



## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ КАК ПРОБЛЕМА НАРУШЕНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА

Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Соловьева Е. А., Шабанова А. А., Журавлева М. С.

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург*

## CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE AS A PROBLEM OF VIOLATION OF ADAPTATION RESERVE ISLANDS OF THE BODY

Tkachenko E. I., Oreshko L. S., Soloveva E. A., Shabanova A. A., Zhuravleva M. S.

*North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia*

**Ткаченко  
Евгений Иванович**  
Tkachenko  
Evgenii Ivanovich  
E-mail:  
tkachenkoe@mail.ru

*Ткаченко Евгений Иванович — доктор медицинских наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (СЗГМУ им. И. И. Мечникова).*

*Орешко Людмила Саварбековна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.*

*Соловьева Елена Анатольевна — аспирант 2 года обучения кафедры Западного Государственного Медицинского Университета им. И. И. Мечникова.*

*Шабанова Анна Александровна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И. И. Мечникова.*

*Журавлева Мария Сергеевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И. И. Мечникова.*

*Tkachenko Evgenii Ivanovich — doctor of medicine, professor, head of the Department of Propedeutics of internal diseases of the North-Western State Medical University named after Mechnikov I. I.*

*Oreshko Liudmila Savarbekovna — doctor of medicine, professor of the Department of Propedeutics of internal diseases of the North-Western State Medical University named after Mechnikov I. I.*

*Soloveva Elena Anatolievna — full-time student, North-Western State Medical University named after Mechnikov I. I.*

*Shabanova Anna Aleksandrovna — assistant of the Department of Propedeutics of internal diseases, North-Western State Medical University named after Mechnikov I. I.*

*Zhuravleva Mariya Sergeevna — assistant of the Department of Propedeutics of internal diseases, North-Western State Medical University named after Mechnikov I. I.*

## Резюме

У пациентов с целиакией часто выявляется клинически значимая дисплазия соединительной ткани, которая сопровождается нарушением гомеостаза и различными висцеральными нарушениями на всех уровнях организма и служит основой для формирования разнообразных клинико-функциональных нарушений. В данной группе больных чаще определяются различные нарушения моторно-эвакуаторной функции органов пищеварения (формирование ГЭР, ДГР, спастические и гиперкинетические дискинезии). Клиническое течение целиакии, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, характеризуется астеновегетативными расстройствами, снижением толерантности к физической нагрузке, общей слабостью, утомляемостью и эмоциональной неустойчивостью. Данные факты необходимо учитывать при подборе терапии таким больным и прогнозировании течения основного заболевания.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, целиакия, функциональные нарушения органов пищеварения.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 114 (2):4–10

## Summary

Clinically significant dysplasia of connective tissue in patients with celiac disease is often responsible for various visceral disorders. Different disturbances of motor and evacuation functions are often determined in this patients (gastroesophageal reflux, duodenogastral reflux, spastic and hyperkinetic dyskinesia). The clinical course of the celiac disease, associated with connective tissue dysplasia, is characterized by asthenovegetative syndrome, reduced tolerance to physical activity, general weakness, fatigue and emotional instability. These data should be considered in choosing a treatment.

**Keywords:** connective tissue dysplasia, celiac disease, functional gastrointestinal disorders.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 114 (2):4–10

## Введение

В последнее время внимание клиницистов привлекает проблема наследственных дисплазий соединительной ткани (ДСТ). Это связано с широкой распространенностью данной патологии и участием ее в развитии большого числа заболеваний. Термин «дисплазия» был предложен в 1983 году Р. Veighton и обозначал клинические проявления, обусловленные атипичным синтезом и функционированием производных эластических и коллагеновых белков. Многие авторы помимо известных синдромов и фенотипов выделяют недифференцированные формы ДСТ. Эти заболевания не имеют генетической детерминированности, характеризуются яркой фенотипической картиной, тесной связью с диспластическими изменениями соединительнотканного (СТ) каркаса внутренних органов и не соответствуют определенным диагностическим критериям, определяющим конкретный наследственный синдром [3, 4, 14].

В англоязычной литературе для обозначения количественных и качественных нарушений биосинтеза и деградации коллагена, которые определяют спектр клинических симптомов заболеваний, используют термин «наследственные коллагеновые болезни» (Hereditary Disorders of Collagen) или «генетические коллагеновые болезни» (Genetic Disorders of Collagen) [19].

Согласно современным представлениям о ДСТ российскими авторами предложено определять данную патологию как нарушение развития

соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся аномальным или недостаточным синтезом коллагена. Впоследствии такие изменения приводят к расстройству гомеостаза на всех уровнях регуляции, различным морфологическим и функциональным нарушениям висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением, определяющим особенности ассоциированной патологии, фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [3, 7, 8, 11, 4, 17].

ДСТ относится к системным полигенно-мультифакториальным состояниям, имеющим внешние и внутренние фенотипические признаки и клинически значимые диспластикозависимые нарушения функций органов и систем. Однако дисплазия не является нозологической единицей, а представляет собой генетически детерминированный системный прогрессивный процесс, формирующий фенотипические признаки генетической патологии и служит фоном для ассоциированных заболеваний [5, 12, 15].

По данным литературы частота выявления синдрома ДСТ колеблется от 26% до 80%, в некоторых работах распространенность фенотипических признаков дисплазии отмечается более чем у 80% пациентов [6, 7, 12].

«Порог стигматизации» для диагностики недифференцированной ДСТ до сих пор не установлен, по данным авторов наличие признаков

недифференцированной дисплазией соединительной ткани рассматривается как фоновая основа, определяющая особенности и тяжесть течения основного заболевания [7, 13,16, 17].

Имеется достаточное количество работ, доказывающих усугубляющую роль ДСТ в формировании различных видов патологии [2, 4, 13,16]. В патогенезе ДСТ принимают участие генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и эмбриотоксические воздействия. Комплексное негативное влияние факторов на индивидуума приводит к функциональным нарушениям соединительной ткани, изменению ее метаболизма и различным структурным перестройкам [14, 15]. Повсеместное присутствие соединительной ткани во всех отделах пищеварительной системы и ее дисморфогенетические изменения могут обуславливать различные функциональные нарушения органов желудочно-кишечного тракта [1, 9, 18, 19]. В связи с этим значение недифференцированной ДСТ для возникновения функциональных нарушений органов пищеварения становится особенно актуальным.

Целиакия, являясь мультифакториальным заболеванием, часто сопровождается наследственными нарушениями коллагена, которые являются фоном, усугубляющим течение заболевания. Согласно современным представлениям целиакия (глютеновая энтеропатия, спру европейская, спру нетропическая, идиопатическая стеаторея) — это иммуно-опосредованное, системное заболевание, возникающее вследствие поражения слизистой оболочки тонкой кишки белками пшеницы, ржи и ячменя. У генетически предрасположенных лиц пептиды глютена провоцируют развитие стойкой иммунопатологической реакции в слизистой тонкой кишки, следствием которой является продукция провоспалительных цитокинов с последующим

повреждением энтероцитов и формированием атрофической энтеропатии. Однако, клинические симптомы и морфологические изменения являются обратимыми при прекращении воздействия глютена, что определяет основной подход к терапии целиакии, который заключается в назначении строгой пожизненной безглютеновой диеты [20].

По данным литературы описаны четыре теории, объясняющие одну из сторон патогенеза заболевания: ферментная, токсическая, генетическая, иммунная. Расщепление глютенсодержащих продуктов обеспечивается ферментом щеточной каймы энтероцитов — транспептидазы, отсутствие которого, приводит к накоплению пептидглюканов. Пептидглюканы способны самостоятельно оказывать токсическое воздействие на слизистую оболочку с одной стороны, а с другой — их антигенные структуры вызывают формирование патологической иммуно-воспалительной реакции в слизистой оболочке тонкой кишки.

Европейским обществом гастроэнтерологов в 1969 году разработаны морфологические критерии для диагностики целиакии, отражающие морфофункциональные показатели, которые были модифицированы с учетом введения нового термина — гистоморфологическая ремиссия. Под гистоморфологической ремиссией понимается обратное развитие атрофических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, заключающейся в нормализации толщины слизистой оболочки, высоты ворсинок, глубины крипт, увеличении соотношения высота ворсинки/глубина крипты, снижении лимфоплазмочитарной инфильтрации на фоне исключения глютена в питании.

**Цель исследования:** оценить встречаемость внешних и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани и уточнить их клинко-функциональную значимость у пациентов с целиакией.

## Материал и методы исследования

Обследовано 52 пациента с верифицированным диагнозом целиакия. Диагноз устанавливали с учетом клинического симптомокомплекса и по результатам ФГДС, гистологического и морфометрического исследования биоптатов залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, генетического HLA-типирования крови. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 32 пациента с целиакией, ассоциированной с недифференцированной ДСТ, вторую группу составили 20 пациентов с диагнозом целиакия, не имеющих признаков ДСТ. Средний возраст пациентов был  $29,05 \pm 8,8$  лет. Соотношение мужчин и женщин — 1:1,1 соответственно. У пациентов обеих групп оценивалась клиническая симптоматика целиакии, дисморфогенетические изменения и функциональное состояние органов пищеварения. Для обработки материалов использовали приложение Statistica, программы Microsoft Excel.

Для выявления недифференцированной ДСТ применялись диагностические критерии ДСТ Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашова. Согласно этим критериям выделяются главные признаки: плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, нарушение органа

зрения, деформация позвоночника и грудной клетки, увеличение растяжимости и дряблости кожи, длинные тонкие пальцы; и второстепенные: аномалии ушных раковин, аномалии зубов, переходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилия. В зависимости от их сочетания различают легкую (наличие 2 главных признаков), среднюю (наличие 3-4 главных и двух второстепенных признаков) и тяжелую (наличие 5 и более главных признаков и 3-4 второстепенных) степень проявлений ДСТ [10]. Л. Н. Аббакумовой была разработана балльная шкала оценки тяжести дисплазии соединительной ткани, включая другие второстепенные признаки для диагностического представления диспластического процесса [1] (табл. 1).

Функциональное состояние органов пищеварения оценивалось с помощью методики периферической электрогастроэнтерографии (аппарат ГЭМ «Гастроскан ГЭМ» НПО «Исток-Система», г. Фрязино) в стандартном режиме. Суточную кислотно-протеолитическую активность желудка (КПА) определяли путем введения назогастрального зонда. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Признак	Баллы	Признак	Баллы	Признак	Баллы	Признак	Баллы
Эпикант	2	Высокое небо	3	Воронкообразная деформация грудины	6	Поперечная исчерченность стоп	3
Гипертелоризм глаз	1	Бледность кожи	2	Легкое вдавление на груди	2	Плоскостопие	3
Патология зрения	4	Повышенная растяжимость кожи	3	Кифоз	4	Натоптыши	2
Голубые склеры	1	Кожа как «замша»	2	Сколиоз	4	Неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стопы	2
Широкое переносье	1	Нежная кожа	2	Астеническое телосложение	1	Сандале-видная щель	2
Седловидный нос	2	Выраженный венозный рисунок	3	Клинодактилия мизинцев	1	Вальгусные стопы	3
Оттопыренные уши	2	Морщинистость кожи	2	Легкое возникновение гематом	3	Полая стопа	3
Приросшие мочки	1	Пигментные пятна	1	Грыжи	3	ГМС	4
Асимметрия носовой перегородки	2	Плоская грудная клетка	2	Слабость мышц живота	3	Килевидная грудная клетка	5
Рубчики на коже	2	Расширенные капилляры кожи спины, лица	2				

**Таблица 1**  
Балльная шкала оценки значимости отдельных фенотипических признаков ДСТ Л. Н. Аббакумовой.

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что в анализируемой группе больных целиакией в соответствии с балльной шкалой значимости отдельных фенотипических признаков наблюдались разнообразные признаки дисплазии соединительной ткани (рис. 1), но наиболее частыми из них у пациентов I и II групп были различные формы искривления позвоночника (90% и 45%, соответственно), астенический тип телосложения (65,6% и 40% соответственно) и асимметрия носовой перегородки (65,6% и 35% соответственно).

С учетом шкалы Л. Н. Аббакумовой у пациентов I группы количество баллов варьировало от 13 до 38 (среднее значение 22,1), в то время как у пациентов II группы количество баллов было от 4 до 12 баллов (среднее значение 6,5). Среди пациентов с признаками ДСТ согласно критериям Т. Милковска-Дмитровой, А. Каркашова выявлены легкая, средняя и тяжелая степени дисплазии (рис. 2).

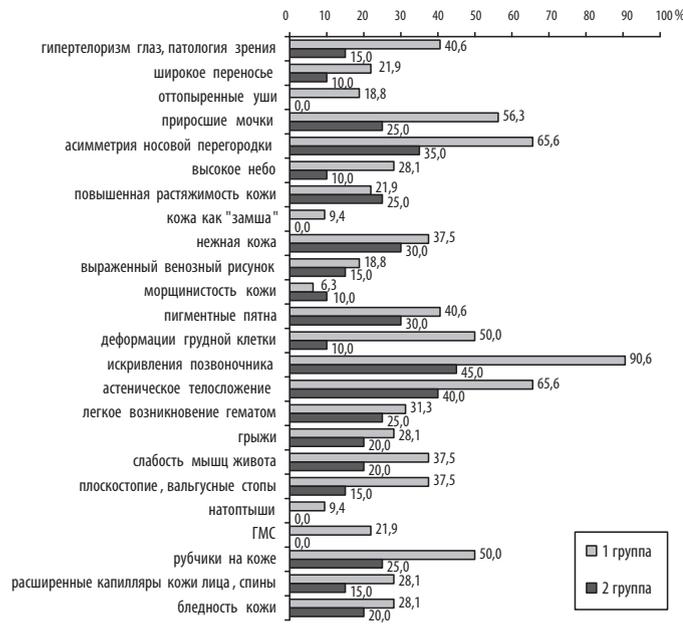
По результатам проведенного исследования все обследованные предъявляли различные гастроинтестинальные жалобы и жалобы общего характера. Среди гастроэнтерологических симптомов были боли в животе различной локализации (53,8%), нарушение стула по типу диареи (57,7%) и констипации (19,0%), изжога и отрыжка (30,8%), тошнота (34,6%), метеоризм и вздутие живота (33,0%), нарушение аппетита и снижение массы тела 34,6%, при этом достоверных различий не наблюдалось. Обращает на себя внимание, что у больных I группы в 2 раза чаще встречались жалобы на метеоризм и вздутие живота. Субъективные расстройства

общего характера наблюдались у 46,0% пациентов, к которым были отнесены снижение толерантности к физической нагрузке, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная неустойчивость и другие симптомы, которые достоверно чаще встречались у пациентов I группы при сравнении с пациентами II группы (рис. 3). Учитывая наличие признаков дизэмбриогенеза и достоверное различие симптомов у пациентов, можно полагать, что ДСТ является причиной повышенной астенизации.

При изучении моторно-эвакуаторной функции у больных целиакией были выявлены расстройства пищеводного и пилорического сфинктеров и нарушения двигательной функции различных отделов органов пищеварения. Как видно на рис. 4, у пациентов, имеющих признаки ДСТ (I группа), патологические рефлюксы и нарушение моторики различных отделов наблюдались достоверно чаще после пищевой стимуляции при сравнении с пациентами без признаков дисплазии (II группа). При этом частота ГЭР натощак среди обследованных не имела различий, в то время как после еды она была достоверно выше у пациентов I группы. Такая же тенденция наблюдалась при сравнении частоты ДГР. Частота ДГР натощак не имела достоверных различий у пациентов I и II групп, однако частота ДГР после пищевой стимуляции была достоверно выше у пациентов I группы. Оценивая структуру рефлюксов, у всех обследованных регистрировались одиночные забросы (менее 5 осцилляций за 40 минут исследования). Множественные ГЭР и ДГР

**Рисунок 1**

Частота отдельных фенотипических признаков по шкале Л. Н. Аббакумовой, %.



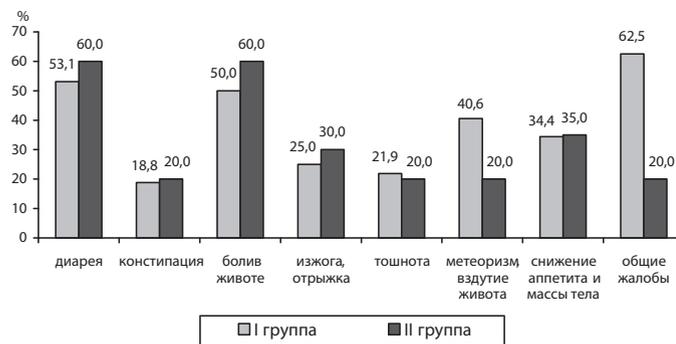
**Рисунок 2**

Распределение степени ДСТ согласно критериям Т. Милковска-Дмитровой, А. Каркашева



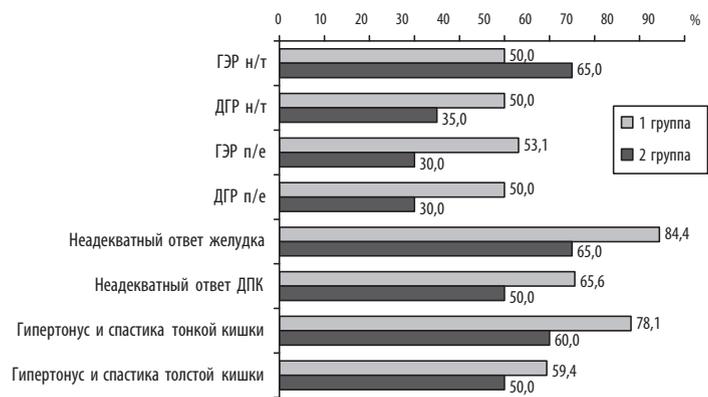
**Рисунок 3**

Структура жалоб пациентов в обеих группах



**Рисунок 4**

Моторно-эвакуаторные нарушения



регистрировались у пациентов, имеющих признаки ДСТ. При оценке двигательной активности желудочно-кишечного тракта у большинства больных после стандартной пищевой стимуляции отмечалось снижение электрической активности желудка и ДПК, расцениваемое как неадекватный ответ желудка. Что касается моторики тонкой и толстой кишки регистрировалась гипертоническая и гиперкинетическая дискинезия, однако среди пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани эти изменения встречались чаще. Таким образом, наличие дисплазии соединительной ткани способствует формированию патологических множественных рефлюксов — с одной стороны, с другой — оказывает негативное влияние на двигательную активность желудочно-кишечного тракта, вызывая как гипомоторную, так и гипермоторную дискинезию.

Важное значение имело изучение желудочной секреции у обследованных, в результате которого было выявлено нормаацидное состояние желудка у 63,6% больных, гиперацидное состояние — у 4,6% пациентов, гипоацидное состояние — у 31,8% пациентов, при этом достоверных различий показателей секреторной активности желудка в обеих группах не получено (табл. 4).

Результаты исследования кислотообразующей функции желудка показали, что у пациентов обеих групп показатели pH не имеют достоверных различий. Так, у пациентов I группы показатели pH тела желудка составили 1,76 ед. и pH антрума — 2,01 ед., у пациентов II группы эти показатели составили 1,80 ед. и 2,70 ед. соответственно. Показатели протеолитической активности в дистальном отделе желудка у больных I и II группы независимо от секреторной активности находились в пределах физиологической нормы (273,75 и 343,75 соответственно). Однако, у пациентов I группы, имеющих множественные ДГР, отмечалось снижение протеолитической активности.

Оценивая уровень кислотности желудка и влияние pH на моторную активность, было установлено, что у пациентов с повышенной кислотностью (100%) наблюдались одиночные и множественные ГЭР, у пациентов с пониженной кислотностью (85,7%) регистрировались множественные ДГР. Среди пациентов с нормаацидным состоянием желудка регистрировались одиночные рефлюксы ГЭР (35,7%) и ДГР (57,1%).

Несмотря на одинаковый кислотный профиль желудка у пациентов частота всех рефлюксов была достоверно выше в группе пациентов, имеющих ДСТ, при сравнении с таковой в группе пациентов без признаков (86,7% и 45,5% соответственно,  $p = 0,042$ ). Есть основания полагать, что повышение pH (более 2 единиц) обусловлено забросом дуоденального содержимого в желудок на фоне снижения

электрической активности желудка и его неадекватного ответа, что влияет на протеолитический процесс в желудке.

Таким образом, наличие дисплазии соединительной ткани может быть одной из причин нарушения «запирательного» механизма способствовать развитию патологических рефлюксов, что согласуется с данными литературы [13].

По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости у пациентов были выявлены висцеральные признаки дисплазии СТ, такие как деформация и перегибы желчного пузыря. При этом указанные изменения определялись в группе больных с признаками ДСТ чаще по сравнению с таковыми у пациентов без признаков (84,6% и 60% соответственно,  $p < 0,05$ ). У больных, имеющих аномалии желчного пузыря, наблюдалась сопряженность между наличием висцеральных признаков и частотой дуоденогастрального рефлюкса.

Таким образом, соединительная ткань, являясь одним из основных структурных элементов организма, имеет важное значение для поддержания разнообразных функций. Развитие аномалий тканевой структуры, так называемой дисплазии соединительной ткани, сопровождается нарушением гомеостаза и различными висцеральными нарушениями на всех уровнях организма и служит основой для формирования разнообразных клинико-функциональных нарушений. Целиакия — генетическое заболевание, ассоциировано с дисплазией соединительной ткани, имеет высокую степень стигматизации, без четко очерченной клинической симптоматики. Клиническое течение целиакии, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, характеризуется астеновегетативными расстройствами, снижением толерантности к физической нагрузке, общей слабостью, утомляемостью и эмоциональной неустойчивостью.

Дисплазия соединительной ткани, создавая предпосылки в виде функциональных нарушений, оказывает негативное влияние на течение целиакии: способствует формированию ГЭР и ДГР, ухудшает моторно-эвакуаторную деятельность в виде гипертонической и спастической дискинезии различных отделов желудочно-кишечного тракта. Признание этих фактов может лечь в основу совершенствования патогенетической терапии целиакии. Пациенты с дисплазией соединительной ткани нуждаются во всестороннем и систематическом контроле состояния органов и тканей, являющихся главными мишенями генетически обусловленного системного нарушения аномального или недостаточного синтеза коллагена, адекватной коррекции питания, приводящих к функциональному повышению адаптивных резервов организма.

## Литература

1. Аббакумова, Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей / Аббакумова Л. Н. — СПб, 2006. — С. 13-16.
2. Баклунов, В. В. Системная дисплазия соединительной ткани — один из важных факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей / В. В. Баклунов // Современная педиатрия. — 2006. — № 4. — С. 193-195.
3. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков: учебное пособие / А. Ф. Бабарцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко [и др.]. — Благовещенск, 2010. — С. 29-84.

4. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение/Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 22. — С. 22-28.
5. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями/Г.И. Нечаева [и др.] // Врач. — 2006. — № 1. — С. 19-23.
6. Земцовский, Э.В. Надо ли пытаться дифференцировать недифференцированные дисплазии соединительной ткани/Э.В. Земцовский // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2008. — № 1. — С. 67-74.
7. Кадурина, Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани/Т.И. Кадурина // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 87-92.
8. Клеменов, А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани/А.В. Клеменов // Клиническая медицина. — 2002. — Т. 2, № 10. — С. 4-7.
9. Лечение и профилактика осложнений при отдельных вариантах дисплазии соединительной ткани у подростков/Л.Ф. Богмат, И.С. Лебец, Е.Л. Ахназарянц [и др.] // Современная педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 147-150.
10. Милковска — Дмитрова, Т. Врожденная соединительнотканная неполноценность у детей/Т. Милковска — Дмитрова, А. Каркашов. — София: Медицина и физкультура, 1987. — 189 с.
11. Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации. — М., 2009. — С. 5-20.
12. Нестеренко, З.В. Социосфера и формирование человека/З.В. Нестеренко // Украинский медицинский альманах. — 2010. — Т. 13, № 1. — С. 86-90.
13. Орешко, Л.С. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний кишечника, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани: усовершенствованная медицинская технология/Л.С. Орешко, Н.О. Коновалова, Е.А. Соловьева. — СПб., 2011. — С. 11-15.
14. Шабалов, Н.П. Наследственные болезни соединительной ткани/Н.П. Шабалов, В.Г. Арсентьев // Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — Т. 1. — С. 298-320.
15. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана/В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Шевцова. — Томск: Сибирский издательский дом, 2004. — 144 с.
16. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies an international study of 1009 probands/L. Faivre [et al.] // J. Med. Genet. — 2008. — Vol. 45, № 6. — P. 384-390.
17. Glesby, M. G. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum/M. G. Glesby, R. E. Pyeritz // J. Amer. med. Assoc. — 1989. — Vol. 262, № 4. — P. 523-528.
18. Kucharz, E. The Collagens: Biochemistry and Pathophysiology/E. Kucharz. — New York: Spinger Verlag, 1992 — P. 429-431.
19. Increased expression of vascular endothelial growth factor in a case of protein — losing enteropathy with undifferentiated connective tissue disease/U. Masataka, K. Ichinose, A. Nishino [et al.] // International Journal of Rheumatic Diseases. — 2014. — Vol. 17, Issue 5. — P. 21-29.
20. Farrell, R. J. Celiac sprue/R. J. Farrell, M. D, C. P. Kelly, M. D. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, No. 3, January 17. — P. 180-187