

Патология органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы)

Вершинина М.В., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины
ГОУ ВПО ОмГМА Росздрава, г. Омск

Respiratory pathology in connective tissue dysplasia (literature review)

Vershinina M.V.

Резюме

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященной проблеме поражения органов дыхания 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 легких при моногенных генетических синдромах. Проанализированы результаты исследований, на основании которых были выделены диагностические критерии поражения респираторной системы при широко распространенных недифференцированных вариантах наследственного поражения соединительной ткани. Показано, что состояние органов дыхания при дисплазии соединительной ткани определяется как морфофункциональными изменениями дыхательных путей и легочной паренхимы, так и воздействием различных внелегочных факторов. Отмечено, что большинство работ носит преимущественно описательный характер без попытки изучения фундаментальных морфологических и патофизиологических механизмов развития того или иного вида бронхолегочной патологии. **Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, респираторная патология

Summary

This article represents the literature review devoted to a problem of a respiratory pathology 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 lungs pathology at monogene genetic syndromes is cited. Results of researches on which basis diagnostic criteria of respiratory pathology have been allocated at widespread undifferentiated variants of a heritable disorders of connective tissue are analysed. It is shown that the condition of respiratory organs at a connective tissue dysplasia is defined morphofunctional changes of respiratory tracts and a pulmonary parenchyma and influence of various extrapulmonary factors. 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 respiratory pathology mechanisms. **Keywords:** heritable disorders of connective tissue, connective tissue dysplasia, respiratory pathology

Концепция дисплазии соединительной ткани (ДСТ) сформировалась в виде самостоятельного научного направления в конце 80-х годов прошлого века. Широкое обсуждение в англоязычной литературе гетерогенности проявлений синдрома Марфана, синдрома Элерса-Данло и синдрома гипермобильности суставов привело к появлению гипотезы «фенотипического континуума», на одном полюсе которого находятся единичные признаки наследственного поражения соединительной ткани, а на другом нозологически очерченные генетические синдромы [1, 2,

3]. Непосредственным поводом для широкого внедрения нового понятия в отечественную медицину стали работы омских ученых В.М. Яковлева и Г.И. Нечаевой, обративших внимание на высокую распространенность отдельных признаков синдромов Марфана и Элерса-Данло в популяции пациентов с деформациями грудной клетки [4].

Основные терминологические и классификационные подходы в отношении ДСТ были сформулированы в 1990 году на симпозиуме, проходившем в г. Омске. Было принято следующее определение: ДСТ - это генетически детерминированное состояние, возникающее вследствие нарушения метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся нарушением структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) и приводящее к формированию прогрессивных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов [5].

Ответственный за ведение переписки -
Вершинина Мария Вячеславовна,
644043, г. Омск, ул. Добровольского, 3-10.
Тел./факс (3812) 236700;
м.т. 89139736740;
E-mail: MVet@yandex.ru

Наиболее удобной с практической точки зрения продолжает оставаться разделение ДСТ на дифференцированные и недифференцированные варианты. Дифференцированные ДСТ представляют собой редко встречающиеся моногенные синдромы, для которых характерны определенный тип наследования и четко очерченная клиническая картина. В зависимости от характера генетического дефекта выделяют наследственные коллаgenoпатии (синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, хондродисплазии и т.д.), наследственные фибриллинoпатии (синдром Марфана, врожденная арахнодактилия), наследственные эластинoпатии (синдром «вялой кожи», синдром Вильямса-Бурена) и многочисленные синдромы, связанные с генетическими дефектами белков внеклеточного матрикса. По данным В.И. Горбуновой и Т.И. Кадуриной в настоящее время выделено более 250 синдромов, обусловленных мутациями в 118 генах, кодирующих коллаgenовые и неколлаgenовые белки межклеточного матрикса, а также морфогенетические белки соединительной ткани [6]. Число идентифицированных моногенных синдромов несомненно будет возрастать по мере совершенствования молекулярно-генетических методов исследования.

Независимо от классификационных подходов, «эталонным» наследственным нарушением соединительной ткани принято считать синдром Марфана, который является относительно распространенным (1:10000 – 1:15000) среди других еще более редких генетических синдромов. Синдром Марфана представляет собой аутосомнодоминантную фибриллинoпатию, проявляющуюся вывихом или подвывихом хрусталика, дилатацией или расслоением аорты, дуральной эктазией и специфическими скелетными нарушениями. Заболевание характеризуется выраженным плейотропизмом и клинической гетерогенностью. Роль фибриллина в патогенезе синдрома Марфана была подтверждена как клинико-генетическими так и иммуногистохимическими методами [6]. В настоящее время в гене FBN1 описано более 560 мутаций, которые ассоциируются с широким спектром клинических проявлений от изолированной эктопии хрусталика с мягкими скелетными проявлениями марфаноидного типа до тяжелых неонатальных форм, заканчивающихся летальным исходом в течение первых лет жизни [7]. Подобная гетерогенность клинических проявлений потребовала создания формального диагностического алгоритма, в основе которого лежит выделение больших и малых критериев, характеризующих степень выраженности изменений соединительной ткани в различных органах и системах, учитывающих также данные наследственного анамнеза [8].

Клинические проявления недифференцированной ДСТ весьма разнообразны и встречаются в самых разных сочетаниях, формируя индивидуальный фенотип каждого пациента. По данным различных авторов частота выявления в популяции недифференцированных вариантов ДСТ колеблется от 8-9 до 26-30% [9]. Существует мнение, что в ряде случаев недифференцированных ДСТ речь идет о редком моногенном синдроме, диагностика которого невозможна без проведения молекулярно-

генетического исследования [10]. Однако гораздо 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 [11]. 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 [12]. 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 [8, 13, 14]. Несмотря на несомненную научную значимость данного классификационного подхода, вызывает сомнения возможность его использования в условиях реальной клинической практики для определения прогноза заболевания и тактики ведения пациентов.

Появление новой концепции открыло широкие горизонты для исследователей самых разных специальностей, что нашло отражение в лавинообразном нарастании количества публикаций, посвященных проблеме ДСТ. Так поисковая система электронного каталога disserCat на запрос «дисплазия соединительной ткани» выдает около 700 названий кандидатских и докторских диссертаций, успешно защищенных 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 недифференцированных ДСТ, 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 [15].

Основное внимание исследователей традиционно уделяется кардиологическим аспектам патологии, о чем свидетельствует, в частности, создание секции ВНОК «Дисплазия соединительной ткани сердца», а также бурная полемика относительно принципов классификации и терминологии, не утихающая в специализированных изданиях [16]. Специалисты по респираторной медицине более сдержанно относятся к появлению новой концепции, и вопросы о роли ДСТ в развитии патологии органов дыхания гораздо реже выносятся на широкое обсуждение.

Принято считать, что на патологию легких при синдроме Марфана впервые обратили внимание в 1926 году при обнаружении у больного эмфиземы правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого (цит. по [17]). По мере накопления данных к проявлениям брон-

хологочной патологии при синдроме Марфана стали относить врожденные пороки развития легких, диффузную или буллезную эмфизему, поликистоз и бронхоэктазы [18, 19]. Большое количество работ было посвящено спонтанному пневмотораксу как серьезному осложнению, требующему неотложных лечебных мероприятий [20, 21]. Практически те же данные имеются и в отношении синдрома Элерса-Данло [13] и синдрома гипермобильности суставов [14]. В каталоге генов В.Макьюсика при описании синдрома Марфана также упоминаются эмфизема легких, кисты легких, спонтанный пневмоторакс [22]. Гентские критерии диагностики синдрома Марфана рассматривают спонтанный пневмоторакс и апикальные буллы как малые диагностические критерии, свидетельствующие о «вовлеченности» системы органов дыхания, но при этом не выделяя ни одного патологически значимого большого критерия [8].

Частота поражения органов дыхания при моногенных синдромах составляет около 10%, а по данным М.Д. Шахназаровой до 25% при целенаправленной диагностике [23]. Помимо структурных изменений собственно органов дыхания авторы отмечали наличие деформаций грудной клетки и позвоночника и анализировали зависимость нарушения функции внешнего дыхания от характера и степени выраженности дефекта [31, 32, 34]. При длительном наблюдении за группой детей с синдромом Марфана были получены данные о высоком риске развития пневмоний и хронического гнойного бронхита, развивающихся вторично на фоне структурных аномалий органов дыхания [24, 25].

Поскольку фенотипические признаки недифференцированной ДСТ широко распространены в популяции, у исследователей появилась возможность изучить состояние респираторных отделов на достаточно большой и однородной выборке пациентов. В работе Г.И. Нечаевой приводятся результаты обследования 230 пациентов с недифференцированной ДСТ в возрасте от 14 до 35 лет [26]. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании у 20% пациентов были диагностированы трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, бронхоэктазии, кистозная гипоплазия и буллезная эмфизема, в том числе осложненная спонтанным пневмотораксом. Полученные результаты были ожидаемы и с точки зрения авторов не нуждались в дополнительной трактовке, т.к. полностью соответствовали находкам при моногенных синдромах. Аналогичные данные были получены В.В. Поталовым при обследовании 85 пациентов с недифференцированной ДСТ [27]. В более поздних работах к перечню диспластикозависимых изменений были добавлены трахеобронхиальная дискинезия, синдром Вильямса-Кемпбелла и бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке [28]. До последнего времени выделение этих критериев казалось абсолютно логичным и их наличие у 15-20% пациентов с ДСТ неоднократно подтверждалось как в педиатрической, так и в терапевтической практике [29].

С течением времени возникла парадоксальная ситуация, при которой направление, связанное с изучением пульмонологических аспектов ДСТ, существует изолиро-

ванно от официальной респираторной медицины. В определенной степени это можно объяснить тем фактом, что в перечень диагностических критериев ДСТ попали врожденные пороки легких и бронхоэктазии, в то время как, по мнению М.И. Перельмана, в современной пульмонологии нет более запутанного и спорного понятия, чем порок развития легкого [30]. Создалось впечатление о «претензии» новой теории на объяснение едва ли не всех состояний, связанных с нарушением стромальной устойчивости бронхов и альвеол. Новое осмысление концепции сложилось в последние годы при работе экспертов над Российскими рекомендациями «Наследственные нарушения соединительной ткани», согласно которому ДСТ представляет собой генетически обусловленное состояние, клинические признаки которого отсутствуют в момент рождения, но прогрессивно проявляются в постнатальном периоде.

Таким образом, в настоящее время врожденные пороки бронхов и легких не должны рассматриваться в качестве висцеральных фенотипических критериев ДСТ [12]. Буллезная эмфизема, трахеобронхиальная дискинезия и бронхоэктазы (за исключением дизонтогенетических), напротив, представляют собой состояния, которые, несмотря на их несомненную генетическую детерминированность, отсутствуют при рождении ребенка и формируются в постнатальном периоде. При этом существенную роль играют средовые факторы – респираторные инфекции, образ жизни, курение, адекватность лечебно-реабилитационных мероприятий и т.п.

Формулировка новой концепции в определенной степени опровергала опыт наблюдений, накопленный за несколько десятилетий, и требовала уточнения, поскольку сочетание диспластического фенотипа и врожденных пороков развития отмечали практически все исследователи, занимающиеся проблемой респираторной патологии и ДСТ. Более того, при целенаправленном поиске фенотипических критериев ДСТ у пациентов с морфологически верифицированными врожденными пороками легких в 100% случаев была диагностирована недифференцированная ДСТ с вовлечением в процесс сразу нескольких органов и систем и крайней степенью выраженности диспластических изменений [31]. По данным А.К. Байгенжина и Н.А. Рутенко наличие признаков ДСТ в 2-4 раза повышает вероятность диагноза пороков развития легких и коррелирует с их тяжестью [32]. Частое сочетание врожденных пороков развития легочных структур и фенотипических признаков ДСТ, которое неоднократно отмечали исследователи, скорее отражает общность нарушений эмбриогенеза, чем наличие причинно-следственных связей.

Трахеобронхиальная дискинезия – расслабление мембранозной части трахеи и главных бронхов и западение ее в просвет дыхательных путей при выдохе и кашле – одно из распространенных патологических состояний, проявляющееся пароксизмальным кашлем и требующее проведения достаточно сложной дифференциальной диагностики [33]. До появления неинвазивных методов диагностики о возможной связи трахеобронхиаль-

ной дискинезии и ДСТ говорилось лишь в единичных сообщениях. Однако анализ формы кривой «поток-объем» позволил более уверенно связать трахеобронхиальную дискинезию с наследственной неполноценностью соединительной ткани. Так сообщалось, что у пациентов с пролапсом митрального клапана и аномальными хордами распространенность трахеобронхиальной дискинезии достигает 70-80%, а частота ее выявления нарастает по мере увеличения числа и выраженности малых аномалий сердца [34]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании, где экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов был диагностирован у 84% пациентов с ДСТ, причем авторам удалось доказать корреляцию между выраженностью ДСТ, вероятностью развития экспираторного коллапса и степенью нарушения бронхиальной проходимости [35]. Даже если принять во внимание некоторую склонность к гипердиагностике ДСТ, характерную для этих исследований, тенденция к высокой распространенности трахеобронхиальной дискинезии остается несомненной.

Упоминания о том, что идиопатический спонтанный пневмоторакс встречается преимущественно у мужчин высокого роста с астеническим типом конституции можно встретить практически в любой работе, посвященной этой патологии. При этом спонтанный пневмоторакс при синдроме Марфана или Элерса-Данло принято считать вторичным, а случаи пневмоторакса, когда его генез не удавалось связать с какой-либо конкретной причиной – первичным [36]. Появление концепции недифференцированной ДСТ вполне логично связало часть случаев первичного спонтанного пневмоторакса именно с этим состоянием. Из работы в работу повторялись сообщения о высокой частоте встречаемости случаев спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста с признаками недифференцированной ДСТ [37, 38]. Так в наблюдениях Г.И. Нечаевой у пациентов в возрасте 18-35 лет, имеющих признаки ДСТ, распространенность спонтанного пневмоторакса составила около 10% [4]. С.М. Гавалов и В.В. Зеленская, наблюдая детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ, зарегистрировали развитие спонтанного пневмоторакса у 5% пациентов, причем в половине случаев осложнение не было связано с тяжелым приступом удушья [39]. Г.П. Василенко и Г.Н. Верещагина ввели термин «диспластическое легкое», основным проявлением которого считали спонтанный пневмоторакс, причем отмечали склонность к рецидивирующему течению и большей вероятности послеоперационных осложнений [37]. Во всех случаях непосредственной причиной спонтанного пневмоторакса у лиц с ДСТ являлась буллезная эмфизема, возникновение которой связывалось с повышенной растяжимостью и сниженной эластичностью волокон межклеточного матрикса, ведущим к нарушению архитектоники легочных структур [40]. В.И. Нечаев указывал, что генетические маркеры ДСТ среди больных с буллезной эмфиземой встречаются в 8,9 раз чаще, чем среди практически здоровых лиц [41].

Имеются отдельные сообщения о возможности развития у пациентов с ДСТ не только буллезной, но и диф-

фузной эмфиземы. Так в работах А.К. Байгенжина и соавторов при проведении денситометрии легких отмечено снижение плотности паренхимы у лиц молодого возраста, страдающих хроническим бронхитом и ДСТ [42]. С.В. Бессоновой получены данные о высокой частоте встречаемости фенотипических признаков ДСТ при старческой эмфиземе легких [43]. Автор отмечает, что, несмотря на гиперстенический тип конституции, у 100% пациентов в возрасте 76-87 лет были выявлены деформации позвоночника, плоскостопие и варикозное расширение вен, расцениваемые как фенотипические проявления ДСТ. Следует отметить, что ранее возраст пациентов с ДСТ сознательно ограничивался 35-40 годами, т.к. в противном случае трудно разграничить естественные инволютивные процессы, проявления коморбидной патологии и собственно ДСТ, поэтому результаты исследования представляются неоднозначными и требуют уточнения.

На современном этапе существует ряд теорий, пытающихся объяснить природу буллезной эмфиземы: механическая, ферментативная, инфекционная, сосудистая, обструктивная, и ни одна из них не является окончательной. Самые целенаправленные исследования по изучению этиологии буллезной эмфиземы связаны с недостаточностью альфа1-антитрипсина у лиц с PiZ-фенотипом. Были получены факты, подтверждающие значение PiZ-гена как маркера наследственной тенденции развития буллезной эмфиземы, особенно у курильщиков [44]. В то же время, исследование сывороточной концентрации альфа1-антитрипсина в популяции пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом не подтверждает наличия системного дисбаланса в системе антипротеазной защиты [45]. Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных буллезной эмфиземе, механизмы образования и роста булл остаются неясными, а наблюдаемая исследователями взаимосвязь между спонтанным пневмотораксом и фенотипическими признаками наследственного нарушения соединительной ткани требует поиска новых генетических маркеров. К сожалению, гипотеза об этиологической значимости нарушения структуры волокон межклеточного матрикса в возникновении буллезной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса до сих пор не имеет морфологического подтверждения и является лишь одной из многочисленных теорий.

Состояние органов дыхания при дисплазии соединительной ткани определяется не только диспластическими морфологическими изменениями собственно бронхолегочной системы, но и другими проявлениями слабости соединительной ткани, прежде всего деформациями грудной клетки и позвоночника. При изучении патоморфологии реберного хряща при воронкообразной грудной клетке было доказано формирование нестабильных аномальных коллагеновых структур, влияющих на биомеханическую прочность реберного хряща [46]. По данным В.А. Веровского степень выраженности ДСТ предопределяет темпы прогрессирования деформации грудной клетки в детском возрасте [47].

Важным внелегочным фактором, определяющим состояние органов дыхания, является также дисфункция вегетативной нервной системы. Именно с этим практически обязательным проявлением ДСТ связано то многообразие клинической симптоматики, которое служит поводом для обращения к врачу и требует проведения сложного дифференциально-диагностического поиска [48]. Для объяснения конкретных механизмов взаимосвязи вегетативного дисбаланса и наследственных нарушений соединительной ткани выдвинуто множество гипотез, и ни одна из них не может быть признана исчерпывающей. Наиболее аргументированной представляется концепция В.В. Серова и А.Б. Шехтера о роли паренхиматозно-стромальных взаимодействий компонентов соединительной ткани в поддержании гомеостатической регуляции организма [49]. Одно из ведущих мест в клинической картине вегетативной дистонии при ДСТ занимает дыхательная дисфункция, проявляющаяся гипервентиляционным симптомокомплексом [50]. Среди патогенетических факторов развития гипервентиляционного синдрома у пациентов с ДСТ особый интерес представляют нарушения церебральной васкуляризации и гемодинамики, возникающие вследствие нарушения геометрии и тонуса церебральных сосудов [51].

Среди всего массива литературных данных можно выделить весьма обширную группу работ, посвященных оценке влияния диспластического процесса на течение ассоциированной патологии, т.е. тех заболеваний органов дыхания, генез которых не имеет непосредственного отношения к наследственному поражению соединительной ткани. Подобные исследования были проведены в отношении внебольничной пневмонии [52, 53] и бронхиальной астмы [54, 55], стенозирующего ларингита [56], бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста [57], туберкулеза легких [58], хронического бронхита курильщиков [59] и т.п. Данные, полученные как в педиатрической, так и в терапевтической практике достаточно однозначно свидетельствуют о наличии особенностей течения заболевания, затрудняющих диагностику и ухудшающих прогноз. Отчасти результаты исследований

можно было объяснить наличием морфофункциональных изменений бронхолегочных системы, о которых не всегда было известно до момента включения в исследование. Так весьма высокой оказалась вероятность развития туберкулеза легких и внебольничной пневмонии на фоне предсуществующих пороков развития легких и бронхоэкстазий [52, 58]. В определенной степени выявленные особенности течения заболеваний связывали и с ухудшением дренажной функции легких вследствие торакодиафрагмального синдрома. В первых же работах, посвященных ДСТ, появились упоминания, а затем и детальное исследование состояния иммунной системы. Были выявлены определенные изменения Т-клеточного звена, позволившие сформировать понятие о синдроме иммунологической недостаточности у пациентов с ДСТ, отчасти объясняющие тенденцию к затяжному и рецидивирующему течению инфекционной патологии легких [60]. Поскольку соединительная ткань функционирует как единое целое, патология одних структур неизбежно приведет к дисрегуляции других компонентов, и, вероятно, всей системы в целом, с нарушением основных ее функций. Рассмотренные выше легочные и внелегочные факторы находятся в сложной взаимосвязи друг с другом, замыкая разнообразные порочные круги и запуская новые патологические реакции [49].

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

Литература:

1. Glesby M.G., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA* 1989 Jul 28; 262 (4): 523-8.
2. De Paepe A., Nuytinck L. Heritable collagen disorders: from genotype to phenotype. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 10-16.
3. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999; 80(2): 188-91.
4. Нечаева Г.И. Кардио-гемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз). Автореф. дис. докт. мед. наук. Томск; 1994.
5. 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: 2-3.
6. Collod-Beroud G., Le Bourdelles S., Ades L. et al. Update of UMD-FBN1 mutation database. *Hum. Mutat* 2003; 22: 199-8.
7. Hollister D.W., Godfrey M., Sakai L.Y., Pyeritz R.E. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *New Eng. J. Med.* 1990; 323: 152-9.
8. De Paepe A., Devereux R.B., Deitz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Gen* 1996; 62: 417-26.
9. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной

- тельной ткани. Руководство для врачей. Спб.: Элиб-СПб, 2009.
10. Byers P.H., Barsh G.S., Holbrook K.A. Molecular pathology in inherited diseases of collagen metabolism. *Hum Pathology* 1982; 13: 89-95.
 11. Bruckner-Tuderman L., Bruckner P. Genetic diseases of the extracellular matrix: more than just connective tissue disorders. *J Mol Med* 1998; 76: 226-37.
 12. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Функциональная диагностика 2009; 3: 61-87.
 13. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup B.J. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology. Villefranche, 1997. *Am J Med Gen* 1998; 77 (1): 31-7.
 14. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27(7): 1777-9.
 15. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск; 2007.
 16. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани «Карфаген должен быть разрушен»? Кардиоваскулярная профилактика 2008; 6: 73-6
 17. Dweyer E.M., Troncall F. Spontaneous pneumothorax and pulmonary diseases in the Marfan syndrome. Report of two cases and review of literature. *Ann Intern Med*. 1965; 62 (6): 1285-92.
 18. Foster M.E., Foster D.R. Bronchiectasis and Marfan syndrome. *Thorax* 1989; 44: 978-9.
 19. Sharma V.K. Talukdar V., Kapoor R. Cystic lung in Marfan's syndrome. *Thorax* 1989; 44: 978-9.
 20. Дворецкий Л.И., Агеев А.Т., Аксюк З.Н. Рецидивирующий пневмоторакс как проявление синдрома Марфана. Пульмонология 1994; 3: 88-1.
 21. Rigante D., Segni G., Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. *Respiration* 2001; 68: 621-4.
 22. McKusick V.A. Наследственные признаки человека (Пер. с англ.). М.; 1971.
 23. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Семьякина А.Н. Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса-Данлоса. Пульмонология 2007; 4: 118-1.
 24. Голикова Т.М., Чуракова Т.П., Любченко Л.Н. и соавт. Некоторые аспекты функциональной характеристики детей с болезнью Марфана. Педиатрия 1976; 11: 51-4.
 25. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск; 1994.
 26. Фадеева М.А., Дещекина М.Ф., Неудахин Е.В., Кожухова Т.М., Аванесова Е.Г. Состояние органов дыхания у детей с болезнью Марфана. *Вопр. охр. материнства и детства* 1977; 10: 47-2.
 27. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Потапов В.В. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани. Материалы четвертого регионального симпозиума «Дисплазия соединительной ткани». Омск; 1994: 4-10.
 28. Василенко Г.П., Верещагина Г.Н., Попова С.С., Долганова Д.Н. Патология органов дыхания и дисплазия соединительной ткани. Материалы третьего регионального симпозиума «Дисплазия соединительной ткани». Омск; 1993: 31-2.
 29. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология 2004; 2: 116-120.
 30. Ситко Л.А., Зиновьев А.С. Пороки развития легких. Клинико-морфологическая оценка. Омск; 1984.
 31. Нечаева Г.И., Вершинина М.В., Викторова И.А., Викторов С.И., Друк И.В. Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинико-морфологическое исследование. Пульмонология 2004; 5: 61-64.
 32. Рутенко Н.А. Легочные гипоплазии и бронхоэктазии у лиц молодого возраста. Автореф. дис. докт. мед. наук. Караганда; 2010.
 33. Сильвестров В.П., Крысин Ю.С. Клинические аспекты трахеобронхиальной дискинезии. *Тер. архив* 2002; 74 (3): 36-38.
 34. Скиба В.П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов). Пульмонология 1996; 2: 54-7.
 35. Кучмаева Т.Б. Роль экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов в развитии дыхательной недостаточности у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. канд. мед. наук. Владикавказ; 2008.
 36. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Спонтанный пневмоторакс – этиопатогенез, патоморфология (обзор литературы). Уральский медицинский журнал 2008; 13 (58): 82-9.
 37. Василенко Г.П., Верещагина Г.Н., Долганова Д.Н., Попова С.С., Моржуева Н.М. Спонтанный пневмоторакс как проявление диспластического легкого. Сибирский консилиум 2000; 1(11): 33-6.
 38. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких. *Тер. архив* 2006; 3: 70-3.
 39. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Диморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей. Сибирский консилиум 2000; 1(11): 27-2.
 40. Peyeritz R.E. Connective tissue in the lung: lessons from the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 289-90.
 41. Нечаев В.И. Эмфизема легких: системные проявления болезни. Пульмонология 1999; 1: 54-8.
 42. Байгенжин А.К., Байдуллин С.А., Рутенко Н.А. и соавт. Плотность легочной ткани у лиц молодого возраста с хроническими бронхитом и дисплазией соединительной ткани. Казанский медицинский журнал 2007; 5 (прилож.): 72-3.
 43. Бессонова С.В. Особенности взаимоотношения старческой эмфиземы легких с соединительнотканной дисплазией. Автореф. дис. канд. мед. наук Рязань; 2007.
 44. Высоцкий А.Г. Состояние антипротеазной системы крови у больных с буллезной эмфиземой легких и спонтанным пневмотораксом. *Питание экспериментальной и клинической медицины* 2004; 8 (2): 241-5.
 45. Чучалин А.Г. Эмфизема: современное состояние проблемы. *Межд. Мед. журн.* 1998; 1: 38-5.
 46. Курицын В.М. Патоморфология реберного хряща при воронкообразной грудной клетке. Автореф. дис. канд. мед. наук М.; 1985.
 47. Веровский В.А. Ранняя диагностика и хирургическая профилактика прогрессирования воронкообразной деформации грудной клетки. Автореф. дис. канд. мед. наук М.; 1991.
 48. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и соавт. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. *Кардиология* 1995; 2: 55-58.
 49. Шехтер А.Б., Коган Е.А. Соединительная ткань легких. В: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.) *Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей*. М: Медицина; 2000. 209-21.
 50. Кахновский И.М., Маринин В.Ф., Иванова И.Л. Гипервентиляционный синдром у больного с наследственной мезенхимальной дисплазией. *Тер. архив*

- 1997; 3: 45-7.
51. Друк И.В., Нечаева Г.И., Смяловский В.Э., Овсянников Н.В. Церебро-васкулярная реактивность у больных бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани. Материалы симпозиума «Дисплазия соединительной ткани». Омск, 1 ноября 2002 г.: 105-10.
 52. Вершинина М.В. Особенности внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск; 2004.
 53. Конорева Н.А. Кардио-респираторная система при внебольничной пневмонии у молодых пациентов с синдромом недифференцированной соединительнотканной дисплазии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Магнитогорск; 2005
 54. Нечаева Г.И., Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани. Омск; 2007.
 55. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск; 1998.
 56. Рывкин А.И., Орлова С.Н., Побединская Н.С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей со стенозирующими ларинготрахеитами. Педиатрия 2006; 3: 10-4.
 57. Нестеренко З.В. Врожденная дисплазия соединительной ткани и обструктивные бронхиты у детей. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 1999.
 58. Васнева С.А. Особенности инфильтративного туберкулеза легких у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск; 2005.
 59. Хоменя А.А. Влияние табакокурения на состояние органов дыхания у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Автореф. канд. мед. наук. Омск; 2008.
 60. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь; 2005.