

Ляховецкий Б.И.

Дисплазия соединительной ткани и дермальные нарушения. Обзор литературы

ГБОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Lyakhovetskiy B.I.

Dysplasia of connective tissue and dermal disorders (literature review)

Резюме

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященной проблеме поражения кожи при наследственных нарушениях соединительной ткани. Освещены исторические аспекты становления концепции дисплазии соединительной ткани, представлены основные, в том числе дискуссионные, терминологические и классификационные подходы. Приведены обобщенные данные о патологии кожи при моногенных генетических синдромах. Проанализированы результаты исследований, на основании которых были выделены диагностические критерии поражения кожи при широко распространенных недифференцированных вариантах наследственного поражения соединительной ткани. Отмечено, что большинство работ носит преимущественно описательный характер без попытки изучения фундаментальных морфологических и патофизиологических механизмов развития того или иного вида патологии кожи.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, кожа

Summary

This article represents the literature review devoted to a problem of skin affection at heritable disorders of connective tissue. Historical aspects of the concept connective tissue dysplasia are given, the basic terminological and classification approaches including debatable are presented. General data about the skin pathology have been allocated at widespread undifferentiated variants of a heritable disorders of connective tissue are analysed. It is noticed that the majority of works has mainly descriptive character without attempt of carrying out of fundamental morphological and pathophysiological researches which would allow to explain skin pathology mechanisms.

Key words: heritable disorders of connective tissue, connective tissue dysplasia, skin

Проблема диагностики и лечения наследственных нарушений (структуры и функции) соединительной ткани (ННСТ) (heritable disorders of connective tissue) в последние десятилетия интенсивно разрабатывается в нашей стране и за рубежом [1-4]. Национальные клинические рекомендации по проблеме ННСТ впервые были разработаны комитетом экспертов в 2009 году, они призваны помочь врачам различных специальностей в распознавании ННСТ, унифицировать подходы к диагностике наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов, сделать сравнимыми получаемые различными исследователями данные [5]. За наследственными нарушениями соединительной ткани в российской медицинской литературе принят термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) [1]. Этот термин используется исключительно в отечественной литературе с конца 80-х годов XX века [6-15]. ДСТ - ННСТ мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся многообразием клини-

ческих проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением [5].

Основу направления, связанного с изучением дисплазии соединительной ткани, заложил профессор А.А. Богомолец, высказавшийся в 1926 году предположение, что именно соединительная ткань представляет направляющее, формативное начало, «корень человека» и предопределяет состояние здоровья и болезни [16-19]. Дальнейшее развитие учение о соединительной ткани получило в трудах А. Бремера и С.И. Давиденкова, которые в 60-х годах XX века выделили комплекс признаков, обозначенный ими как «status dysraphicus» [18,19], а также в последующих фундаментальных трудах В.В. Серова, А.Б. Шехтера, В.П. Казначеева, В.Н. Никитина [19].

Термин «дисплазия» (dis – нарушение, plasio греч. – развитие, образование) применительно к соединительной ткани был предложен Р. Beighton в 1983 году [8,19]. Клиническое разнообразие проявлений наследственной патологии соединительной ткани охарактеризовано М.Ж.

Gilesby, R.E. Pyeritz в 1989 году как «фенотипическая праяжённость» («phenotypic continuum»), которая манифестирует как лёгкими, «мягкими» проявлениями, встречающимися в общей популяции, так и системными расстройствами соединительной ткани с летальными исходами [18-20]. В нашей стране определение и классификационная концепция ДСТ были даны в 1990 году в работах учёных Омской школы под руководством профессора В.М. Яковлева [9,10,12,13,18,19,21,22].

Основу концепции ДСТ составляют следующие парадигмы [10,13,17]:

- генетической детерминированности;
- системного и типологического тканевого обоснования;
- соединительнотканых дефектов структурно и формообразующего развития тканей, органов и систем в онтогенезе;
- фенотипических критериев и клинических проявлений, отражающих структурно-функциональное несовершенство развития рыхлой и твердой соединительной ткани;
- прогрессивности течения и связанной с ней степени тяжести диспластикозависимых нарушений функции органов и систем, обуславливающих качество жизни и ее прогноз;
- наследственных структурно-функциональных нарушений соединительной ткани, являющихся фоновой основой, обладающей высокой степенью риска возникновения ассоциированной патологии;
- генетически детерминированного дефекта соединительной ткани, обуславливающего особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарств.

В каталоге наследственных заболеваний человека V.A. McKusik [23], объединяющем несколько десятков тысяч нозологических форм наследственной патологии, более 400 нозологий связаны с патологией соединительной ткани [24].

Разнообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения, поскольку соединительная ткань находится во всех органах и системах, составляя более 51% массы тела, выполняет многообразные и сложные функции (В.В. Серов, А.Б. Шехтер, 1994; Э.В. Земцовский, 2000; В.М. Яковлев и др., 2004).

Разделение ДСТ на дифференцированные и недифференцированные формы используется наиболее часто. Дифференцированная ДСТ характеризуется определенным типом наследования, отчетливо очерченной клинической картиной и в ряде случаев – установленными и хорошо изученными генными или биохимическими дефектами. Использование современных достижений молекулярной генетики позволяет выделить 8 групп наследственных ДСТ: 1) наследственные коллагенопатии (синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, хондродисплазии, различные варианты буллезного эпидермолиза и т.д.); 2) наследственные фибриллопатии (синдром Марфана, MASS-синдром, контрактурная арахнодактилия и др.); 3) наследственные эластинопатии (cutis

laxa, врожденная, аутосомно-доминантная форма; синдром Вильямса-Бурена и др.); 4) наследственные фибулопатии (cutis laxa, врожденная, аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы и др.); 5) наследственные ламинопатии (ларинго-онихо-кожный синдром, аутосомно-рецессивный; буллезный эпидермолиз, линейный, летальный; буллезный эпидермолиз, генерализованный, атрофический, доброкачественный; неонатальный cutis laxa с марфановидным фенотипом и др.); 6) наследственные тромбоспондинопатии (псевдоахондроплазия, множественная эпифизарная дисплазия); 7) наследственные протеогликанопатии (различные клинические варианты буллезного эпидермолиза, хондродисплазий и др.); 8) наследственные ДСТ, обусловленные мутациями в генах фибробластных факторов роста, их рецепторов и антагонистов (различные формы краниосиностоза, ахондроплазии и др.) [2-4,6-8,10,25,26]. По данным Т.И. Кадуриной и В.И. Горбуновой в настоящее время выделено более 250 нозологических форм этой патологии, обусловленных мутациями в генах α -цепей коллагенов (69), ферментах биосинтеза коллагенов (4), белков с коллагеноподобными доменами (8), неколлагеновых белков внеклеточного матрикса (64), системы трансформирующих и фибробластных факторов роста (52) и транскрипционных факторов (52) [26-28]. Число идентифицированных моногенных синдромов несомненно будет возрастать по мере совершенствования молекулярно-генетических методов исследования [29]. Дифференцированные ДСТ представляют собой редко встречающиеся синдромы: например, относительно распространенный синдром Марфана (1:10000-1:15000) среди других еще более редких генетических синдромов (легкие формы врожденного буллезного эпидермолиза – 1:50000, тяжелые – 1:500000; тяжелые варианты синдрома Элерса-Данло – 1:100000 и т.д.) [7,27,30].

Недифференцированная ДСТ (НДСТ) – 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 [25,31]. Одна из основополагающих характеристик ДСТ как дисморфогенетического феномена – фенотипические признаки ДСТ могут отсутствовать при рождении или иметь очень незначительную выраженность (даже в случаях дифференцированных форм ДСТ) и, подобно изображению на фотобумаге, проявляются в течение жизни [21]. То есть, клинически ДСТ манифестирует в различные возрастные периоды, и функциональная неполноценность соединительной ткани прогрессирует с возрастом [32,33]. Данные о распространенности НДСТ разноречивы: 9,8% (В.В. Чемоданов и др., 2002), 13% (С.К. Евтушенко и др., 2001) у лиц молодого возраста, а у взрослых – 8,5% (Б.В. Головский и др., 2002) по данным одних авторов, до 65-85,4% по данным других [34-38], что обусловлено различными классификационными и диагностическими

подходами (А.И. Мартынов и соавт., 1998; Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, 2007). Таким образом, по самым скромным данным, показатели встречаемости НДСТ, по меньшей мере, соотносятся с распространенностью основных социально значимых неинфекционных заболеваний [21]. По мнению Р.Н. Vuers et al., в ряде случаев недифференцированных ДСТ речь идет о редком моногенном синдроме, диагностика которого невозможна без проведения молекулярно-генетического исследования [39]. Однако более вероятно, что разнообразие клинических фенотипов объясняется генетической гетерогенностью за счет отдельных мутаций в нескольких генах, существования аллельных серий одного и того же гена, а также возможностью развития клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов [40]. В связи с этим создание классификации недифференцированных форм ДСТ представляется весьма сложной задачей. В настоящее время в Российские клинические рекомендации включена классификация, предложенная Э.В. Земцовским, согласно которой выделяют десять диспластических синдромов и фенотипов [5]. Основу алгоритма диагностики при этом составляют те же принципы деления диагностических критериев на большие и малые, как это сделано в согласованных рекомендациях по диагностике отдельных моногенных синдромов [41-43]. Несмотря на несомненную научную значимость данного классификационного подхода, вызывает сомнение возможность его использования в условиях реальной клинической практики для определения прогноза заболевания и тактики ведения пациентов [29].

Появление новой концепции открыло широкие горизонты для исследователей самых разных специальностей, что нашло отражение в нарастании количества публикаций, посвященных ДСТ [29]. В настоящее время защищено более 700 кандидатских и докторских диссертаций по ДСТ за последние 10 лет.

Как любая относительно новая теория, концепция ДСТ имеет много спорных и неоднозначных положений, являющихся предметом критики и поводом для постоянной дискуссии. В то же время не вызывает сомнения практическая значимость проблемы. Несмотря на гетерогенность и фенотипическую индивидуальность проявлений НДСТ, проблемы со здоровьем, заставляющие пациента обращаться к врачу, достаточно типичны и требуют унифицированных подходов. Практический опыт убедительно свидетельствует о востребованности навыков ведения пациентов с ДСТ как узкими специалистами, так и врачами первичного звена [18,29].

Основное внимание исследователей традиционно уделяется кардиологическим аспектам патологии, о чем свидетельствует, в частности, создание Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) секции «Дисплазия соединительной ткани сердца», а также бурная полемика относительно принципов классификации и терминологии, не утихающая в специализированных изданиях [44]. В настоящее время в России имеется целая дерматологическая школа по изучению генодерматозов (В.Н. Мордовцев и др.), среди которых широко освещены

и дифференцированные ДСТ [45,46]. В то время как вопросы поражения кожи при недифференцированных ДСТ описаны многими исследователями, но специалистами в дерматологии до настоящего времени не изучались и в доступной литературе такие публикации не представлены. Среди всего массива литературных данных по изучению НДСТ можно выделить только единичные работы дерматологов, посвященные оценке влияния диспластического процесса на течение ассоциированной патологии, т.е. тех заболеваний кожи, генез которых имеет непосредственного отношения к наследственному поражению соединительной ткани. Подобные исследования были проведены только в отношении атопического дерматита (Н.Н. Свечникова, 2002; Н.Г. Лузгина и др., 2007), где была установлена прямая корреляция между тяжестью клинических проявлений атопического дерматита и выраженностью ДСТ, оказывающей по мнению исследователей крайне неблагоприятное влияние на характер клинических проявлений заболевания [47-49].

Встречающиеся в практике дерматолога дисплазии кожи, часто комбинируются с пороками развития внутренних органов, и четкое разделение их на мезодермальные и эктодермальные невозможно. Предлагавшиеся классификации этих заболеваний не нашли всеобщего признания. В настоящее время нарастает количество синдромов с выраженным поражением кожи и ее придатков, работа по описанию новых синдромов продолжается [45]. Для удобства и более четкого представления наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани с поражением кожи можно условно разделить их на 2 зоологические группы и одну подгруппу:

1. Патология кожи при дифференцированных ДСТ (наследственные болезни соединительной ткани с преимущественным поражением кожи);

1.1. Дисплазии кожи с участием диспластического поражения соединительной ткани;

2. Патология кожи при недифференцированных ДСТ.

Диспластические болезни кожи являются результатом действия мутагенных генов на эмбриогенез в период, когда начинают формироваться дериваты мезо- и эктодермальных слоев (4-9-я неделя беременности). Они характеризуются аномальным развитием, аплазией отдельных участков кожи или распространенным поражением кожи с гипоплазией всех ее слоев или отдельных структур [45].

Самая большая группа наследственных болезней соединительных тканей (дифференцированных ДСТ) – наследственные коллагенопатии, обусловленные мутациями в генах коллагенов, либо в генах, кодирующих ферменты их биосинтеза. В самостоятельные нозологические формы выделено более 70 заболеваний. Любые события, заканчивающиеся снижением синтеза коллагенов будут приводить к ухудшению процесса заживления ран и переломов (напр., дистрофическая форма буллезного эпидермолиза). В то же время, следствием избыточного синтеза коллагена может быть формирование фиброза печеночной, почечной, легочной ткани и кожи [7]. Учитыва-

вая, что из 29 различных типов известных коллагенов I2 (I, III, IV, V, VI, VII, VIII, XIII, XIV, XV, XVII, XIX) образуют каркас кожи [50], становится понятным проявления ее дефектов в различной степени у большинства видов соединительно-тканых дисплазий.

Практически каждая пятая наследственная ДСТ сопровождается диагностически значимой кожной патологией (18%) [26] и характеризуется следующими проявлениями: истончением разной степени выраженности, гиперэластичностью, склонностью к легкой травматизации и образованию келоидных рубцов [8]. Яркое тому подтверждение – гиперрастяжимость, гиперэластичность, ломкость, истончение кожи, наличие келоидных рубцов, симптома «папиросной бумаги», отсутствие «стрий беременности» [51-53] характерны для всех генетических вариантов синдрома Элерса-Данло (СЭД) [5,8,24,43]. Диагностика СЭД (синдром Элерса-Данло-Черногубова, десмогенез несовершенный, кожа гиперэластическая, кожа каучуковая) в настоящее время основана на «Вильфраншских критериях» (1997). В них вместо ранее признанных 10 выделены 6 типов, наследуемых по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу [43]. Повышенная хрупкость кожи характерна для несовершенного остеогенеза, сочетающегося с СЭД, обусловленного мутациями в гене коллагена I типа [8]. Истончение, стрии, тенденция к гиперэластичности кожи наблюдаются также при некоторых аллельных вариантах синдрома Марфана I типа, таких как MASS-синдром или синдром Марфана в сочетании с синдромом Шпрингцен-Гольдберга. Эти заболевания связаны со специфическими дефектами в гене фибриллина I – компонента микрофибрилл эластических волокон [8,38,42,43,51-55]. Особого внимания заслуживает синдром «вялой кожи» (cutis laxa, кожа растянута, дерматомегалия, халазодермия, дерматохалазис, эластоз генерализованный) – очень часто сочетающийся с другими признаками преждевременного старения. Выделяют наследственную (идиопатическую) и приобретенную формы, в свою очередь среди наследственных поражений различают аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с X-хромосомой типы [8,45,46]. При различных наследственных вариантах cutis laxa дефектные оказываются микрофибриллярные эластические волокна [8]. Не менее актуальны в практике дерматолога наследственные ДСТ, ведущим клиническим проявлением которых является буллезный эпидермолиз. Мутации в гене мажорного фибриллярного коллагена VII типа ответственны за развитие дистрофических вариантов этой патологии. Причем разные мутации в гене COL7A1, которые могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, ассоциированы с девятью нозологически самостоятельными формами заболевания (напр., рецессивно-генерализованный Галлопо-Сименса, рецессивный локализованный, доминантный Коккейна-Турена, белопалулоидный Пазини) [8,56-58].

Менее часто встречаются: псевдоксантома эластическая (pseudoxanthoma elasticum, синдром Гренблад-Страндберга, генерализованный эласторексис) – насле-

дуется в основном по аутосомно-рецессивному типу, реже – по аутосомно-доминантному [3,59]; эластоз перфорирующий серпигинирующий Лютца-Мишера (болезнь Лютца-Мишера, эластома папиллярная бородавчатая перфорирующая, кератоз фолликулярный серпигинозный Лютца) – имеются случаи аутосомно-доминантно и рецессивно наследуемые; анетодермия (anetodermia erythematosa Jadassohn, пятнистая атрофия кожи) – обусловлена индивидуальной слабостью эластических волокон, выделяют три клинических варианта [45,46].

В практике врача-дерматолога могут встретиться: наследственные варианты телеангиэктазий; мультицентрический остеопороз – с узлами и артропатией, характеризующийся подкожными узелковыми образованиями на ладонях и подошвах; синдромы Ваарденбурга, сопровождающиеся нарушением пигментации кожи и волос, и некоторые варианты краниосиностазов с морщинистостью кожи и черным акантозом (синдромы Беаве-Стивенсона, Крузона). Одним из диагностических признаков кампомелической карликовости являются множественные кожные перетяжки укороченных верхних и нижних конечностей [8].

Подгруппа дисплазий кожи с участием диспластического поражения соединительной ткани включает эктодермальные дисплазии: ангидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Криста-Сименса, синдром Гилфорда-Тендлоу), гидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Клаустона), фокальная дермальная гипоплазия Гольца-Горлина, многоформный кератоз Сименса (синдром Сименса), врожденная пахионихия (синдром Ядассона-Левандовского), синдромы ван ден Боша, Берлина, Вилнера, Хельвег-Ларсена-Людвигсена, Эллиса-ван Кревельда, ван Богарта-Озе, Шефера, Унны, Лангера-Гидиона, Гидиона (трихориофаланговый I типа), Эстеррайхера, Йохансона-Близзарда, дисплазия семейная мандибулоакральная, дисплазия слизисто-эпителиальная и др. [45,46]. У больных ангидротической эктодермальной дисплазией наряду с лицевыми и зубными аномалиями наблюдаются редкие, сухие, ломкие волосы, гипотрихоз волосистой части головы и истонченная кожа с периорбитальной морщинистостью [8].

Развитие этой большой группы заболеваний с очень разноликой и многообразной симптоматикой связано с такими факторами патогенеза, как действие различных мутантных генов, плейотропное действие генов (влияние их на разные признаки), различная экспрессивность, влияние дополнительных экзогенных факторов (экологических, профессиональных вредностей, инфекций и пр.), время и место действия гена и т.д. По-видимому, могут иметь место и случайные нарушения развития плода, не закрепляющиеся генетически [3,45].

Более ста синдромов и болезней из вышеназванных дифференцированных ДСТ являются известными и активно изучаются дерматологами и от общего числа наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани с поражением кожи составляют доли процента (как и среди всех наследственных коллагенопатий), вторая же нозологическая группа является синдромной и характе-

ризуется мозаичным набором клинических и фенотипических признаков (по образному выражению M.J. Glesby, R.E. Pyeritz, 1989 г. – «размытый» фенотип), и включает встречаемость у подавляющего числа пациентов среди всех ДСТ. Используя имеющиеся диагностические критерии возможно определение НДСТ с поражением кожи и привлечение внимания к этой нозологии дерматологов с целью коррекции этих нарушений, а также учитывая прогрессивное течение синдрома НДСТ, можно предполагать особенности старения и развития дерматологических заболеваний у пациентов данной группы [5,20,41,60,61].

Накоплены многочисленные фенотипические признаки НДСТ с поражением кожи: кожа у пациентов с ДСТ обычно нежная, бархатистая [6,8]; повышенная растяжимость кожи выявляется по данным разных авторов в 12-31% случаев [62-65]; кожа как «тонкая», «просвечивающая» [6,8,17-19,66] в 35% [62]; вялая, рыхлая («дряблая») текстура кожи [6,8,11,17-19] в 13% [62]; особый тип заживления кожи, представляющий собой шов в виде «папиросной бумаги» (симптом «папиросной бумаги») определяется в 26% [62] и свидетельствует о неполноценности коллагена кожи [17-19,42,66,67], остается на местах ссадин, ран после перенесенной стрептодермии, ветряной оспы в виде участков блестящей, атрофированной кожи [8]; характерны келондные рубцы при НДСТ [18,67] после травм, оперативных вмешательств, вакцинаций, перенесенных инфекционных заболеваний [6,8]; нередко определяется легко ранимая кожа или повышенная ломкость капилляров – геморрагические проявления (7%) [62] в виде кровоподтеков, экхимозов, петехий в месте инъекций, при незначительных ударах, свидетельствующие о неполноценности эластана и коллагена соединительной ткани мелких сосудов [6,8,17-19,66,67]. Кожные стрии описаны при НДСТ [6,8,18,20,66,68] с встречаемостью 18% [62]; у рожавших женщин, как правило, отсутствуют стрии беременности при элерсподобном фенотипе при НДСТ [8]; M.J. Glesby et al. отметили у 31% пациентов с пролапсом митрального клапана (как маркер НДСТ) стрии белого цвета преимущественно

в области спины, ягодиц, наружной поверхности бедер, не связанные с резкими колебаниями веса [20]. У лиц с НДСТ отмечается склонность к формированию подкожных псевдоопухолевых образований [6,8] или кистоподобных узелков; помимо этого, известны работы Д.Н. Бочковой и соавт., обнаруживших взаимосвязь пролапса митрального клапана (как значимого фена НДСТ) и подкожных узелков на голени и в области локтевых суставов [69]. Также описаны преимущественно в педиатрических работах следующие проявления НДСТ: бледность кожи; кожа, как замша; выраженная венозность кожи; морщинистость кожи; пигментные пятна; поперечная исчерченность; наличие рубчиков на коже [70-73]. Практический опыт Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой (2000,2009) свидетельствует о достаточно благоприятном течении склеродермии на фоне НДСТ с элерсopodobным фенотипом. Авторы неоднократно наблюдали медленное прогрессирование заболевания и даже «размягчение» участков склеродермии [8].

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно клинических наблюдений, подтверждающих взаимосвязь между наследственными нарушениями соединительной ткани и определенными видами кожной патологии. Вероятно, задачами ближайшего будущего должны стать более углубленное изучение морфологических и патофизиологических механизмов развития поражения кожи, а также поиск молекулярно-генетических основ патологии с расшифровкой механизмов дисгиогенеза. Проведение подобного рода фундаментальных исследований позволит преодолеть неопределенность и несогласованность подходов к диагностике ДСТ и в то же время заложит основу для разработки новых доказательных методов лечения и реабилитации пациентов. ■

Ляховецкий Б.И. – очный аспирант кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Адрес для переписки: Ляховецкий Богдан Иванович, 620072, г. Екатеринбург, Сиреневый бульвар, 19А-276, тел. +7(343)347-65-36, +79222-97-91-61, e-mail: dr-bogdan@mail.ru

Литература:

1. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. Спб.: Ольга; 2007; 80с.
2. Spranger J. Changes in clinical practice with the unravelling of diseases: Connective-tissue disorders. J Inherit Metab Dis 2001; 24: 117-126.
3. Uitto J, Ringpfeil F. Connective Tissue Disorders. The paradigms of Ehlers-Danlos syndrome and pseudoxanthoma elasticum. In: Runge MS, Patterson C, McKusick VA, editors. Principles of Molecular Medicine 2nd ed. Humana Press; 2006; 1035-1042.
4. Pyeritz RE. Heritable disorders of connective tissue. In: Klippel JH, editor. Primer on the Rheumatic Diseases. 13rd ed. Springer; 2008; 549-558.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваск. тер. и проф. 2009; 8 (6); прил. 5; 24с.
6. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб.: Невский диалект; 2000; 271с.
7. Кадурина Т.И., Корженевская М.А., В.С. Михеев. Генетический анализ в семьях с генерализованной дисплазией соединительной ткани, включающей MASS-фенотип. Арт.гипертензия 1999; 5 (1): 26-27.
8. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Эльби-СПб; 2009; 704с.
9. Нечаева Г.И. Кардиогемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз) [автореф. дис. ... д-ра мед наук]. Омск; 1994; 37с.
10. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Классификационная концепция наследственной дисплазии соединительной ткани. Омский научный вестник 2001; 16: 68-70.

11. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Омск; 1994; 284с.
12. Богомолова И.К., Левченко Н.В. Дисплазия соединительной ткани. Забайкальский мед. вестник 2010; 2: 46-50.
13. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., редакт. Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиум; Омск, 2002 нояб 1; Омск; 2002; 167с.
14. Яковлев В.М., Викторова И.А., редакт. Дисплазия соединительной ткани: материалы V юбилейного симпозиум; Омск; 1995; 75с.
15. Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Соединительная ткань и стромально-паренхиматозные взаимоотношения при патологии. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1988; 4: 79-83.
16. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. 2-е изд. М: Наркомздрав РСФСР; 1928; 228с.
17. Нечаева Г.И., Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани. М: МИГ; 2008; 173с.
18. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: ООО «Типография БЛАНКОМ»; 2007; 188с.
19. Викторова И.А., Вершинина М.В., Друк И.В., Нечаева Г.И., редакт. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани: клин. реком. Омск; 2008; 62с.
20. Glesby MJ, Pyentz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. J Amer Med Ass 1989; 262 (4): 523-528.
21. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач 2008; 2: 22-28.
22. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А., Глотов А.В. Терминология, определение с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Материалы симпозиума «Врожденная дисплазия соединительной ткани». Омск; 1990; С. 2-3.
23. McKusick VA. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorder. 2006. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>)
24. Arneson MA. A new form of Ehlers-Danlos syndrome: fibronectin corrects defective platelet function. JAMA 1980; 244: 144-147.
25. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция. Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиум; Омск, 2002 нояб 1; Омск; 2002; С. 3-10.
26. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. Казанский медицинский журнал 2007; 88 (5), прилож.: 2-5.
27. Colod-Beroud G, Le Bourdelles S, Ades L et al. Update of UMD-FBN1 mutation database. Hum. Mutat. 2003; 22: 199-8.
28. Горбунова В.Н., Кадурина Т.И. Молекулярно-генетические основы и общая характеристика наследственных нарушений соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. М; Тверь; СПб.: ООО РГ «ПРЕ100»; 2010; С. 22-32.
29. Вершинина М.В. Патология органов дыхания при дисплазии соединительной ткани. Урал. мед. журнал 2011; 1 (79): 15-21.
30. Вельтищев Ю.Е., Бочков Н.П., редакт. Наследственная патология человека. Т. 1, 2. М, 1992.
31. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Агенство курьер; 2001; 160с.
32. Блиникова О.Е., Бегдай И.Н., Мутович Г.Р. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии синдрома «вялый» ребенок Педиатрия 2001; 1: 39-43.
33. Кантемирова М.Г., Тюрин Н.А., Ибрагимов Г.Ф. Дисплазия соединительной ткани и уровень противоганглионных антител у детей с нарушениями ритма сердца. Педиатрия 1998; 6: 26-29.
34. Головский Б.В., Усольцева Л.В., Орлова Н.С. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача. Росс. семейный врач. 2000; 4: 52-57.
35. Куликов А.М., Медведев В.П. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: Дисплазия соединительной ткани у подростков и ее распознавание. Росс. семейный врач 2000; 4: 37-51.
36. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И., Коненков В.И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазии соединительной ткани. Тер. архив 1994; 5: 9-13.
37. Митрофанов К.В., Кривцова Л.А. Факторы риска и клинико-биохимическая характеристика дисплазии соединительной ткани у детей с хроническим циститом Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиум; Омск, 2002 нояб 1; Омск; 2002; С. 149-153.
38. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Желтухова Е.В., Майоров А.М. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у подростков Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиум; Омск, 2002 нояб 1; Омск; 2002; С. 61-72.
39. Byers PH, Barsh GS, Holbrook KA. Molecular pathology in inherited diseases of collagen metabolism. Hum. pathology 1982; 13: 89-95.
40. Bruckner-Tuderman L, Bruckner P. Genetic diseases of the extracellular matrix: more than just connective tissue disorders. J Mol Med 1998; 76: 226-37.
41. Graham R, Bird H, Child A. The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue. Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. The Revised (Brighton 1998) Criteria for the Diagnosis of the BJHS. J Rheumatol 2000; 27: 1777-9.
42. Paeppe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genetics 1996; 62: 417-426.
43. Beighton P, De Paeppe A, Steinmann B et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Gen 1998; 77(1): 31-7.
44. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен?» Кардиоваскулярная профилактика 2008; 6: 73-6.
45. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь; 2004; 946с.
46. Мордовцев В.И. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. М: Наука; 2004; 174с.
47. Свечникова Н.Н. Ассоциированность соматотипов, дисплазий соединительной ткани, морфофункциональных особенностей слизистых оболочек желудка и дистальных отделов толстой кишки с вариантами течения atopического дерматита [автореф. дис. ... д-ра мед. наук]. Новосибирск; 2002; 46с.
48. Свечникова Н.Н., Лузгина Н.Г. Особенности течения atopического дерматита у больных с дисплазией соединительной ткани. Росс. журнал кожных и венер. бол. 2001; 5: 26-28.
49. Лузгина Н.Г., Потапова О.В., Шкурупий В.А. Ато-

- пический дерматит, ассоциированный с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Казанский мед. журнал 2007; 88 (5), прилож.: 151-153.
50. Chung HJ, Uitto J. Type VII Collagen: The anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol clin.* 2010; 28(1): 93-105.
 51. Elsaie ML, Baumann LS, Elsaie LT. Striae distensae (stretch marks) and different modalities of therapy: an update. *Dermatol surg.* 2009; 35: 563-573.
 52. Burrows NP, Lowell CR. Disorders of connective tissue. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffith C., editors. *Rooks Text Book of Dermatology.* Blackwell science: 2004; p. 46-47.
 53. Lee KS, Rho YJ, Jang SI et al. Decreased expression of collagen and fibronectin genes in striae distensae tissue. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 285-8.
 54. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the Human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Molec Genet* 1995; 4: 1799-809.
 55. Cordeiro RCT, Zecchin KG, Moraes AM. Expression of estrogen, androgen and glucocorticoid receptors in recent striae distensae. *Internat J Dermatol* 2010; 49: 30-32.
 56. Fine JD, Eady RA, Bauer EA et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 931-50.
 57. Dunnill MGS, Rodeck CH, Richards AJ et al. Use of type VII collagen gene (COL7A1) markers in prenatal diagnosis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Med Genet* 1995; 32: 749-750.
 58. Fleming KF, Jashin JW, Dyson SW et al. Denuded congenital lesions: Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Derm On J* 2009; 15(4): 4.
 59. Li Q, Jiang Q, Pfendner E, Varadi A, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. *Experimental Dermatol* 2009; 18: 1-11.
 60. Перетолчина Т.Ф. Клинико-функциональное значение изолированных и сочетанных вариантов синдрома дисплазии соединительной ткани сердца различной степени тяжести и их влияние на течение ИБС и АГ [автореф. дис. ... д-ра мед. наук.]. Екатеринбург: Уральская гос. мед. акад.; 2000; 52 с.
 61. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани с поражением кожи. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Мат. 64-й всеросс. научно-практ. конф. мол. уч. и студ. с межд. уч. Екатеринбург; 2009 апр 28-29. Екатеринбург: УГМА; 2009; С. 130-132.
 62. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Колев В.П. и соавт. Кардио-респираторные синдромы при дисплазиях соединительной ткани. Омск; 2007; 192с.
 63. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М: Медицина; 1987; 1: 338-354.
 64. Делягин В.М., Пилых А.Д., Баженова Л.К. Состояние сердца у детей с пролапсом митрального клапана на фоне дисплазии соединительной ткани по данным эхокардиографии. *Педиатрия* 1990; 1: 52-58.
 65. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Пролапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления. *Кардиология* 1998; 1: 72-80.
 66. Гирш Я.В., Олехнович В.М., Тепляков А.А. Дисплазии соединительной ткани у детей. Ханты-Мансийск: Полиграфист; 2008; 90с.
 67. Мартынов А.И., редат. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Методические рекомендации для врачей. М: ООО «РГ ПРЕ100»; 2011; 52с.
 68. Коваренко М.А., Рутякина Л. А. Розовые стрии при ожирении: гипоталамический синдром или дисплазия соединительной ткани? *Кубанский научный мед. вестник* 2009; 6 (111): 54-57.
 69. Бочкова Д.Н., Потемкин Е.Л. Фенотипические корреляции у кардиологических больных. *Тер. архив* 1987; 1: 43-44.
 70. Милковская-Димитрова Т., Каракашов А. Вродена съединителнотъканна малостойност у децата. София: Медицина и физкультура; 1987; 190с.
 71. Фомина Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей. Петрозаводск: Петр-ГУ; 2001; 60с.
 72. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. СПб.: СПбГПМА; 2006; 44с.
 73. Гнусаев С.Ф., Кадурина Т.И., Семячкина А.Н., редат. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборн. научных трудов с междунар. участ. М; Тверь, СПб.: ООО РГ «ПРЕ100»; 2010; 484с.