

О.В. ЧЕЧУЛИНА, О.В. ДАНИЛОВА, Ю.А. ОРЛОВА

Казанская государственная медицинская академия

УДК 611.018.2-007.17-055.23:618.3

Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии

Чечулина Ольга Васильевна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2

420137, г. Казань, ул. Адоратского, д. 44, кв. 156, тел. 8-905-319-33-91, e-mail: goldnikol@rambler.ru

В статье представлены данные литературы и точка зрения авторов по важной медико-социальной проблеме – дисплазии соединительной ткани, которая лежит в основе формирования значительного числа соматической и репродуктивной патологии, нередко выходит на первый план и определяет прогноз основного заболевания.

Ключевые слова: девочки-подростки, системные заболевания соединительной ткани, ювенильные кровотечения.

O.V. CHECHULINA, O.V. DANILOVA, Y.A. ORLOVA

Kazan State Medical Academy

Somatic and reproductive health of adolescent girls with the syndrome CTD

The paper presents the literature and view of the authors on an important medical and social problem - dysplasia of connective tissue, which is the basis of the formation of a large number of somatic and reproductive pathology, often comes to the fore and determines the prognosis of the underlying disease.

Keywords: adolescent girls, systemic connective tissue disease, juvenile bleeding.

Подростковый период чрезвычайно важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека. Именно в этот период завершается формирование всех морфологических и функциональных структур организма, под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка организма, интенсивно протекают процессы роста и развития.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) вызывает повышенный интерес прежде всего в связи с увеличением частоты пациентов с данной патологией [1]. Широкое распространение, прогрессивный характер течения, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее особенно актуальной. Диспластические изменения могут быть обусловлены воздействием экзогенных факторов: неблагоприятной экологической обстановкой, неадекватным питанием и стрессами [2, 3]. Одной из основных причин ДСТ считают мультифакториальное воздействие на плод. Сюда относят отягощенный перинатальный период: плохое здоровье матери, тератогенные воздействия на плод [2].

В связи с этим, удобным оказалось разделение этой патологии на две группы: дифференцированные ДСТ с четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, хорошо изученными генными и биохимическими дефектами и недеифференцированные ДСТ, которые диагностируются тогда, когда набор фенотипических признаков не укладывается ни в одно из известных наследственных заболеваний.

Распространенность малых недеифференцированных форм дисплазии соединительной ткани достигает 68,8%, из них 53% составляют женщины [4, 5, 6]. В разных группах детского населения частота выявления синдрома ДСТ колеблется в пределах 26-80% [2, 8]. Так, по данным Г.И. Нечаевой и соавт. [9] от 74% до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки ДСТ.

ДСТ, как правило, носит прогрессирующий характер и лежит в основе формирования значительного числа соматической патологии, которая нередко выходит на первый план и определяет прогноз основного заболевания. В связи с этим, важнейшее практическое значение приобретают

вопросы диагностики этой патологии, а также выявления ее роли в возникновении и развитии различных соматических заболеваний.

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

Предлагается несколько классификаций ДСТ. Согласно одной из них, наследственные заболевания соединительной ткани подразделяют на две группы:

1. заболевания, обусловленные нарушением синтеза или катаболизма волокнистых компонентов соединительной ткани;
2. заболевания, обусловленные нарушением синтеза или катаболизма основного вещества соединительной ткани [10].

Данные группы могут быть монофакторными (хромосомного или иного характера) и мультифакторными [11].

Исследователи отмечают, что на сегодня существуют определенные сложности диагностики данной патологии в связи с отсутствием специальных методов исследования, и потому основная роль в постановке диагноза ДСТ отводится клиническим критериям.

Фенотипические проявления синдрома соединительнотканной дисплазии можно разделить на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и висцеральные маркеры [3, 11], преобладание которых зависит от того, поражение какой соединительной ткани имеет место — плотной или рыхлой [3].

Внешние маркеры ДСТ: кожа — характеризуются наличием ее гиперэластичности, депигментации, стрий [12], множественность пигментных пятен, гемангиом, ангиоэктазий, келоидных рубцов, большого количества невусов [13, 14]; скелет — деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз, ювенильный остеохондроз, сутулость, арахнодактилия, наличие плоскостопия [13, 14]; орган зрения — миопия, птоз, прогрессирующая патология зрения, катаракта, дегенеративные изменения на глазном дне, голубые склеры, косоглазие [11, 13]; конституция — астеническая конституция, увеличение продольных размеров тела, нарушение осанки, гипотрофия [11, 14, 16, 17]. Слабость связочного аппарата приводит к развитию синдрома генерализованной гипермобильности суставов [15].

У всех детей с НДСТ обнаруживаются те или иные «малые аномалии развития»: сросшиеся брови, широкая переносица, высокое небо, неправильный рост зубов, деформированная ушная раковина, приросшая мочка, изогнутые мизинцы, рыжий цвет волос [11].

Таким образом, самые яркие маркеры, имеющие наибольший диагностический вес, касаются особенностей конституции и изменений скелета и кожи.

По мнению Кадуриной Т.И. (2000), существует достаточно тесная взаимосвязь между числом внешних фенотипических признаков СТД и частотой выявления СТД со стороны внутренних органов, что объясняется системностью патологии соединительной ткани [13]. Чем больше фенотипических маркеров выявляется при осмотре, тем больше оснований ожидать наличие СТД со стороны внутренних органов. Пороговый уровень внешних микроаномалий для выявления висцеральных изменений варьирует, по различным данным, от 3 до 6 [11].

Внутренние проявления СТД могут охватывать практически все органы и системы. К наиболее характерным внутренним признакам СТД относятся:

1. ЦНС — энурез, дефекты речи, связь с шизофренией, вегето-сосудистая дистония [18], хроническая мигрень [19]. Лиц с ДСТ определяют как пациентов с высокой ситуационной тревожностью, низкой эмоциональной устойчивостью [20].

2. Сердечно-сосудистая система — пролабирование клапанов сердца, ложные ходы, дистопии папиллярных мышц, расширение корня аорты, ангиодисплазии артериальные, венозные и смешанные, недостаточность клапанного аппарата вен нижних конечностей, варикозное расширение вен малого таза [21, 22]. У пациентов с ДСТ наблюдается десинхронизация функционального резерва системы регуляции АД и сердечного ритма [22].

3. Система внешнего дыхания — поликистоз, спонтанные пневмотораксы неясной этиологии, трахеобронхиальные дискинезии, гипервентиляционный синдром, бронхоэктазы, гипоплазия легких [9].

4. Мочевыделительная система — нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почек и/или мочеточников, ортостатическая протеинурия, выделение повышенного количества оксипролина с мочой, недержание мочи у женщин, поликистоз пролапсы внутренних органов [3, 23].

5. Желудочно-кишечный тракт — висцероптоз, холецистит, склонность к воспалительным заболеваниям слизистых оболочек желудка и кишечника [1, 24].

6. Система крови — повышенная кровоточивость, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии [26, 27].

7. Репродуктивная система — аномалии развития и расположения половых органов, генитальный пролапс, метроррагии и менорагии у девушек, гиперандрогения и самопроизвольные аборты у женщин, более частое развитие осложнений в родах и послеродовом периоде (стремительные роды, гипотоническое кровотечение) [13, 19, 28, 29, 30]. Крипторхизм, варикоцеле и евнухоидизм у мужчин [19].

При обследовании пациента фенотипические признаки синдрома СТД оценивают по-разному, в зависимости от числа, степени выраженности, характера и клинической значимости диспластических изменений.

Целью нашего исследования явилось изучение соматического и репродуктивного здоровья девушек-подростков с фенотипическими признаками ДСТ. Особое внимание уделялось состоянию репродуктивной системы девушки-подростка: возрасту начала менархе, характеру менструальных кровотечений, так как в структуре гинекологической заболеваемости ювенильные маточные кровотечения занимают одно из ведущих мест. По данным разных авторов, их доля составляет от 3 до 32,8%.

В последние годы прослеживается четкая тенденция к увеличению числа больных с нарушениями менструальной функции, в том числе с ювенильными кровотечениями, что, очевидно, связано с ухудшением экологической обстановки, социально-бытовых и материальных условий жизни, а также ухудшением здоровья детей в целом, то есть увеличением числа больных, имеющих различные хронические соматические заболевания.

Ювенильные маточные кровотечения не проходят бесследно. Примерно у 5-15% девушек, страдающих ювенильными кровотечениями, в дальнейшем, в периоде половой зрелости, наблюдается расстройство менструальной и генеративной функции (дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея, бесплодие, невынашивание беременности, предраковые состояния эндометрия).

Основными этиологическими факторами, способствующими возникновению ювенильных кровотечений, являются: неблагоприятное течение перинатального



периода, острые и хронические инфекционные заболевания, хронические соматические заболевания, нарушение функции эндокринных желез, психогении, гиповитаминозы, алиментарные и вредные экологические факторы.

Первичным звеном нарушений гормонального гомеостаза в репродуктивной системе у больных с ювенильными маточными кровотечениями могут быть как нарушения функции гипоталамических структур с последующим нарушением функции яичников, так и нарушение стероидогенеза в яичниках, приводящие по механизмам обратных связей к нарушениям секреции гонадотропинов. В конечном итоге, независимо от первопричины развиваются нарушения нормального ритма секреции гипоталамических, гипофизарных и яичниковых гормонов, которые и лежат в основе патогенеза ювенильных кровотечений.

Большинство авторов считают ювенильные маточные кровотечения результатом «центральной» дисфункции, однако нельзя недооценивать роль периферических эндокринных желез и органов-мишеней в развитии этого заболевания.

Проведено клинико-лабораторное обследование 400 девочек-подростков 16-18 лет и выявление степени выраженности фенотипических признаков ДСТ, а также проведена оценка влияния соединительнотканной дисплазии на состояние репродуктивной системы.

При анализе данных анамнеза отмечено значимое увеличение частоты таких осложнений как угроза прерывания беременности, кровотечение, аномалия родовой деятельности, преждевременные роды, кесарево сечение у матерей девочек-подростков с выраженными признаками ДСТ по сравнению с контрольной выборкой. Наибольшее количество лиц с заболеваниями в детстве было отмечено в группе с тяжелой степенью ДСТ: нарушения опорно-двигательного аппарата и общего физического развития. К примеру, задержка физического развития с отставанием массы тела у девочек-подростков с тяжелой степенью ДСТ встречалась с частотой 16,4%, тогда как в контрольной выборке этот показатель не превысил 2%.

Таблица 1.
Критерии степени выраженности ДСТ

Малые признаки (1 балл)	Оттопыренные уши Тонкие, ломкие, рыжего цвета волосы Легкое образование синяков Недостаточная масса тела Задержка физического развития в детстве Ревматизм Увеличение щитовидной железы Искривление носовой перегородки Наличие промежутка между зубами Миопия Голубые склеры Косоглазие Заболевания десен Диспепсические явления Вегетососудистая дистония Аллергические заболевания Боли в центре стопы
Большие признаки (2 балла)	Пороки сердца у родственников первой линии Пролапсы гениталий у родственников первой линии Дисплазия тазобедренного сустава (в анамнезе) Сколиоз Плоскостопие Склонность к переломам и вывихам Келоидные рубцы Растяжимость кожи более 2 см Варикозная болезнь, геморрой Дискенезия желчевыводящих путей Гипотоничное кровотечение, гематомы влагалища у мамы Преждевременные роды у мамы Ушные раковины легко сворачиваются в трубочку Положительная проба щипка Выполнение упражнений «мостик», «шпагат», «лотос» (два из трех).
Клинические проявления ДСТ (3 балла)	Грыжи Порок сердца Долихостеномиелия Арахнодактилия Гипермобильность суставов

Наличие ряда хронических заболеваний: сердечно - сосудистые (19,4%), органов мочеполовой системы (7,45%) у девочек-подростков в группе с тяжелой формой ДСТ оказалась существенно выше. Преобладание хронических заболеваний в группе с тяжелой формой развития ДСТ прослеживалось и в отношении заболеваний органов пищеварения (17,9%), нервной системы (4,5%), опорно-двигательного аппарата (6%).

Частота хронических заболеваний у ближайших родственников (мать и бабушка по материнской линии) в группе ДСТ также оказалась статистически выше по сравнению с контрольной группой: порок сердца более чем в три раза чаще встречался у родственников девочек-подростков с тяжелой степенью ДСТ, практически двукратное увеличение случаев варикозного расширения вен по сравнению с группой родственников из контрольной выборки. Самое большое различие между группами контроля и группой с тяжелой степенью ДСТ наблюдалось по частоте такого нарушения, как опущение/выпадение внутренних органов (19,4% у девочек-подростков с ДСТ против 0,58% у группы контроля).

Существенные статистические различия наблюдались и при сравнении девочек-подростков из группы контроля и группы с тяжелой степенью ДСТ по постановке на диспансерный учет в связи с наличием какого-либо хронического заболевания. Наибольшая частота обращаемости к врачу была отмечена в группе с тяжелой степенью: заболевание органов зрения (31,3%), сердечно-сосудистые заболевания (16,4%), болезни органов пищеварения (9%), заболевания опорно-двигательного аппарата, эндокринной системы, маточные кровотечения (5,97%), заболевания нервной системы (5,6%).

Подростки с тяжелой степенью ДСТ достоверно отличались от контрольной группы и по частоте таких признаков как искривления позвоночника, варикозное расширение вен, наличие рубцов после инъекций, келоидных рубцов после операций, склонности к кровоточивости десен. Наличие вывихов у девочек-подростков с выраженными признаками ДСТ встречались чаще (34,3%, а в группе контроля – 15,7%). Количество повторных случаев вывиха было в пять раз больше у девочек-подростков с выраженными признаками ДСТ по сравнению с контрольной выборкой (10,45% и 2,33% соответственно).

Оценка гармоничности антропометрических показателей проводится по максимальной разнице между номерами центильных интервалов, которым соответствуют данные показатели. Для более детальной оценки физического развития нами использованы индекс Варги и индекс Вервека. С помощью индекса Варги определяли дефицит массы тела, индекс Вервека отражает изменения длины тела у пациента. Гипермобильность суставов оценивалась по критериям R. Wynne-Davis [32]. Наличие продольного плоскостопия оценивалось с использованием подометрического индекса. Совокупность и тяжесть клинических проявлений на полиорганном уровне мы оценивали по методике, адаптированной к нашему исследованию, которая была разработана Т.Ю. Смольновой и соавт. [33]. В связи с этой методикой были выделены 3 группы: с выраженными проявлениями ДСТ, с умеренными и маловыраженными проявлениями (контрольная группа). Критерии степени выраженности ДСТ представлены в таблице 1

У 103 девочек-подростков в моче были изучены фракции гидроксипролина: пептидно-связанного гидроксипролина (ПСОГП), свободного гидроксипролина (СГОП), общего гидроксипролина (Общ. ГОП) [34, 35, 36, 37]. Нами было установлено, что у девочек-подростков с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани отмечалась статистически

достоверная более высокая концентрация связанного, общего гидроксипролина в сравнении с контрольной группой ($p < 0.01$). У девочек-подростков с ДМК - статистически значимые более высокие уровни концентрации свободного, связанного, общего гидроксипролина ($p < 0.01$), что указывает на нарушение синтеза и повышенный распад коллагена.

Позднее наступление менструации в возрасте 15 и более лет, продолжительность ее 2 и менее дня отмечено у девочек-подростков группы с тяжелыми признаками ДСТ (10,5%, 5,97%) в сравнении с контрольной группой (5,23%, 1,74%). Начало половой жизни в возрасте 16 лет и ранее отметили 23,9% девочек-подростков из группы с тяжелыми проявлениями ДСТ и 13,95% из контрольной группы соответственно. Гинекологические заболевания встречались во всех группах исследования, включая и контрольную группу. Наиболее высокая частота этой патологии наблюдалась также при тяжелой степени ДСТ, составив (56,72% 9,3% соответственно). Аномальные маточные кровотечения периода пубертата встречались в контрольной группе у 5,81%, а в группе с тяжелыми признаками ДСТ в 9 раз чаще — у 44,78% девочек-подростков.

Маточные кровотечения (МК) в пубертате отражают физиологическую незрелость механизмов регуляции репродуктивной системы в период ее созревания. В 95% случаев маточные кровотечения являются результатом функционального недоразвития гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и нарушения регуляторных процессов в системе гипоталамус-гипофиз, что приводит к нарушению фолликуло- и стероидогенеза в яичниках [38]. При исследовании гормонального гомеостаза у пациенток, страдающих МК с выраженной формой ДСТ, отмечен высокий коэффициент соотношения ФСГ/ЛГ.

Гемостатический профиль оценивали по следующим параметрам: количество тромбоцитов, время свертывания по Ли-Уайту, концентрация фибриногена по Рутбергу, фибриноген Б, агрегация тромбоцитов с индукторами агрегации (раствор аденозиндифосфата (АДФ), суспензия коллагена, раствор ристомидина), протромбиновый тест по Квику (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКМФ), активность фактора Виллебранда, ретракция кровяного сгустка, тромбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), время рекальцификации.

Результаты скринингового исследования системы гемостаза не выявили каких-либо отклонений у девочек контрольной группы. Однако у пациенток со средней степенью тяжести ДСТ отмечались отклонения от нормальных показателей коагулограммы — у 4,26%. При более детальном анализе было выявлено у 16,3% пациенток ускорение АЧТВ ($19,7 \pm 4,5$ сек.) и/или повышение уровня РКМФ ($7,00 \pm 1,3$ мг%), и гипофибриногенемия ($1,73 \pm 0,58$ г/л), и/или снижение протромбинового индекса ($76,50 \pm 15,7\%$) у 18,3%. При анализе коагулограммы у девочек с тяжелой степенью ДСТ были выявлены признаки гиперкоагулемии: повышения уровня РКМФ ($5,7 \cdot 10^2 \pm 1,62 \cdot 10^2$), ПТИ ($106,3 \pm 1,7$), фибриногена ($4,2 \pm 0,73$), ускорение АЧТВ ($22,67 \pm 1,85$), снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов ($70,2 \pm 2,1\%$) и активности фактора Виллебранда ($90,1 \pm 10,3\%$).

Для пациентов с ДСТ характерны дисфибриногенемия, развитие вторичного синдрома Виллебранда, а также различные варианты тромбоцитопатий от снижения коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов до функционального дисбаланса эндотелий зависимых факторов, характеризующие наличие у больных эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции. Кроме того, у больных также



установлены резистентность фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемия, наличие циркулирующего волчаночного антикоагулянта, обуславливающие высокий риск развития тромбозомболических осложнений [40, 41, 42, 43].

Таким образом, ДСТ представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой и как следствие, отсутствием четких диагностических критериев, наличием противоречивых представлений о механизмах ее формирования, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и оценки ее клинической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеренко З.В. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей // Укр. пульмонологический журнал. — 2000.
2. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Балева Л.С., Новиков П.В. Клинико-генетическое состояние здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации // Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — № 3. — С. 115-120.
3. Кадурина Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 87-92.
4. Викторова И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазий соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1993.
5. Гофман О.М. Дифференциально-диагностическое значение малых аномалий развития в оценке состояния здоровья детей: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
6. Пилых А.Д. Состояние сердца и органов брюшной полости у детей с дисплазией соединительной ткани (клинико-эхографические исследования): дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
7. Васильева Т.Г. Функционально-метаболические особенности ремодулирования костной ткани при ювенильных артритах. — Иркутск, 2006.
8. Вайгель А.М. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза при тромбоцитопатиях у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 23 с.
9. Начаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 116-119.
10. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. Врожденные дисплазии соединительной ткани // Вестник РАМН. — 1998. — № 2. — С. 47-54.
11. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. — СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. — 115 с.
12. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. — 1989. — Vol. 262. — P. 523-528.
13. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация // Санкт-Петербург. — СПб.: Невский диалект. — 2000. — С. 11.
14. Стародубцева М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца // Вестник РГМУ. — 2005. — № 3 (42). — С. 137.
15. Beighton R., Grahame R., Bird Y. Hypermobility of Joints. — London; Berlin; New York; 1990. — 182 p.
16. Журба Т.С. Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
17. Смольнова Т.Ю. Патогенетические предпосылки пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста. Дисплазия соединительной ткани как основная причина пролапса у молодых больных.
18. Мельникова В.С., Луцки Л.А. Агрегационная способность тромбоцитов во время гормонального лечения дисфункциональных маточных кровотечений // Лабораторное дело. — 1985. — № 2. — С. 97-99.
19. Куликов А.М., Медведев В.П. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: VI. Дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание // Рос. Семейный врач. — 2000. — № 4.
20. Дубилей Г.С., Борисенко И.А., Гусев Д.А., Мазурова Л.Э. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани // Материалы симпози. — Омск, 2002. — С. 160-162.
21. Особенности клиники варикозного расширения вен малого таза у женщин раннего репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани // Сборн. матер. межрегион. научно-практ. конф. «Современные медицинские технологии в здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Решения и проблемы». — Кемерово: КВК «Экспо-Сибирь», 2004. — С. 106-107.
22. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // Клин. мед. — 2004. — № 7. — С. 30-33.
23. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий // Урология. — 2001. — № 2. — С. 25-30.
24. Мозес К.Б., Осипова И.А., Солодовник А.Г. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Прилож. № 17: материалы 8-ой Рос. гастроэнтерол. недели. — М., 2002. — Т. XII, № 5. — С. 164.
25. Осадчук М.А., Исламова Е.А., Липатова Т.Е. Метаболизм соединительной ткани в патогенезе неспецифического язвенного колита // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Прилож. № 21: материалы 9-ой Рос. гастроэнтерол. недели. — М., 2003. — Т. III, № 5. — С. 63.
26. Глотов А.В., Миниевич О.Л. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях ассоциированных с ней // Омский научный вестник. — 2005. — № 1 (30). — С. 107-110.
27. Калинкина О.М. Признаки дисплазии соединительной ткани в предполагаемой ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1988. — № 8 (9). — Р. 52-57.
28. Баркаган З.С., Суханова Г.А., Белых В.И. и др. Нарушения системы гомеостаза у больных с пролабированием митрального клапана // Клиническая медицина. — 1994. — № 6. — С. 26-29.
29. Глебова Н.Н. Методы хирургического лечения опущения и выпадения матки и стенок влагалища // Республ. научн. практ. конф. акушеров-гинекологов. Тез. докл. — Уфа, 1989. — С. 58-62.
30. Клеменов А.В., Алексеева О.П. и соавторы. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. — Военно-медицинский институт ФПС РФ, Москва.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru