
Редакционная статья

УДК 612.751.3:616-007.17

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

Т. И. Кадурина^{1*}, доктор медицинских наук,
Л. Н. Аббакумова², кандидат медицинских наук

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

РЕЗЮМЕ С целью унификации подходов к диагностике дисплазии соединительной ткани и наиболее значимых фенотипов у детей рассмотрены наиболее специфичные для дисплазии соединительной ткани внешние и висцеральные малые аномалии развития, представлена балльная оценка внешних и висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани, алгоритмы диагностики и определения фенотипов, повышенной диспластической, преимущественно висцеральной стигматизации и доброкачественной гипермобильности суставов.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, алгоритмы диагностики.

* Ответственный за переписку (corresponding author): tikadurina@mail.ru.

Проблема диагностики нарушений строения и метаболизма соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, известных в России как дисплазия соединительной ткани (ДСТ), является одной из самых сложных в педиатрии, что во многом обусловлено анатомо-физиологическими особенностями и удивительной вариабельностью фенотипа ребенка в процессе его роста. Уточнение частоты встречаемости ДСТ затруднено вследствие отсутствия единой терминологии, унифицированных критериев диагностики и отбора однотипных групп пациентов, а также в связи с практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления генетической предрасположенности к данной гетерогенной патологии. В последнее десятилетие интерес к проблеме ДСТ резко возрос, особенно в России [1]. Внимание отечественных исследователей направлено на изучение моди-

фицирующего влияния данной патологии на течение многих заболеваний [1, 5, 7–9, 12, 16, 17, 19, 20]. Несомненно, знание основных принципов диагностики ДСТ необходимо врачам всех специальностей уже сегодня.

В данной работе нами поставлена цель унифицировать подходы к диагностике ДСТ и наиболее значимых фенотипов в педиатрической практике.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Термин ДСТ введен Р. Beighton в 1988 г. [22]. В России он был признан в 1990 г. на конференции по ДСТ в г. Омске [18]. В последние годы координирующим научным звеном в вопросах систематизации данных о наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ) является научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий Федерального цен-

Kadurina T. I., Abbakumova L. N.

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: WAY TO DIAGNOSIS

ABSTRACT The authors tried to unify the approaches to connective tissue dysplasia diagnosis and the most significant phenotypes in children. That's why the most specific for connective tissue dysplasia external and visceral small developmental anomalies were considered; index of external and visceral parameters of connective tissue systemic involvement was presented. Also the algorithms of diagnosis and determination of phenotypes, increased visceral stigmatization and joint benign hypermobility were given.

Key words: children, connective tissue dysplasia, algorithms of diagnosis.

тра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова во главе с проф. Э. В. Земцовским. По его инициативе в 2007 г. были созданы комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» утверждены и изданы в 2009 г. [13], а уже в 2012 г. была выпущена их новая редакция [14].

Важным условием координационных исследований является согласование терминологии. Следует употреблять следующие единые термины и дефиниции.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков (по МКБ-10 – XIII класс, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани).

Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрывается значительное число генетически неоднородных моногенных ННСТ, обусловленных «мягкими» мутациями, которые протекают со стертой клинической картиной.

Малые аномалии развития (МАР) – наследуемые или врожденные отклонения строения органов от анатомической нормы, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста и, как правило, не приводящие к нарушению функции. МАР обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, некоторые из них

подвергаются обратному развитию (например, открытое овальное окно, увеличенный евстахиев клапан). Другие сохраняются в течение жизни и становятся фактором риска формирования кардиальной [11, 15, 21] и, видимо, другой патологии (табл. 1).

Имеются данные, что изолированные висцеральные МАР статистически значимо чаще встречаются у детей старшего возраста и подростков (11–17 лет) по сравнению с младшей возрастной группой (6–10 лет) [10].

Врожденные пороки развития – врожденное отклонение строения органа от анатомической нормы, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

Диагностика ДСТ должна начинаться с исключения ННСТ либо другой генетической патологии, сопровождающейся вовлечением в патологический процесс соединительной ткани. На основании результатов проведенных фенотипических исследований, обследования семьи, анализа родословной, инструментальных, лабораторных исследований врач должен уметь заподозрить ННСТ. В настоящее время известно более 250 наследственных моногенных заболеваний соединительной ткани [8]. Кроме того, соединительно-тканые нарушения сопровождают хромосомные заболевания, обусловленные числовыми и структурными аномалиями аутосом (болезнь Дауна, синдром трисомии хромосомы 8, синдром 9p- и др.) и половых хромосом (синдром Клайнфельтера), микроструктурные перестройки хромосом (синдром del(3)q(29); синдром Лайана – Фринса (Lujan – Fryns), del(5)p(15.33) и др.), некоторые

Таблица 1. Малые аномалии развития, значимые для диагностики дисплазии соединительной ткани у детей

Внешние	Шифр по МКБ-10	Внутренние	Шифр по МКБ-10
Высокое небо	Q38.5	Открытое овальное окно	Q21.4
Мягкие ушные раковины	Q17.8	Другие малые аномалии сердца	Q24.8
Макродактилия 1-го пальца стопы	Q74.2	Нарушение архитектоники сосудов	Q27.8
Кожная синдактилия 2-го и 3-го пальцев стоп	Q66.0	Атипичное количество (в норме – 3), пограничное расширение/расположение печеночных вен	Q26
Сандалевидная щель	Q70.9	Аномальное расположение ветви/ветвей воротной вены	Q26.8
Поперечная исчерченность стоп	L94.9	Нефроптоз	N29
Телеангиоэктазии	O99.1	Гипотония чашечно-лоханочной системы	N04
Гиперпигментация кожи	L81.9	Варикоцеле	I86.1

наследственные нарушения обмена веществ (гомоцистинурия, лизосомные болезни накопления) и др. Более 50 генетических заболеваний самого разного генеза сопровождаются марфаноидным, а около 100 – элерсоподобным фенотипом.

При подозрении на ННСТ целесообразна консультация специалиста в области клинической генетики.

Показания к направлению на консультацию к врачу-генетику:

1. Подозрение на ННСТ.
2. Семейное накопление признаков соединительнотканной дисплазии.
3. Сочетание соединительнотканной патологии с психоневрологическими, когнитивными, поведенческими нарушениями, множественными врожденными пороками, полиорганными и полисистемными нарушениями.
4. Выявление у больного с ННСТ или ДСТ более 6 MAP, не связанных с патологией соединительной ткани

Цель консультации – квалифицированный клинико-генеалогический анализ, синдромальная диагностика, проведение необходимых специальных исследований для уточнения диагноза, медико-генетическое консультирование семьи.

Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей

1. Исключение ННСТ*.
2. Клинико-инструментальное обследование. Выявление 6 и более внешних и/или висцеральных проявлений системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) с вовлечением 3 и более различных органов и систем*.
3. Анализ родословной. Выявление повышенной внешней и висцеральной диспластической стигматизации в семье*.
4. Лабораторное обследование. Выявление биохимических маркеров нарушения метаболизма соединительной ткани**.

*Примечание: * – обязательный пункт, ** – желательный пункт.*

У 1215 детей, обследованных амбулаторно, выявлены *внешние* (1-й этап диагностики) признаки вовлечения соединительной ткани; у 230 пациентов 7–17 лет, обследованных в стационаре, – *висцеральные* (2-й этап диагностики) (табл. 2, 3).

На 1-м этапе диагностики для каждого *фенотипического* признака рассчитывался прогностический коэффициент (ПК) по формуле: $ПК = 5 \ln \cdot P_1 / P_2$, где P_1 – частота встречаемости признака у детей с выраженной ДСТ (3-я степень тяжести), а P_2 – частота встречаемости этого же признака у детей без ДСТ (1-я степень тяжести, вариант нормы).

Чем больше абсолютная величина ПК, тем выше его значение в диагностике ДСТ.

На 2-м этапе аналогичным образом рассчитывался ПК для *висцеральных* признаков. Анализировалась частота встречаемости конкретного висцерального признака, выявленного при инструментальном обследовании, у ребенка с 3-й степенью (выраженной ДСТ) и с 1-й степенью ДСТ.

Первый этап диагностики проводится в условиях первичной медико-санитарной помощи детям. Максимальное число (20,5 балла) приходится на патологию *костной системы*. Наиболее значима для диагностики ДСТ у детей (3 балла) воронкообразная деформация грудной клетки. По 2,5 балла приходится на долихостеномелию и килевидную деформацию грудной клетки (КДГК). Равное количество (2 балла) получили сколиоз, кифоз, гипермобильность суставов и *hallux valgus*. Значимость остальных признаков оценена от 1 до 1,5 балла. На *эктодермальные проявления* соединительнотканной патологии пришлось 14, на *мышечные* – 7,5 баллов. Максимальное количество баллов только при фенотипической диагностике – 42, диагностически значимое число 12 и более баллов (табл. 2).

Углубленное клинико-инструментальное обследование (2-й этап диагностики) с целью выявления висцеральных проявлений ДСТ у детей проводится в условиях диагностического центра, стационара либо специализированного кабинета/центра. Максимальное количество баллов только при висцеральной диагностике – 24. Диагностически значимо вовлечение 3 и более органов в разных системах. Наиболее значимым инструментальным критерием для диагностики ДСТ оказалась выраженная остеопения осевого скелета (2,5 балла), что еще раз подтверждает важность денситометрического обследования детей. Наличие ПМК, мальформации сосудов, ювенильного остеохондроза, вертебробазиллярной недостаточности оценено в 2 балла, остальных висцеральных критериев – от 1,5 до 0,5 балла. Максимальное суммарное число баллов – 66, диагностически значимое – 20 и более баллов. Оценка степени тяжести ДСТ: от 12 до 20 – 1-я степень (вариант нормы), от 20 до 30 – 2-я, более 30 баллов – 3-я (табл. 3).

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У ДЕТЕЙ

На сегодня в терапевтической практике рекомендовано выделять 6 диспластических синдромов и фенотипов: 1) марфаноподобный фенотип;

Таблица 2. Балльная оценка внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (скрининг-алгоритм, 1-й этап диагностики, максимальное количество баллов – 42; диагностически значимое число – 12 и более баллов)

№ п/п	Внешние признаки	Шифр по МКБ-10	Баллы
Костно-суставные			
1	Воронкообразная деформация грудной клетки	M94.4	3,5
2	Килевидная деформация грудной клетки	Q67.7	2,5
3	Долихостеномелия	Q87.4	2,5
4	Сколиоз	M41.0	2
5	Кифоз	M40.0	2
6	Гипермобильность суставов	M35.7	2
7	Hallux valgus (пяточно-вальгусная косолапость)	Q66.4	2
8	Арахнодактилия	Q87.4	1,5
9	Другая деформация грудной клетки	Q67.8	1,5
10	Плоскостопие	Q66.5	1
Эктодермальные (кожа, зубы)			
1	Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	L81.9	2
2	Повышенная растяжимость кожи	L99.8	1,5
3	Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	D69.0	по 1,5
4	Келоидные рубцы	L91.0	1,5
5	Атрофические стрии	L90.6	1,5
6	«Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	L91.9	1,5
7	Видимая венозная сеть	L80.0	1
8	Аномалии прорезывания зубов	K07.3	2
Мышечные			
1	Диастаз прямых мышц живота	Q79.5	2
2	Грыжа пупочная	K42.9	2
3	Грыжа паховая/мошоночная	K40.9	2
4	Мышечная гипотония	G98.0	1,5

Таблица 3. Балльная оценка висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (2-й этап диагностики, максимальное количество баллов – 24; диагностически значимо вовлечение 3 и более органов в разных системах, диагностически значимое число – 20 и более баллов)

№ п/п	Висцеральные признаки	Шифр по МКБ-10	Баллы
1	Остеопения выраженная/умеренная	M81.0	2,5/2
2	Пролапс митрального клапана (все типы)	I34.1	2
3	Ювенильный остеохондроз	M42.0	2
4	Вертебробазиллярная недостаточность	G63.4	2
5	Другие малые аномалии сердца	Q24.8	1,5
6	Нестабильность шейного отдела позвоночника	G55.3	1,5
7	Мальформация сосудов	D18.0	1,5
8	Патология органов зрения	H52	1,5
9	Дискинезия желчевыводящих путей на фоне аномалии развития желчного пузыря	K82.8	1,5
10	Расширение корня аорты	I71.9	1
11	Нефроптоз и/или птозы других органов	N28.8	по 1
12	Рефлюксная болезнь	R21.0	1
13	Спонтанный пневмоторакс	J93.0	1
14	Мегаколон и/или долихосигма	K59.1	по 0,5

2) MASS-подобный фенотип; 3) пограничный пролапс (прогиб) митрального клапана; 4) элерсоподобный фенотип; 5) доброкачественная гипермобильность суставов и 6) неклассифицируемый фенотип [13].

Анатомо-физиологические особенности детского возраста: «периоды вытягивания», нередко сопутствующая им трофологическая недостаточность и долихостеномелия, выраженная физиологическая гипермобильность суставов, удивительная вариабельность фенотипа в процессе роста ребенка, большая выраженность признаков СВСТ, обилие синтропных и коморбидных заболеваний – позволяют считать, что критерии диагностики синдромов и фенотипов, рекомендованные для взрослых, неприемлемы для педиатрической практики. ДСТ в детском возрасте проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: *марфаноподобным, элерсоподобным и неклассифицируемым*, что следует отражать в формулировке диагноза. Кодирование фенотипов следует проводить с учетом совокупности кодов МКБ-10.

1. *Марфаноподобный фенотип* диагностируют после исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом при выявлении пограничного расширения корня аорты с учетом возрастной нормы Z-критерия (Z до 3,0 для лиц 20 лет и младше), миопии 3D и менее и костных признаков СВСТ (4–6 баллов). Z-критерий – разность между истинным и должным диаметрами корня аорты, делённая на поправочный коэффициент в зависимости от возраста пациента.

2. *Элерсоподобный фенотип* диагностируется после исключения синдрома Элерса – Данло и ННСТ с элерсоподобным фенотипом, выявления 2 и более малых признаков вовлечения кожи в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

Перечень диагностически значимых «малых признаков» для диагностики элерсоподобного фенотипа представлен ниже:

- гладкая, бархатистая кожа,
- тенденция к растяжимости кожи (2,5–3,0 см),
- келоидные рубчики, атрофические стрии,
- экхимозы/петехии/носовые кровотечения,
- мышечная гипотония/грыжи/птозы органов,
- гипермобильность/вывихи/подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава,
- варикозные расширения вен в подростковом возрасте,
- отягощенный семейный анамнез.

3. *Неклассифицируемый фенотип* диагностируют после исключения ННСТ, марфаноподобного и

элерсоподобного фенотипов при ДСТ, выявлении 6 и более малых признаков СВСТ, отягощенного семейного анамнеза по соединительнотканной патологии, лабораторных маркеров нарушения метаболизма соединительной ткани.

Следует помнить, что верификация фенотипа ДСТ у детей требует тщательного динамического клинко-инструментального наблюдения, анализа семейного анамнеза, лабораторного обследования, а при наличии показаний и возможностей – проведения молекулярно-генетического исследования. В педиатрии нет мелочей. Ни один врач не может предсказать, как трансформируется диспластический фенотип ребенка в процессе его роста. Сформируется ли клиническая картина определенной нозологической формы ННСТ либо классифицируемого фенотипа в структуре ДСТ? Или, наоборот, диспластические изменения практически регрессируют и станут соответствовать варианту нормы? Поэтому важно обращать особое внимание даже на минимальные, так называемые *недиагностические критерии диспластической внешней или висцеральной стигматизации*, которые не следует выносить в диагноз, но целесообразно отразить в заключении или в эпикризе как индивидуальную особенность ребенка, требующую дальнейшего осмысления и динамического наблюдения. Значимые для педиатра недиагностические заключения и алгоритмы их диагностики представлены ниже.

1. Повышенный порог диспластической стигматизации.

Алгоритм диагностики включает выделение:

- 3–5 малых внешних проявлений соединительнотканной дисплазии,
- различных сочетаний малых костных, кожных, мышечных и суставных признаков, не позволяющих классифицировать определенный фенотип,
- семейного накопления внешних проявлений диспластической стигматизации.

2. Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация.

Алгоритм диагностики включает определение:

- единичных малых внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани,
- 3 и более висцеральных малых аномалий развития, свидетельствующих о вовлечении соединительнотканного каркаса внутренних органов (удлинение створок, пролапсы клапанов сердца, висцероптоз, долихосигма, рефлюксная болезнь, спонтанный пневмоторакс и др.), семейного накопления висцеральных проявлений диспластической стигматизации.

3. Доброкачественная гипермобильность суставов.

Алгоритм диагностики включает выявление:

- гипермобильности суставов при отсутствии болевого синдрома,
- доброкачественного течения гипермобильности суставов в семье,
- отсутствия биохимических признаков нарушения обмена соединительной ткани.

Диагностика синдрома доброкачественной гипермобильности суставов (СДГМС) в детском возрасте осложняется наличием физиологической гипермобильности суставов, выраженными проявлениями СВСТ (6 и более баллов) и трудностями выявления болевого синдрома. Наши многолетние наблюдения за семьями с СДГМС, тщательный анализ анамнеза заболевания, осмотр и обследование родственников ребенка по единой диагностической программе свидетельствуют о достаточно нередкой трансформации с возрастом так называемой «доброкачественной гипермобильности суставов» в типичный «синдром гипермобильности суставов», сопровождающийся артралгиями и признаками СВСТ, что

требует пересмотра первоначальной трактовки диагноза [9]. В связи с указанным СДГМС у детей, в отличие от взрослых, не может быть отнесен к диспластическим синдромам.

ВЫВОДЫ

Представленные алгоритмы диагностики ДСТ и ее фенотипов у детей могут помочь решению чрезвычайно сложной проблемы. Врач-педиатр должен уметь диагностировать основные моногенные ННСТ, ДСТ и диспластические фенотипы, знать показания к медико-генетическому консультированию семьи, уметь определить тактику ведения и план лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений, улучшение качества жизни и профилактику развития возможных осложнений у ребенка. Последующее накопление знаний в области диагностики различных ННСТ, ДСТ и ее фенотипов, проведение многоцентровых рандомизированных исследований, поиск эффективных методов лечения и профилактики станут основанием для дальнейшего совершенствования представленных диагностических алгоритмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьев, В. Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. – СПб. : СпецЛит, 2014. – 188 с.
2. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи : метод. реком. / А. И. Мартынов [и др.]. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2013. – 135 с.
3. Кадурина, Т. И. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Педиатрические аспекты диагностики дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. – М. ; Тверь ; СПб. : ПРЕ100, 2010. – С. 32–40.
4. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : рук-во для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ, 2009. – 714 с.
5. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т. И. Кадурина. – СПб. : Невский диалект, 2000. – 271 с.
6. Кадурина, Т. И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 15–21.
7. Кадурина, Т. И. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 46–51.
8. Кадурина, Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 5, прил. – С. 2–5.
9. Кесова, М. И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Кесова Марина Исааковна. – М., 2012. – 43 с.
10. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен / В. В. Суменко [и др.] // Вестн. Оренбургского государственного университета. – 2013. – № 9 (158). – С. 123–127.
11. Костик, И. А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Костик Инна Анатольевна. – СПб., 2009. – 22 с.
12. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана / Э. В. Земцовский [и др.] // Тер. архив. – 2006. – № 12. – С. 50–55.
13. Наследственные нарушения соединительной ткани : российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6, прил. 5. – 24 с.
14. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Российский кар-

- диологический журн. – 2012. – № 4 (96), прил. 1. – 32 с.
15. Онищенко, Е. Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике / Е. Ф. Онищенко. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2005. – 192 с.
 16. Сичинава, И. В. Особенности проявлений гастро-дуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани / И. В. Сичинава, А. Я. Шишов, Н. А. Белоусова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 6–10.
 17. Чемоданов, В. В. Дисплазия соединительной ткани у детей / В. В. Чемоданов, И. С. Горнаков, Е. В. Буланкина. – Иваново : ИвГМА, 2004. – 200 с.
 18. Яковлев, В. М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Глотов, А. В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
 19. Яковлев, В. М. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева. – Омск : Изд-во ОмГМА, 1994. – 217 с.
 20. Яковлев, В. М. Терминология, определения с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев // Врожденные дисплазии соединительной ткани : тезисы симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3–5.
 21. Atrial septal aneurism as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries / A. V. Mattioli [et al.] // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 261–268.
 22. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue / P. Beighton [et al.] // Am. J. of Med. Genetics. – 1988. – Vol. 29. – P. 581–594.