

# Дисплазія сполучної тканини: сучасний стан проблеми

Є.Х. Заремба, О.О. Зімба

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Проведений аналіз літературних даних щодо дисплазії сполучної тканини. Висвітлені підходи до розроблення термінології, класифікації, клінічної діагностики та лікування дисплазії сполучної тканини. Описані результати власних досліджень 110 хворих на ревматизм. Доведено, що дисплазія сполучної тканини є достовірним фактором ризику розвитку ревматизму. Встановлена залежність між вираженістю дисплазії сполучної тканини та тяжкістю клінічного перебігу ревматизму. Чим більш виражена дисплазія сполучної тканини, тим вищий ступінь активності ревматичного процесу та ризик формування вади серця.

**Ключові слова:** дисплазія сполучної тканини, клінічна картина, діагностика, лікування, фактор ризику, ревматизм.

**Історичний екскурс.** Уперше припущення про те, що саме сполучна тканина є «коренем» людини, базою конституції організму і визначає стан здоров'я і хвороби, висловив академік О.О. Богомолець, який став засновником сполучнотканинного напрямку в медицині. Він описав астеничний тип будови тіла людини з ознаками «слабкості» сполучної тканини і визначив схильність такого індивідуума до виникнення низки захворювань [2].

**Роль сполучної тканини в організмі людини.** Сполучна тканина виконує низку важливих функцій в організмі людини. Вона є складовою частиною всіх органів, формує разом з кров'ю та лімфою внутрішнє середовище організму, через яке всі структурні елементи отримують поживні речовини і віддають продукти метаболізму [12]. Підтримує водно-сольову рівновагу, бере участь в імунному захисті, загоєнні ран, зрощенні переломів кісток. Сполучна тканина анатомічно та функціонально забезпечує багатоступеневу інтеграцію між усіма спеціалізованими зонами організму. За станом колагену можна судити про біологічний вік людини.

**Дефініція.** Для позначення стану структурної та функціональної неповноцінності сполучної тканини застосовують термін «дисплазія сполучної тканини». Комітетом експертів Всеросійського наукового товариства кардіологів у 2009 році розроблені національні рекомендації «Наследственные нарушения соединительной ткани», в яких запропоновано для загального користування наступне визначення терміна – «дисплазія сполучної тканини». Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) – спадкові порушення сполучної тканини, об'єднані в синдроми та фенотипи на основі спільності зовнішніх та/або вісцеральних ознак, що характеризуються генетичною неоднорідністю, різноманітністю клінічних проявів від доброякісних субклінічних форм до розвитку поліорганної та полісистемної патології з прогресивним перебігом [10].

Дисплазія сполучної тканини може мати спадкову природу, у більшості випадків з ознаками аутосомно-домінантного типу успадкування [7]. Однак значно частіше фіксують дисплазії сполучної тканини набутого генезу, які виникають внаслідок різноманітних несприятливих впливів на плід в період його внутрішньоутробного

розвитку при наявності генетичної схильності до порушення нормального ембріогенезу [6, 7, 11].

Більшість авторів класифікують дисплазію сполучної тканини на диференційовану та недиференційовану (НДСТ) [7, 9, 10]. Перша характеризується відомим типом успадкування, чітко окресленою клінічною картиною, а в ряді випадків – встановленим і добре вивченим генним або біохімічним дефектом. Найбільш поширеними представниками цієї групи є синдроми Марфана, Елерса–Данло, Альпорта, недосконалий остеогенез [7]. Ці хвороби належать до групи спадкових захворювань колагену – колагенопатій. Недиференційовані дисплазії сполучної тканини діагностують тоді, коли у пацієнта набір фенотипових ознак не вкладається в жодне диференційоване захворювання [7, 10].

**Діагностичні критерії дисплазії сполучної тканини.** На сьогодні виділено велику кількість фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини, які умовно поділяють на зовнішні та внутрішні [7, 9, 10, 11]. Зовнішніми фенотиповими маркерами НДСТ є: астенична будова тіла; недостатня маса тіла; доліхоморфія (доліхостеномелія, арахнодактилія); зміни шкіри (витончення, гіпереластоз, стрії, схильність до утворення колоїдних рубців і сиників, ділянки гіпо-гіперпігментації, виражена венозна сітка); м'язова гіпотонія, діастаз прямих м'язів живота; грижі (пупкові, пахвинні, післяопераційні); зміни зі сторони хребта у вигляді сколіозу, гіперкіфозу, синдрому прямої спини; деформації грудної клітки; гіпермобільність суглобів [19, 20]; дисплазія скронево-нижньощелепного суглоба; плоскостопість; вальгусна деформація великого пальця стопи. Внутрішніми ознаками є різні аномалії розвитку внутрішніх органів: аномальні хорди в порожнинах шлуночків серця; пролапс мітрального клапана; розширення кореня аорти; ангіодисплазії артерій, венозні та змішані; аневризми судин; спланхноптоз; подвоєння нирки; аномалії жовчного міхура (перетинки, перегородки); мегалоколон; доліхосигма; патологія очей (міопія, астигматизм); аномалії розвитку та розташування статевих органів; варикозне розширення вен.

Про неповноцінність сполучної тканини свідчать стигми дизембріогенезу: щелепно-лицевий дисморфізм (гіпотагіптерелоризм, макро- та мікрогенія, макро- та мікрогнатія, вузький лицевий скелет, готичне піднебіння, викривлення носової перегородки); аномалії розвитку зубів (діастема, скупченість зубів, порушення прикусу); епікант; голубі склери; аномалії вушних раковин (великі, відкоплені, деформовані вуха, «третій» тип мочки вуха); кліндактилія; сандалевидна щілина між 1-м і 2-м пальцями стопи.

Чим більше зовнішніх фенотипових ознак виявляють під час огляду, тим більше підстав очікувати диспластичні зміни у внутрішніх органах [8]. Виявлення 3–5 зовнішніх ознак дисморфогенезу вже визначає необхідність всебічного обстеження пацієнта для пошуку вісцеральних аномалій.

Незважаючи на величезну кількість наукових робіт, проведених у напрямку вивчення дисплазії сполучної тканини, на сьогодні існує низка важливих невирішених питань. На відміну від диференційованих форм ДСТ, по багатьом з яких є міжнародні консенсуси у вигляді рекомендацій з алгоритмами діагностики, для НДСТ відсутня єдина точка зору на кількісний та якісний діапазони діагностичних критеріїв. До сьогодні не визначено місце дисплазії сполучної тканини у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10) та у номенклатурі хвороб ВООЗ.

Різні автори пропонують свої діагностичні критерії НДСТ [6–11]. На наш погляд, оптимальними є критерії діагностики НДСТ за І.А. Вікторовою (2004) [9], що розроблені для різних вікових груп пацієнтів на основі розрахунку діагностичного коефіцієнту та коефіцієнту інформативності. Для оцінювання ступеня важкості НДСТ, на нашу думку, доцільно користуватись критеріями за Т.М. Кадуриною, Л.Н. Аббакумовою (2008) з оцінкою у балах окремих клініко-інструментальних маркерів (таблиця).

Оцінювання ступеня важкості НДСТ у кожного конкретного пацієнта проводять за сумою балів. При легкому ступені ДСТ сума балів <20, при середньому – до 21–40, при важкому – 41 і більше.

Відсутні специфічні лабораторні тести для діагностики стану сполучної тканини. Для лабораторної верифікації діагнозу визначають маркери розпаду колагену в сироватці крові та сечі (оксипролін, глікозаміноглікани), однак відомості про ці біохімічні дослідження є суперечливими, не мають систематизації, що утруднює їхнє використання з метою диференціальної діагностики та прогнозу перебігу захворювання.

Перспективним є молекулярно-генетичне дослідження, але враховуючи його велику вартість, його мало використовують для рутинної діагностики. Тому основне значення для встановлення діагнозу НДСТ мають фізикальні та додаткові інструментальні обстеження (УЗД, ЕхоКГ, рентгенографія), які дозволяють виявити характерний набір фенотипових ознак [9].

**Роль ДСТ у виникненні внутрішніх хвороб.** Дисплазія сполучної тканини – генетично гетерогенна група, яка служить основою формування патології внутрішніх органів. Ураження сполучної тканини провокує виникнення вторинних (асоційованих) порушень з боку внутрішніх органів і систем, що проявляється розвитком хронічних захворювань, які суттєво впливають на перебіг основного патологічного процесу [7].

Великий внесок у розвиток напрямку вивчення ДСТ зробив професор Яковлев В.М., який створив на базі кафедри внутрішніх хвороб та сімейної медицини ФПДО Омської державної медичної академії потужну школу з вивчення ДСТ. Представники Омської школи приділили особливу увагу вивченню асоційованої з ДСТ супутньої хронічної патології та розробленню методів реабілітації таких хворих та членів їхніх сімей [9, 11].

На даний час проведено велику кількість наукових досліджень у різних сферах медицини (терапія, педіатрія, акушерство–гінекологія, хірургія), виявлено підвищену схильність осіб з ДСТ до розвитку низки захворювань. У них достовірно частіше, ніж у загальній популяції, виникають бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, туберкульоз легень, патологія нирок, артеріальна гіпертензія, гостра ревматична лихоманка тощо [3, 7, 9].

Проведені дослідження свідчать про особливості клінічного перебігу захворювань у пацієнтів із ДСТ. Хвороби внутрішніх органів при супутній ДСТ мають важчий перебіг, ніж у випадках її відсутності [4, 5, 7, 17, 18].

**Значення ДСТ у виникненні ревматизму.** В осіб з ДСТ відзначають підвищену схильність до розвитку рев-

матичних захворювань [7, 14, 16]. Приводимо результати нашого дослідження, що демонструють важливу роль НДСТ як фактора ризику виникнення ревматизму та чинника, що впливає на важкість перебігу цієї хвороби. У 97,3% з 110 хворих на ревматизм виявлено НДСТ різного ступеня вираженості, тоді як у здорових осіб поодинокі ознаки НДСТ діагностовано лише у 33,3% осіб ( $p < 0,01$ ). У хворих на ревматизм достовірно частіше спостерігали такі зовнішні ознаки НДСТ: астеничну будову тіла, недостатню масу тіла; доліхостеномелію; арахнодактилію; зміни з боку шкіри (стрії, гіпереластоз, витончення); патологію хребта (сколіоз, гіперкіфоз, гіперлордоз, синдром прямої спини); гіпермобільність суглобів; плоскостопість; вальгусну деформацію першого пальця стопи. Найчастішими стигмами дизембріогенезу у хворих на ревматизм є: мікро-макрогенія (гнатія); аномалії вушних раковин та зубів (діастема, скученість зубів, порушення прикусу). Серед внутрішніх ознак НДСТ у хворих на ревматизм достовірно частіше виявляють аномальні хорди у шлуночках серця; міопію; астигматизм; аномалії розвитку жовчного міхура; нефроптоз; ювенільний остеохондроз і множинний карієс зубів.

Висока активність ревматичного процесу у хворих на ревматизм з НДСТ поєднується з важким та середнім ступенем НДСТ, що характеризується достовірно вищими рівнями С-реактивного протеїну, серомукоїдів,  $\alpha_2$ -глобулінів,  $\gamma$ -глобулінів та зниженням альбумінів порівняно з пацієнтами з легким ступенем НДСТ. Аналіз стану імунної системи у хворих на ревматизм у поєднанні з НДСТ показав зв'язок показників клітинного та гуморального імунітету зі ступенем важкості НДСТ. Чим важча НДСТ, тим більше виражені апоптоз імунотоксичних клітин, Т-клітинний імунodefіцит, активація В-ланки імунітету (зростання числа В-лімфоцитів, підвищення IgM, IgG і ЦІК), збільшення рівня натуральних кілерів у хворих на ревматизм. На рівень ендотеліальної дисфункції у хворих на ревматизм у поєднанні з НДСТ впливають вираженість і характер НДСТ. При важкому ступені НДСТ вміст ендотеліну-1 у 3,7 разу перевищував показник пацієнтів з легким ступенем ( $p < 0,01$ ). У хворих на ревматизм з множинними аномальними хордами у шлуночках серця рівень ендотеліну-1 був у 2,6 разу вищим, ніж у пацієнтів з поодинокими АХІС ( $p < 0,05$ ).

Розвиток вади серця та аритмій у хворих на ревматизм асоційовано зі ступенем вираженості та характером НДСТ [4]. При важкому ступені НДСТ частота формування вади серця була на 21,9% вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів з середнім ступенем важкості, та більше ніж у 5 разів перевищувала даний показник у хворих на ревматизм з легким ступенем НДСТ ( $p < 0,01$ ). Шлуночкову екстрасистолію, пароксизмальну шлуночкову та надшлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь достовірно частіше виявляли у хворих з важким ступенем НДСТ ( $p < 0,05$ ) та аномальними хордами у шлуночках серця ( $p < 0,01$ ). Отримані результати підтверджують дані літератури про те, що аномальні хорди у порожнинах шлуночків серця, пролапс мітрального клапана можуть бути не лише асимптоматичними знахідками під час проведення ехокардіографічного дослідження, але й чинниками, що провокують виникнення серцевих аритмій [1, 13, 15, 17, 18, 21].

**Лікування ДСТ.** Диспансерне спостереження за пацієнтами з ознаками ДСТ включає комплекс заходів, спрямованих на зміцнення сполучної тканини. До таких заходів належать: адекватний режим праці та відпочинку, лікувальна фізкультура, фізіотерапія, психотерапія, дієтичне харчування та застосування різноманітних біокоректорів (вітамінів, мікро- та макроелементів, аміно-

Ступінь важкості НДСТ залежно від вираженості клінічних маркерів [8]

Показник	Бали
Фізичний розвиток / конституціональний тип	2
1. Індекс Кетле 18,5 – 17	3
Індекс Кетле 17–15	4
Індекс Кетле < 15	2
2. Астенічний тип конституції	
Шкіра, волосся, нігті, вушні раковини, рогівка, м'язи	
1. Шкіра бархатиста, ніжна	2
2. Шкіра тонка	3
3. Шкіра гіпереластична:	
- легкий ступінь	3
- помірний ступінь	4
- виражений ступінь	6
4. Колоїдні рубці:	
- одиничні	2
- множинні	3
5. Гіперпігментація шкіри над остистими відростками хребців	4
6. Атрофічні стрії в нижньогрудному або поперековому відділі хребта	6
7. Симптом «цигаркового паперу»:	
- дрібні ділянки	3
- великі ділянки	6
8. Петехії/екхімози/носові кровотечі	3
9. Голубі склери	2
10. Волосся (тонке/ламке/ділянки алопеції)	2
11. Нігті (м'які/ламкі/розшаровані)	2
12. Вушні раковини (м'які/згортаються у трубочку)	3
13. Міатонічний синдром	3
14. Діастаз прямих м'язів живота	3
15. Грижі/опущення органів/післяопераційні грижі	4
Щелепно-лицева ділянка	
1. Вузкий лицевий скелет	2
2. Звуження щелеп	2
3. Хруст, підвивихи скронево-нижньощелепного суглоба	4
4. Готичне/високе піднебіння	3
5. Великі розміри/аномалії прорізування зубів	3
6. Порушення прикусу	2
7. Гіоплазія/ерозія/клиновидні дефекти емалі	3
8. Парадонтит	3
9. Карієс зубів	2

кислот, антиоксидантів, енергетичних комплексів, глікозоаміногліканів). Пацієнтам з ДСТ призначають лікувальну фізкультуру, спрямовану на зміцнення м'язів спини та живота. Переважній більшості хворих протипоказане витягання хребта. Доцільно займатися плаванням, яке знімає статичне навантаження на хребет. Рекомендують ходьбу на лижах, дозовані фізичні навантаження на тренажерах, дозовану ходьбу, бадмінтон, настільний теніс.

Пацієнтам з дисплазією сполучної тканини протипоказаний професійний спорт і танці.

Важливе значення у програмі по зміцненню сполучної тканини має дієтотерапія. Рекомендують їжу, багату білком, амінокислотами (м'ясо, риба, бобові, соя, горіхи). Кілька разів на тиждень доцільно споживати міцні бульйони, заливне м'ясо та рибу, які містять хондроїтин-сульфати. Показані продукти, що містять аскорбінову

Ступінь важкості НДСТ залежно від вираженості клінічних маркерів [8]

Показник	Бали
Кістково-суглобова система	
1. Доліхостеномелія	4
2. Гіпермобільність суглобів:	
- помірна	3
- виражена	6
3. Арахнодактилія	6
4. Сколіоз	
- 1-го ступеня	3
- 2-го ступеня	4
- 3-го ступеня	6
5. Патологічний кіфоз грудного відділу хребта	4
6. Патологічний лордоз поперекового відділу хребта	2
7. Асиметрія стояння лопаток, «в'яла постава»	2
8. Синдром прямої спини	2
9. Біль в ділянці хребта	4
10. Асиметрія кісток таза	2
11. Воронкоподібна деформація грудної клітки	
- 1-го ступеня	3
- 2-го ступеня	4
- 3-го ступеня	6
12. Кілеподібна деформація грудної клітки	6
13. Плоскостопість: поперечна/поздовжня	3
14. Вальгусна постановка стоп	3
15. Варусна/вальгусна деформація нижніх кінцівок	3
16. Мозолі на тильній поверхні стоп	2
17. Макродактилія першого пальця стопи	2
18. Артралгії/мікротравматичний минучий синовіт	4
19. «Хруст» у суглобах	2
Статева система	
1. Затримка статевого розвитку	2
2. Ювенільні маткові кровотечі	2
3. В'яла калитка	2
4. Пахові/пахово-калиткові грижі	3
5. Варикоцеле	3

кислоту (шипшина, червоний перець, чорна смородина, брюссельська капуста, білі гриби, цитрусові), вітамін Е (обліпиха, шпинат, петрушка, цибуля порей, горобина чорноплідна, персики), які мають антиоксидантні властивості і необхідні для нормального синтезу колагену. Доцільно споживати продукти, збагачені макро- (кальцій, фосфор, магній) та мікроелементами (мідь, цинк, селен, марганець, фтор, ванадій, кремній, бор), які є кофакторами ферментів, активують синтез колагену, нормалізують мінералізацію кісткової системи.

Надзвичайно важливим аспектом реабілітації таких хворих є систематичне курсове вживання біокоректорів, оскільки з їжею не завжди в достатній кількості можна отримати речовини, що необхідні для нормального функціонування сполучної тканини.

Метаболічна корекція стану сполучної тканини повинна проводитися за наступними напрямками: стимуляція колагеноутворення, корекція порушень синтезу та катаболізму глікозаминогліканів, стабілізація мінерального обміну, корекція рівня вільних амінокислот у крові, покращання біоенергетичного стану організму, нормалізація імунологічних порушень, антиоксидантний захист. З цією метою застосовують біокоректори – вітаміни, вітаміноподібні речовини, макро- та мікроелементи, коферменти, амінокислоти, глікозаминоглікани.

**Висновки.** На початку третього тисячоліття у біології та медицині опрацьовується нова сполучнотканинна концепція, в основі якої лежить дослідження дисплазії сполучної тканини. Неприятлива екологічна ситуація, нерациональне харчування з недостатнім надходженням з

їжею вітамінів, макро- та мікроелементів, необхідних для синтезу повноцінної сполучної тканини, шкідливі звички, безконтрольне вживання лікарських засобів медикаментів призвели до збільшення частоти дисплазії сполучної тканини серед населення.

Завданням сімейного лікаря є виявлення ознак дисплазії сполучної тканини, проведення диспансерного нагляду, застосування комплексу заходів, спрямованих на покращання структури та функції сполучної тканини з метою профілактики розвитку хронічних захворювань.

**Дисплазия соединительной ткани: современное состояние проблемы**  
**Е.Ф. Заремба, Е.А. Зимба**

Проведен анализ литературных данных по дисплазии соединительной ткани. Освещены подходы к разработке терминологии, классификации, клинической диагностики и лечения дисплазии соединительной ткани. Описаны результаты собственных исследований 110 больных ревматизмом. Доказано, что дисплазия соединительной ткани является достоверным фактором развития ревматизма. Установлена зависимость между выра-

женностью дисплазии соединительной ткани и тяжестью клинического течения ревматизма. Чем больше выражена дисплазия соединительной ткани, тем выше степень активности ревматического процесса и риск формирования порока сердца.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, клиническая картина, диагностика, лечение, фактор риска, ревматизм.

**Connective tissue dysplasia: current state of the problem**  
**Y.H. Zaremba, O.O. Zimba**

The issue gives the analysis of the literary review of connective tissue dysplasia. The author reveals the main data on modern ways in terminology building, classification, clinical diagnostic and treatment of connective tissue dysplasia. 110 patients with rheumatism were managed. It is proved that connective tissue dysplasia is risk factor of the development rheumatism. The correlation between extensiveness of connective tissue dysplasia and severity of the clinical course of disease was established. The more advanced is connective tissue dysplasia, the higher is the range of rheumatic process activity and the higher risk of the developing heart valve defect.

**Key words:** connective tissue dysplasia, clinical presentation, diagnosis, treatment, risk factor, rheumatism.

**Сведения об авторах**

**Заремба Евгения Хомовна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Зимба Елена Александровна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: olenazimba@ukr.net

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Белозеров Ю.М. Пропалс митрального клапана / Ю.М. Белозеров, И.М. Османов, Ш.М. Магомедова. – М.: Медпрактика, 2009. – 132 с.  
2. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах / А.А. Богомолец. – М., 1928. – С. 228.  
3. Заремба Є.Х. Значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку ревматизму / Є.Х. Заремба, О.О. Зімба // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 73–75.  
4. Заремба Є.Х. Дисплазія сполучної тканини як фактор ризику розвитку вад серця, аритмій у хворих на ревматизм / Є.Х. Заремба, О.О. Зімба // Львівський медичний часопис. – 2009. – № 4, т. XV. – С. 22–26.  
5. Заремба Є.Х. Особливості перебігу гострої ревматичної лихоманки на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Є.Х. Заремба, О.О. Зімба // Львівський медичний часопис. – 2008. – Том 14. – Додаток 1. – С. 71–73.  
6. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной

ткани / Э.В. Земцовский // Медицинский вестник. – 2006. – № 11. – С. 13.  
7. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704 с.  
8. Кадурина Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 15–20.  
9. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти / Г.И. Нечаева, В.П. Конев, И.А. Викторова // Российские медицинские вести. – 2004. – № 3. – С. 25–32.  
10. Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации / разработаны: Э.В. Земцовский, А.И. Мартынов, В.И. Мазуров и др. – М., 2009. – 65 с.  
11. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения больного / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. – Омск : Изд-во «Типография БЛАНКОМ», 2007. – 188 с.  
12. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 312 с.  
13. Тер-Галстян А.А. Аномально расположенная хорда и пролапс митрального клапана у детей и подростков / А.А. Тер-Галстян, А.А. Галстян, Т.Ф. Потапенко // Украинський ревматологічний журнал. – 2001. – № 2. – С. 58–62.  
14. Ягода А.В. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Медицинская иммунология. – 2007. – № 1. – С. 61–68.  
15. Ягода А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. – Ставрополь, 2005. – С. 128.  
16. Ягода А.В. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый

профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 30–33.  
17. Яковлев В.М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В.М. Яковлев, П.С. Карпов, Ю.Б. Белан. – Омск : Изд-во «Агентство курьер», 2001. – 160 с.  
18. Arrhythmias and sudden death in patients with mitral valve prolapse / D. Babuty, L. Fauchier, Ch. Neel, P. Cosnay et al. // Cardiac Electrophysiology Review – 1997. – Vol. 1. – № 1. – P. 264–267.  
19. Beighton P. Hypermobility joints / P. Beighton, R. Grahame, H. Bird. – London; Berlin; New York, 1990. – 182 p.  
20. Grahame R. The need to take a fresh look at criteria for hypermobility / R. Grahame // The Journal of Rheumatology. – 2007. – Vol. 34. – P. 664–665.  
21. Mitral valve prolapse / E. Hayek, C. Gring, B. Griffin et al. // The Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 507–518.