

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре рассмотрены современные представления о синдроме врождённой недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проведен анализ литературных данных о влиянии дисплазии соединительной ткани на развитие соматической патологии. Автором изложены основные сведения о современных подходах к разработке терминологии, классификации, систематизации клинических проявлений, а также клинико-лабораторной диагностики синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: соединительная ткань, дисплазия соединительной ткани, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, MASS-фенотип

Еще в конце прошлого века R. Beighton предложил обозначать врождённую патологию соединительной ткани (СТ), проявляющуюся снижением ее прочности, термином «дисплазия» [29], что в переводе с греческого означает «отклонение в формировании».

В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогрессивным течением [10].

Проблема ДСТ вызывает в последнее время большой интерес врачей-практиков в связи с увеличением выявляемости пациентов с данной патологией [18]. Частота выявления синдрома ДСТ достаточно велика - от 26 до 80 % в зависимости от группы исследования [8,9,18]. Так, по данным Г. И. Нечаевой и соавт. (1997), от 74 до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки ДСТ [18].

В развитии ДСТ ведущее значение имеют мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, ответственных за формирование компонентов матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессах фибрилlogenеза [10,36].

Диспластические изменения могут быть обусловлены и воздействием экзогенных факторов: неблагоприятной экологической обстановкой, неадекватным питанием и стрессами [10]. Так, изменчивость фенотипа при синдроме Элерса-Данлоса обусловлена дефектами генов лишь в 11,5% случаев, а в остальных связана с действием факторов внешней среды [31]. Имеются сведения о роли в формировании ДСТ нарушения магниевого обмена в организме: подтвержден дефицит магния при первичном пролапсе митрального клапана (ПМК) [35].

Сложность диагностики синдрома ДСТ обусловлена отсутствием единых диагностических критериев и терминологии. Не определено место ДСТ в МКБ-10. Синдромы ДСТ (дифференцированные и недифференцированные) находятся в различных классах и рубриках МКБ-10. McKusick V.A. в базе данных наследственных

болезней человека «On-line Mendelian Inheritance In Man» (OMIM) выделил нозологическую страницу наследственных заболеваний СТ [37].

Предлагается несколько классификаций ДСТ. Согласно одной из них, наследственные заболевания СТ подразделяют на две группы: 1) заболевания, обусловленные нарушением синтеза или катаболизма волокнистых компонентов СТ; 2) заболевания, обусловленные нарушением синтеза или катаболизма основного вещества СТ [14]. Данные группы могут быть монофакторными (хромосомного или иного характера), и мультифакторными [8].

В 1990-х годах прошлого века была принята классификация, согласно которой были выделены также две группы патологии СТ. К первой группе относят дифференцированные ДСТ, имеющие определенный тип наследования, чаще – аутосомно-доминантный, и четко очерченную клиническую симптоматику: синдром Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез и др., встречающиеся редко и относящиеся к коллагенопатиям [10]. В частности, современные критерии диагноза синдрома Марфана (Гентская диагностическая нозология) разработаны в 1996 году [38]. Во вторую группу включены недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ), которые выделяют как нозологически самостоятельный синдром ДСТ полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками с диспластическими изменениями СТ и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов [8].

Есть вариант классификации ДСТ, выделяющей конкретные синдромы и симптомы: аномалии скелета и кожи; ДСТ внутренних органов и нервной системы; а также ДСТ, ассоциированную с врожденной и приобретенной патологией различной этиологии и патогенеза. Т.И. Кадурина (2000г.) в рамках НДСТ выделяет MASS-фенотип, марфаноидный и элерсоподобный фенотипы. Выделение синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, позволяет рассматривать ассоциированную хроническую патологию и ДСТ как единый этиопатогенетический процесс [10].

Использование различных терминов – «соединительнотканная дисплазия со смешанным фенотипом», «синдром мезенхимальной недостаточности», «малые формы дисплазии», «легкая генерализованная патология», «синдром соединительнотканной дисплазии», «генерализованная ДСТ, включающая MASS-фенотип» и др. [8,9] отражает несовершенство классификационных подходов. Еще в 1989 г. M.J.Glesby и R.E.Pyeritz предложили применять для обозначения данного состояния акроним «MASS-фенотип» по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [33].

В отличие от дифференцированных ДСТ, НДСТ распространена достаточно широко и является генетически гетерогенной. Основной ее характеристикой является наличие локомоторных и органных проявлений без четко очерченной клинической симптоматики [10].

Среди НДСТ выделяют подгруппу, в которой внешние признаки дисплазии и дисфункции вегетативной нервной системы сочетаются с признаками дисплазии одного или нескольких внутренних органов. Вегетативная дисфункция у больных с дисплазией носит конституциональный характер с опосредованным влиянием гипоталамуса на синтез коллагена.

В другую подгруппу выделяют изолированную НДСТ, при которой поражается один какой либо орган, а внешние признаки дисплазии отсутствуют. Чаще всего это

касается сердечной патологии. Эти состояния обозначают как “малые аномалии сердца” (МАРС) – анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, не приводящие к грубым нарушениям функций сердечно-сосудистой системы [1].

В настоящее время активно изучается влияние ДСТ на развитие различных заболеваний, например: гипертонической болезни [13], заболеваний органов дыхания [2,17,34] патологии пищеварительного тракта [11,16,21] и др.

Дисплазия у пациента может быть диагностирована уже на этапе физикального обследования при комплексной оценке фенотипических маркёров. Выделяют внешние и висцеральные маркёры [8,10] преобладание которых зависит от того, поражение какой соединительной ткани имеет место – плотной или рыхлой [10]. Критическое число внешних фенов, позволяющее делать заключение о наличии ДСТ, колеблется от трех до шести [8]. Большое значение придается качественному составу фенов ДСТ. На основании диагностической значимости отдельных признаков ДСТ предлагаются диагностические таблицы с балльной оценкой внешних, висцеральных и биохимических показателей [8,9].

Внешние изменения кожи характеризуются наличием ее гиперэластичности, веснушек, повышенной растяжимости, ранимости, стрий [33], келоидных рубцов, выраженной подкожной венозной сети, пигментных пятен типа «кофе с молоком» либо депигментации, рубчиков по типу «папиросной бумаги», большого количества невусов [9,23].

Поражение плотной соединительной ткани проявляется изменениями со стороны скелета: нарушением осанки в виде кифоза и сколиоза позвоночника, сутулости, деформациями грудной клетки, арахнодактилией, наличием плоскостопия или «полой стопы» и др. [9,23]. Пациенты, как правило, имеют высокий рост, астеническое телосложение [23].

У всех детей с НДСТ обнаруживаются так называемые «малые аномалии развития» (МАР) или «дисморфии». К наиболее часто встречающимся МАР при ДСТ относятся: светлокожесть, сросшиеся брови, широкая переносица, гипер-и гипотелоризм, голубые склеры, эпикант, высокое небо, неправильный рост зубов, диастема, деформированная ушная раковина, приросшая мочка, изогнутые мизинцы, неполная синдактилия пальцев, сандалевидная щель, светлый или рыжий цвет волос. Не всегда наличие МАР расценивается как признак дисплазии. Диагностически значимым для диагностики ДСТ является наличие 6 и более МАР [8].

Слабость связочного аппарата у пациентов с дисплазией приводит к развитию синдрома генерализованной гипермобильности суставов (СГГС), оценить степень выраженности которого можно по критериям Бейтона [30].

К проявлениям ДСТ органа зрения относится: миопия, гиперметропия, эпикант, дислокация хрусталика, отслойка сетчатки, дегенеративные изменения на глазном дне, увеличение длины глазного яблока, плоская роговица, голубые склеры, косоглазие [8,9].

Между числом внешних фенотипических признаков диспластичности и частотой выявления аналогичных висцеральных проявлений существует прямая взаимосвязь [8].

Начиная с 1987 года, в классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов был выделен синдром ДСТ сердца, сопровождающий как дифференцированные, так и недифференцированные

дисплазии. Этот синдром включает: пролапсы клапанов сердца, аномально расположенные хорды левого желудочка, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, расширение корня аорты и легочной артерии, бicuspidальную аорту. ДСТ сердца или МАРС [1] рассматриваются как изолированный синдром, включающий в себя симптомокомплекс кардиальных и экстракардиальных проявлений [26]. В клинике МАРС различают вегетативный, сосудистый, геморрагический и психопатический синдромы.

В последнее десятилетие особое внимание уделяют аритмиям, развивающимся на фоне МАРС [23]. Установлена достоверная взаимосвязь между наличием фибрилляции предсердий и выраженностью клинических проявлений ДСТ [32]. Аритмический синдром входит в группу синдромов, определяющих танатогенез у лиц с ДСТ [8,19]. Некоторые авторы относят синдром ранней реполяризации желудочков [3] к одному из кардиальных признаков ДСТ, так как он часто сочетается с ПМК и аномальными хордами в полости левого желудочка.

Бронхолегочные поражения при ДСТ характеризуются как генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани, ведущие (при повышенной растяжимости и сниженной эластичности) к формированию прогрессирующей и буллезной эмфиземы, поликистоза легких, спонтанного пневмоторакса, бронхоэктазов, гипоплазии легких. Встречаются трахеобронхомегалия, трахеобронхомалия, трахеобронхиальная дискинезия, вызванные патологией обмена СТ [20]. У детей с признаками врожденной ДСТ доказано более тяжелое течение бронхиальной астмы с ранним формированием легочной гипертензии [17,34]. Воспалительная бронхолегочная патология у детей с ДСТ чаще принимает рецидивирующий характер, дебют ее развивается раньше, а течение самой патологии тяжелее [2].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) при ДСТ неизбежно вовлекается в патологический процесс. Отмечается высокая частота фенов ДСТ у детей с патологией гастродуоденальной зоны: изменений со стороны кожи, нарушений осанки, СГГС [11], ПМК [16]. При ДСТ описана высокая частота эзофагитов, гастродуоденитов [16], патологии толстого кишечника [21], холециститов и др. Аномалии желчного пузыря и рефлюксы дополняют картину. Реже встречается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки [16]. ДСТ может выступать как усугубляющий фактор выраженности клинических проявлений со стороны ЖКТ [25].

Сведения о сочетании НДСТ с патологией органов мочевой системы у родственников свидетельствует о заболевании почек у ребенка в 90% случаев [4]. При наличии заболевания почек дисплазия СТ диагностируется достаточно часто [5,10,12]: это может быть поликистоз, дивертикулёз мочевого пузыря, нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей [10,22], пролапс гениталий [28], множественные аневризмы почечных сосудов [10,39]. Наличие множественных МАР у больных острым гломерулонефритом может быть косвенным критерием тяжёлого течения процесса [12].

При ДСТ высока частота варикоза периферических вен [18,24]. В литературе приводятся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза, изменениях агрегационной функции тромбоцитов, снижение активности фактора Виллебранда в плазме, нарушение конечного этапа свертывания крови [6]. Нарушения в иммунной системе у данной категории больных выражаются иммунодефицитом. Антигены гистосовместимости I и II классов ассоциированы с предрасположенностью

к развитию ДСТ и с особенностями ее клинических проявлений и определяют наличие отклонений в иммунной системе [27].

Как правило, висцеральные проявления ДСТ являются полиорганными [9], и в этих случаях степень выраженности ДСТ нарастает прямо пропорционально степени вовлечённости других органов и систем [5].

При различных исследованиях подтверждена высокая частота нейровегетативных расстройств (энурез, дефекты речи, вегето-сосудистая дистония) и психики у пациентов с дисплазией [8]. Лиц с ДСТ определяют как пациентов с высокой ситуационной тревожностью, низкой эмоциональной устойчивостью. У них имеется неадекватность самооценки, неэффективность компенсаторных реакций на стресс в сочетании со снижением динамических показателей психической деятельности [7].

Для проведения скрининг-диагностики ДСТ может быть использована схема, предложенная Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашевым (1985) [15]. По этой схеме оценивается наличие у пациента основных и второстепенных признаков ДСТ. К основным признакам отнесены: плоскостопие, расширение вен, готическое небо, СГГС, патология органа зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы. Второстепенные признаки: аномалии ушных раковин и зубов, суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилия и др. Степень выраженности ДСТ определяется вариантами сочетания главных и второстепенных признаков.

Для подтверждения диагноза синдрома НДСТ используют биохимические методы диагностики. Наиболее информативным является определение уровня маркеров распада коллагена: оксипролина и гликозоаминогликанов в суточной моче, лизина, пролина, оксипролина в сыворотке крови [10]. Изменение соотношения коллагенов разных типов при ДСТ позволяет использовать в диагностике метод непрямой иммунофлюоресценции по Sternberg L.A. (1982). При ДСТ на мембранах лейкоцитов определяется повышенное представительство антигенов гистосовместимости HLA – A28, B35, Cw5, Cw52, сниженное – A2, B12, Cw3. Перспективными являются методы молекулярно-генетической диагностики врожденной ДСТ с применением молекулярных методов выявления генных мутаций.

В настоящее время разработаны программы курации пациентов с частными проявлениями СТД – с МАРС, сколиозами, миопией и синдромом Марфана. Схема терапии при синдроме Марфана [9] включает аскорбиновую кислоту (при отсутствии оксалурии и семейного анамнеза по мочекаменной патологии), препараты, содержащие глюкозаминсульфат; хондроитинсульфат. В качестве метаболитов в курс терапии включают янтарную кислоту, карнитина хлорид [9].

При МАРС применяются немедикаментозные методы лечения: сбалансированное питание, психотерапия, бальнеотерапия, массаж, физиотерапия, ЛФК.

Медикаментозное лечение включает применение: препаратов магния; кардиотрофической терапии, по показаниям антиаритмических препаратов, бета-адреноблокаторов (положительно влияют на процессы обмена коллагена). При наличии СВД, назначаются вегетотропные препараты, ноотропы, вазоактивные препараты: кавинтон, циннаризин и др. [9]. Выбор индивидуальной программы курсового лечения способствует улучшению обменных процессов в соединительной ткани и обеспечивает профилактику возможных осложнений ДСТ.

ДСТ представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой и как следствие,

отсутствием четких диагностических критериев, наличием противоречивых представлений о механизмах ее формирования, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и оценки ее клинической значимости.

Литература

1. Белозеров Ю.М., Потылико Г.Н., Болбиков В.В., Гнусаев С.Ф. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста – М.: Мед. компьютерные системы, 2001. – 171 с.
2. Беляева О.В., Вишневецкая О.И. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией // Вестник РГМУ. – 2005. – 3(42) – С.121.
3. Бугаева И.В., Антюфьев В.Ф., Будкарь Л.Н. Некоторые клинико-электрокардиографические особенности, ассоциируемые с сочетанным кардиальным и билиарным диспластическим синдромом // Уральский кардиологический журнал. – 2001. – №2. – С.28. – 30.
4. Гаврилова В.А, Домницкая Т.М., Фисенко А.П., Ларенышева Р.Д. Частота и выраженность синдрома дисплазии соединительной ткани сердца у детей при некоторых заболеваниях почек // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 1999. – №2. – С.12 – 18.
5. Гаврилова В.А., Домницкая Т.М., Фисенко А.П., Ларенышева Р.Д., Сагалович М.Б. Результаты эхокардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. – № 3. – С. 80 – 83.
6. Глотов А.В., Миниевич О.Л. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней // Омский научный вестник. – 2005. – №1(30). – С. 107 – 110.
7. Дубилей Г.С., Борисенко И.А., Гусев Д.А., Мазурова Л.Э. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума, Омск, 1 ноября 2002 г. – Омск, 2002. – С.160 – 162.
8. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца – СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. – 115 с.
9. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). – СПб.: «Невский диалект», 2000. – 271 с.
10. Кадурина Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани // Вестник аритмологии. – 2000. – №18. – С.87 – 92.
11. Ключникова М.А., Барышев Ю.А., Ключников С.О. Хронический гастродуоденит – заболевание, ассоциированное с соединительнотканной дисплазией. Возможные пути коррекции с помощью биологически активных добавок // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т.2, №1. – С. 46 – 47.
12. Конюшевська А.А. Діагностичні особливості гострого гломерулонефриту у дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – № 4. – 2002. – С.11.
13. Лимонов И.А, Полятыкина Т.С. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №1. – С. 36 – 39.

14. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. Врожденные дисплазии соединительной ткани // Вестник РАМН. – 1998. – №2. – С.47 – 54.
15. Милковска-Дмитрова Т. Врождена соединительнотканна малостойкость у децата. – София: Медицина и физкультура; 1987. – 189с.
16. Мозес К.Б., Осипова И.А., Солодовник А.Г. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Прилож. № 17: Материалы 8-ой Рос. Гастроэнтерол. Недели, Москва, 18-21 нояб. 2002 г. – М., 2002. – Т. XII, №5. – С.164.
17. Нестеренко З.В., Нестеренко Е.Ю. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей // Укр. пульмонолог. журнал. – 2000. – № 2, дополнение. – С. 65.
18. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А., Стражев С.В., Семченко В.М. Применение вентонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2001. – №1. – С.25-28.
19. Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторова И.А., Шилова М.А., Друк И.В., Вершинина М.В.// Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти // Рос. медицинские вести. – 2004. – № 3. – С.25 – 32.
20. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 116 – 119.
21. Осадчук М.А., Исламова Е.А., Липатова Т.Е. Метаболизм соединительной ткани в патогенезе неспецифического язвенного колита // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Прилож. № 21: Материалы 9-ой Рос. Гастроэнтерол. Недели, Москва, 20-23 октября 2003 г. – М., 2003. – Т. XIII, № 5. – С.63.
22. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий // Урология. – 2001. – № 2. – С. 25 – 30.
23. Стародубцева М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца // Вестник РГМУ. – 2005. – №3(42). – С.137.
24. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т.10, №2. – С. 84 – 89.
25. Шестакова М.Д., Кадурин Т.И., Эрман Л.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани (MASS-синдром) у ребенка // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – N5. – С.45 – 46.
26. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // Клин. Мед. – 2004. – №7. – С. 30 – 33.
27. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. – Ставрополь, 2005. – 232 с.
28. Bai S.W., Choe B.H., Kim J.Y., et al. Pelvic organ prolaps and connective tissue abnormalities in Koorean women // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol.47, № 3. –P 231 – 235.

29. Beighton R. Inherited disorders of skeleton, Churchill livingstone. – Edinburg, 1988. – P.403 – 433.
30. Beighton R., Crahame R., Bird H. Hypermobility of joints. – London; Berlin; New York; 1990. – 182 p.
31. Burrows N.P. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome // Clin. Exp. Dermatol. – 1999. – Vol. 24, №2. – P. 99 – 106.
32. Fuster V., Rydern L. E., Asinger R. W., Cannom D. S., at all. //ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. // European Heart Journal – 2001. – Vol.22. – P.1852 – 1923.
33. Glesby M. J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA – 1989. – Vol.262. – P.523 – 528.
34. Haraguchi M., Shimura S., Shiato K. Morfometric analysis of bronchial cardilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma // Am. J. Respir. Crit.Care Med. – 1999. – Vol.15, № 93. – P. 1005-1018.
35. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation // Amer J Cardiol. – 1997. – Vol 79, № 6. – P.768 – 772.
36. Loeys B.L., Matthys D.M., De Paepe A.M. Genetic Fibrillinopathies. New insights in molecular diagnosis and clinical management. // Acta Clinica Belgica. – 2002. – Vol.58, №1. – P.233 – 341.
37. McKusick V.A. «On-line Mendelian inheritance in man» Baltimore: Johns Hopkins University 1996. (omim@gdb.org Этот e-mail адрес защищен от спам-ботов, для его просмотра у Вас должен быть включен Javascript); <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
38. Paepe A., Devereux R.B., Dietz H. C., Hennekam R.C. M., Pyeritz R.E. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. // Am J Med Genetics. – 1996. – Vol.62. – P.417 – 426.
39. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Michels V.V., et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study // Neurology. – 1998. – Vol.50, №4. – P.1166 – 1169.
40. Singh J., Evans J., Levy D. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study) // Amer. J. Cardiology. – 1999. – Vol. 83. – P. 897-902