенотипов необходимо исполь-

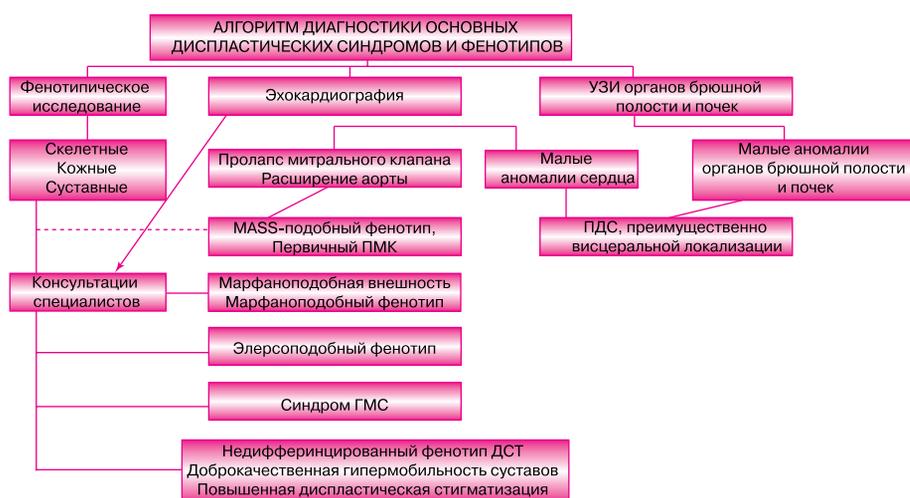


Рис. 1 Алгоритм диагностики основных диспластических синдромов и фенотипов.

зывать не только фенотипическое обследование, но и эхокардиографию (ЭхоКГ) и УЗИ органов брюшной полости и почек. Выполнение ЭхоКГ необходимо для выявления MASS-подобного фенотипа и первичного ПМК; УЗИ органов брюшной полости и почек позволяет оценить степень вовлеченности висцеральных органов в диспластический процесс и диагностировать ПДС, преимущественно висцеральной локализации.

Изложенный выше подход условен, поскольку взаимное наложение внешних признаков дисплазии при различных диспластических синдромах и фенотипах часто делает дифференциальный диагноз между ними затруднительным. Вместе с тем, как показывает практика, в большинстве случаев все же удается определить тот или иной диспластический фенотип.

Сами же диспластические синдромы и фенотипы соотносятся между собой следующим образом: наличие критериев MASS-подобного фенотипа исключает диагноз «первичный ПМК» или «марфановидная внешность», точно также диагноз «первичный ПМК» исключает возможность постановки любого диагноза из группы диспластических синдромов, частично совпадающих по клиническим признакам с СМ. Диагностика какого-либо из диспластических синдромов, частично совпадающих по клиническим проявлениям с СМ, исключает возможность постановки диагноза МПФ. Диагнозы МПФ или ЭПФ исключают возможность одновременной диагностики «НДСТ». Само собой разумеется, что ПДС занимает последнее место в иерархии диагностических заключений, а оценка ее клинической значимости требует проведения специальных исследований.

Таким образом, целесообразно выделять десять диспластических синдромов и фенотипов, из которых семь можно объединить в группу классифицируемых фенотипов, а три последних классифицировать не удастся. Пока можно лишь высказать

предположение, что НДСТ имеет наименьшую клиническую значимость и реже других диспластических синдромов и фенотипов сопровождаются нарушениями структуры и функции соединительной ткани различных органов и систем. Впрочем, высказанное предположение нуждается в клинической проверке.

Заслуживает специального обсуждения вопрос о принципах диагностики НДСТ и входящих в нее различных ДПС и фенотипов. Авторы концепции о НДСТ полагают, что перед перечислением ДПС должен стоять диагноз НДСТ и задаются вопросом «есть ли перспектива у наследственных ДСТ на классификационный суверенитет в МКБ?». С точки зрения автора вопрос этот чисто риторический.

Дело в том, что МКБ создана для систематизированного анализа и сравнения данных о смертности и заболеваемости и позволяет кодировать практически все клинические проявления ДСТ, как дифференцированные так и недифференцированные. В связи со сказанным, совершенно непонятно, почему в случае диагностики СМ или СЭД нет нужды перед этими синдромами ставить диагноз «дифференцированная дисплазия соединительной ткани», а в случае диагностики первичного ПМК необходимо перед ним указать на наличие НДСТ?

Выделять же НДСТ в самостоятельный синдром представляется ошибочным, поскольку в таком случае, существует риск получить эффект «матрешки», когда внутри синдрома ДСТ оказывается синдром ПМК, а в синдром ПМК могут оказаться включенными иные кардиальные и сосудистые синдромы.

В заключение следует еще раз вернуться к вопросу, поставленному в заглавии статьи. «Должен ли быть разрушен Карфаген?», — или, иными словами, следует ли отказаться от представления о НДСТ, или диагностика НДСТ имеет право на существование? Сложившаяся практика диагностики НДСТ, когда врач, не владея знаниями о наследственных нарушениях структуры и функции соединительной ткани,

на основании произвольно взятых стигм дизэмбриогенеза ставит диагноз, неприемлема и порочна.

Сегодня под НДСТ следует понимать нарушения структуры и функции соединительной ткани, по своим фенотипическим и клиническим проявлениям не укладывающиеся в уже известные ННСТ и иные диспластические синдромы и фенотипы.

Литература

1. Беляева Е.Л., Земцовский Э.В. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2005; 1.
2. Верещагина Г.Н., Висковатых М.А., Махмудян Д.А. и др. Дисплазия соединительной ткани и формирование артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 4(Прил.2): 86.
3. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. Изд. 2е испр. и доп. С-Пб «Политекс» 2000; 115 с.
4. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. С-Пб «Ольга» 2007; 80 с.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. Казан мед ж 2007; 5(Приложение): 2-5.
6. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Москва 2005; 136 с.
7. Лобанов М.Ю., Давтян К.У., Земцовский Э.В. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС. Тезисы VII Всероссийской конференции «Современные возможности холтеровского мониторирования». Вестн аритмол. Приложение. С-Пб 2006; 79-80.
8. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д., Мельник О.О. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Междунар мед ж 1998; 1: 17-22.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Калинина И.Ю. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача. Семейн врач 2003; 3: 34-6.
10. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология 2004; 2: 116-20.
11. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения больного. Омск, Изд-во «Типография БЛАНКОМ» 2007; 188 с.
12. Перекальская М.А., Макарова Л.И., Верещагина Г.Н. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани. Клин мед 2002; 4: 48-51.
13. Пономаренко Ю.В. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Казан мед ж 2007; 5(Приложение): 15-7.
14. Рудой А.С. Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной области у лиц молодого возраста с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 2005.
15. Таболин В.А., Шабалов Н.П. Справочник неонатолога. Ленинград, Изд-во «Медицина» 1984; 319 с.
16. Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? Вест аритмол 2003; 33: 18-21.
17. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Изд-во Омской государственной мед академии 1994; 217 с.
18. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция. Дисплазия соединительной ткани: Матер симпоз. Омск, Изд-во ОГМА 2002; 3-10.
19. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск, Изд-во «Агентство курьер» 2001; 160 с.
20. Яковлев В.М., Глютов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь 2005; 234 с.
21. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genetics 1998; 77(1): 31-7.
22. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease. Circulation 2006; 148.
23. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genetics 1996; 62: 417-26.
24. Glesby MI. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. JAMA 1989; 262: 523-8.
25. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumat 2000; 27(7): 1777-9.
26. Keer R., Grahame R. Hypermobility syndrome//Recognition and management for physiotherapists. Harley Street 2003; 234.
27. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. J Rheumat 2006; 45: 502-7.
28. Zweers MC, Hakim AJ, Grahame R, et al. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects. Am Coll Rheumat 2004; 50(99): 2742-9.

Поступила 14/05-2008