

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-41-47>



Прогностическое значение диспластозависимых фенотипических и висцеральных проявлений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом

Джулай Т. Е., Джулай Г. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Россия

Для цитирования: Джулай Т. Е., Джулай Г. С. Прогностическое значение диспластозависимых фенотипических и висцеральных проявлений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 41–47. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-41-47

Джулай Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Джулай Галина Семеновна, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой факультетской терапии

✉ Для переписки:

Джулай Татьяна Евгеньевна
tdzhulay@mail.ru

Резюме

Цель исследования: выявить и оценить прогностическую роль фенотипических и висцеральных стигм дисплазии соединительной ткани в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР).

Материалы и методы. В аналитическом одномоментном исследовании обследовано 129 (42 мужчины и 87 женщин) пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР (ГЭРБ-ДГЭР), верифицированной наличием рефлюкс-эзофагита и данными рН-метрии пищевода, оценено наличие/отсутствие диспластозависимого фенотипа и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани.

Результаты. Во взрослой популяции больных ГЭРБ-ДГЭР фенотипические и висцеральные проявления дисплазии соединительной ткани встречается в 45,7% случаев. Шанс развития заболевания у лиц с диспластозависимым фенотипом при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы возрастает в 3,7 раза, при сочетании грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и аномалии формы желчного пузыря — в 4,3 раза; при наличии недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетания — в 1,4–1,6 раза.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, дисплазии соединительной ткани, фенотип, висцеральные проявления, предикторы, прогнозирование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ESZJRC



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-41-47>

Predictive value of dysplastic-dependent phenotypic and visceral manifestations in gastroesophageal reflux disease associated with duodenogastroesophageal reflux

T.E. Dzhulay, G.S. Dzhulay

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

For citation: Dzhulay T.E., Dzhulay G.S. Predictive value of dysplastic-dependent phenotypic and visceral manifestations in gastroesophageal reflux disease associated with duodenogastroesophageal reflux. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 41–47. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-41-47

✉ Corresponding author:

Tatyana E. Dzhulay
tdzhulay@mail.ru

Tatyana E. Dzhulay, PhD, Associate professor department of Faculty therapy; ORCID: 0000-0001-7926-6749

Galina S. Dzhulay, MD, PhD, Head of the Department of Faculty Therapy; ORCID: 0000-0002-7687-8157

Summary

Purpose of the study: to identify and evaluate the prognostic role of phenotypic and visceral stigmas of connective tissue dysplasia in the formation of gastroesophageal reflux disease (GERD) associated with duodenogastroesophageal reflux (DHER).

Materials and methods. In an analytical one-stage study 129 (42 men and 87 women) patients with GERD associated with DHER (GERD-DHER), verified by the presence of reflux esophagitis and the data of esophageal pH-metry, were examined to diagnose the presence / absence of a dysplastic-dependent phenotype and visceral signs of connective tissue dysplasia.

Results. In the adult population of GERD-DHER patients, phenotypic and visceral manifestations of connective tissue dysplasia occur in 45,7% of cases. The chance of developing the disease in persons with a dysplastic-dependent phenotype in the presence of a hiatal hernia increases by 3,7 times, with a combination of a hiatal hernia and anomalies in the shape of the gallbladder — 4,3 times; in the presence of cardia insufficiency, anomalies in the shape of the gallbladder and their combination — by 1,4–1,6 times.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, duodenogastroesophageal reflux, connective tissue dysplasia, phenotype, visceral manifestations, predictors, prognostication

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В последние десятилетия тема соединительнотканых дисплазий (ДСТ) стала актуальной среди врачей разных специальностей, приобретая междисциплинарный характер.

ДСТ представляют группу наследуемых или врожденных нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [1–3]. В основе их развития лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах [4–5]. Причинами подобных диспластических изменений могут быть неблагоприятные факторы экологии, стрессовые события, дефекты питания, влиявшие на организм в процессе онтогенеза и вызвавшие нарушение процесса развития соединительной ткани [2, 4].

Интерес к проблеме ДСТ обусловлен осознанием роли диспластозависимого фенотипа в формировании патологии опорно-двигательного аппарата, зубочелюстной системы, глаз. В меньшей степени ДСТ, как структурная основа патологических состояний, изучены при формировании и течении заболеваний внутренних органов. Наибольшая определенность достигнута в оценке структурных характеристик сердечно-сосудистой, бронхо-легочной и моче-выделительной систем [5–6]. В этом смысле патологические состояния органов пищеварения, в основе которых лежат диспластозависимые особенности, вниманием исследований пока обделены и изучаются преимущественно в детской популяции [7–9]. У взрослых пациентов роль висцеральных дисплазий в патогенезе болезней пищеварения четко не определена, в том числе, не уточнена роль ДСТ-статуса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее клиническом варианте, ассоциированным с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР).

Кроме того, у взрослых также недостаточно изучен вопрос о патоморфозе ДСТ в течение жизни человека. С учетом многообразия существующих фенотипических и висцеральных вариантов ДСТ для диагностического суждения об их наличии у взрослых людей должны быть выбраны те, которые, во-первых, бесспорны с точки зрения их связи со слабостью соединительнотканых структур органов, во-вторых, не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику.

Рабочей гипотезой исследования была идея о том, что ДСТ, легко диагностируемые по фенотипическим особенностям организма еще в детском возрасте, создают преморбидный фон формирования ГЭРБ во взрослой популяции. Основой для подобного умозаключения явились наблюдения педиатров за детьми разного возраста с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов пищеварительного

тракта с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод при наличии у них таких диспластозависимых структурных особенностей зоны пищеводно-желудочного перехода, как врожденный короткий пищевод, ГПОД и недостаточность кардии [8].

В этом случае изучение признаков ДСТ в качестве структурных предикторов развития патологии ЖКТ позволяет спрогнозировать течение и исход болезней, но самое главное, что выявленные в детском возрасте диспластозависимые проявления могут быть основой профилактики заболеваний органов пищеварения путем выработки оптимальных пищевых режимом, физических нагрузок и принципов профессиональной ориентации для молодых пациентов.

Цель исследования: выявить и оценить прогностическую роль фенотипических и висцеральных стигм дисплазии соединительной ткани в формировании ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.

Материалы и методы

В аналитическом (обсервационном) одномоментном исследовании, одобренном Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, обследовано 129 (42 мужчины и 87 женщин) пациентов с ГЭРБ–ДГЭР в возрасте от 18 до 76 лет, подавляющее большинство из них (86,8%) составляли лица 20–59 лет. Их отбору в клиническую когорту предшествовало выявление у пациентов с ГЭРБ–ДГЭР, клинических проявлений рефлюксного синдрома, эндоскопической картины рефлюкс-эзофагита I–II степени, рефлюкса желчи и значений pH в дистальном отделе пищевода от 8,0 ед. Всем пациентам при осмотре и физикальном исследовании проведено изучение наличия фенотипических и висцеральных стигм ДСТ. При инструментальном исследовании структурных особенностей внутренних органов (видеоэзофагогастродуоденоскопия, видеоколоноскопия, ультразвуковое/компьютерно-томографическое/магнитно-резонансное сканирование органов брюшной полости и/или грудной клетки и малого таза) оценивалось наличие либо отсутствие висцеральных проявлений ДСТ.

Для суждения об их наличии и количественной оценки был разработан диагностической скрининг-набор фенотипических и висцеральных признаков ДСТ у взрослых лиц, которые сохраняются с возрастом, легко диагностируются при врачебном осмотре и рутинных инструментальных исследованиях [10]. Для расчета использовалась модифицированная для взрослых лиц таблица Т. И. Кадуриной и Л. Н. Абакумовой, в которой каждый из признаков ДСТ в зависимости от его специфичности оценен в баллах (от 1 до 6) [11]. Наибольшая степень выраженности признавалась за висцеральными признаками. В соответствии с рекомендациями В. А. Таболина и Н. П. Шабалова, диагностически значимая комбинация фенотипических признаков ДСТ не должна быть меньше 6 [12].

Для количественной характеристики диспластозависимых изменений фенотипа и внутренних органов пациента рассчитывались: среднее число признаков ДСТ на одного пациента (ЧП); суммарный индекс (СИ) ДСТ как сумма набранных баллов в связи с обнаружением фенотипических и висцеральных стигм; индекс фенотипических изменений (ИФИ) как сумма набранных баллов в связи с обнаружением фенотипических стигм; индекс висцеральных изменений (ИВИ) как сумма набранных баллов в связи с обнаружением висцеральных стигм ДСТ.

В основу разделения больных на исследовательские группы с наличием либо отсутствием диспластозависимого фенотипа больного положено диагностически значимое число стигм ДСТ (свыше 6). Первую группу составили 70 больных ГЭРБ–ДГЭР, у которых изучение фенотипических характеристик исключало наличие ДСТ. Во вторую группу вошли 59 человек с признаками недифференцированной ДСТ – так называемый «неклассифицируемый фенотип» [11]. Соответственно, частота обнаружения в их числе лиц с неклассифицируемым фенотипом ДСТ составила 45,7% (59 из 129 случаев).

Статистическая обработка проводилась методами описательной и аналитической статистики с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.1). Характер нормальности распределения количественных признаков анализировали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий количественных параметров с нормальным распределением между независимыми группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа, t-критерия Стьюдента. Сравнение показателей двух независимых групп данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты

Данные, представленные в *таблице 1*, свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между группами больных ГЭРБ–ДГЭР как по числу выявленных фенотипических стигм ДСТ, так и по всей совокупности расчетных параметров ($P < 0,001$).

Среди больных ГЭРБ, вошедших в I группу, преобладали женщины (43 человека – 61,4%), у которых отдельные (несистемные) стигмы ДСТ встречались чаще, чем у мужчин ($P = 0,045$), и, в первую очередь, те фенотипические признаки, которые определяли большее значение как ИФИ ($P = 0,048$), так и суммарного индекса ($P = 0,064$).

Интерпретация величины СИ и его составляющих в I группе больных проводилась с учетом того, что первая степень ДСТ как вариант нормального фенотипа встречается в популяции в 20–45% случаев в разные возрастные периоды [11]. При этом у детей СИ, рассчитанный только с учетом фенотипических признаков, как правило, не превышает 12 баллов. Значения СИ у взрослых мужчин и женщин с ГЭРБ I группы близки к этому уровню при том, что при осмотре врача фиксируются только те стигмы ДСТ, которые, сохраняясь у взрослых, не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику.

В II группе больных ГЭРБ–ДГЭР, где также преобладали женщины (44 человека – 74,6%), ни по одному из рассчитанных индексов, характеризующих выраженность ДСТ, значимых различий с показателями у мужчин не отмечено ($P > 0,05$). При этом независимо от пола больных с ГЭРБ средняя величина СИ, превышающая 28 баллов, соответствует уровню умеренной (21–40 баллов) выраженности ДСТ.

Как и в I группе больных, основной «вклад» в формирование величины СИ привнесли висцеральные проявления ДСТ, связь которых со слабостью соединительнотканых структур органов бесспорна, подтверждается и документируется инструментальными исследованиями внутренних органов, и, соответственно, имеет более высокое ранговое значение.

При анализе частоты фенотипических признаков ДСТ у больных ГЭРБ–ДГЭР отмечено преобладание кожно-мышечных стигм (47,9%); костно-суставные стигмы ДСТ имели место в 27,5% случаев. Реже регистрировались краниальные стигмы (18,5%) в виде патологических состояний органа зрения и зубочелюстной системы; редко встречающиеся признаки составили 6,1% случаев (*таблица 2*).

При осмотре в первую очередь диагностируются «заметные» фенотипические признаки: плоскостопие (9,7%), нарушения осанки в связи с деформациями позвоночника (9,1%); дряблая кожа (8,6%) с множественными пигментными пятнами (8,8%), гемангиомами, ангиоэктазиями (7,7%) и стриями (6,3%); варикозное расширение вен нижних конечностей (5,9%); грыжи передней брюшной стенки и паховой зоны (6,3%); включая прооперированные; келоидный тип послеоперационных рубцов (4,3%).

Высока частота выявления таких изменений органа зрения как миопия и астигматизм (12,0%), причем речь идет о регистрации случаев миопии не

ниже II степени, которая развивалась еще в детском и подростковом возрасте.

В числе не подлежащих систематизации оказались единичные зарегистрированные фенотипические стигмы, среди которых доминируют костно-суставные (грыжи Шморля, аномалии Киммерли, строения шейного отдела позвоночника, осанки, гипермобильность суставов легкой степени, дисплазия тазобедренного сустава в анамнезе).

Частота обнаружения висцеральных проявлений ДСТ у больных группы II представлена в *таблице 3*. Она выражена в абсолютных значениях, поскольку на момент начала исследования полный скрининг-набор, уточняющий наличие висцеральных стигм с применением инструментальных методов диагностики, был проведен не всей когорте больных, в том числе и из-за отсутствия клинических показаний. Данные о структурно-функциональных характеристиках внутренних органов уточнялись по сведениям, имеющимся в амбулаторных картах больных.

Наиболее часто, как и следовало ожидать в клинической когорте больных ГЭРБ, обнаружены такие висцеральные стигмы ДСТ, с которыми связано формирование рефлюксов в пищевод: недостаточность кардии отмечена в 34 случаях (57,6%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – в 32 (54,2%). Аномалии строения желчного пузыря, наличие которых способствует развитию ДГЭР, имели место у 23 больных ГЭРБ (39,0% случаев). Несколько реже (21 случай – 35,6%) зарегистрированы явления висцероптоза, чаще всего (14 случаев из них – 66,7%) в форме одно- или двустороннего нефроптоза, последний отмечен у всех больных астенического телосложения с пониженной массой тела из II группы больных (8 человек). Долихосигма и мегаколон, обнаруженные у 15 больных II группы (25,4%), сопровождался запорами, имеющими установленное этиологическое значение для развития ГЭРБ.

Для планирования системы профилактических мероприятий, направленных на предотвращение негативной преморбидной роли ДСТ в развитии заболеваний, и ГЭРБ–ДГЭР в том числе, необходимо прогнозирование рисков развития этиологически значимых диспластозависимых признаков. К их числу у больных ГЭРБ–ДГЭР могут быть в первую очередь отнесены ГПОД, недостаточность кардии и аномалии формы желчного пузыря.

Для расчета прогностической значимости наличия у больных ГЭРБ–ДГЭР этих диспластозависимых признаков и их сочетаний как предположительных факторов риска с учетом дизайна проведенного исследования (аналитическое одномоментное исследование) использованы четырехпольные таблицы сопряженности (*таблица 4*).

Анализ расчетных показателей свидетельствует о наибольшей прогностической значимости ГПОД и их сочетания с аномалиями формы желчного пузыря в качестве предикторов развития ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом. Так, отношение шансов свидетельствует, что возможность развития заболевания при наличии ГПОД в этом

Индексы ДСТ, Баллы	Группы больных ГЭРБ–ДГЭР						Р
	Группа I (n=70)			Группа II (n=59)			
	Мужчины (n=27)	Женщины (n=43)	P ₁	Мужчины (n=15)	Женщины (n=44)	P ₂	
ЧП	3,25±1,32	3,93±1,35	0,045	7,66±0,62	7,38±0,65	0,152	<0,001
СИ	12,26±4,79	14,58±5,15	0,064	28,00±0,79	28,36±3,72	0,735	
ИФИ	4,92±2,78	6,48±3,36	0,048	12,80±2,88	12,70±3,76	0,929	
ИВИ	7,29±3,76	8,09±3,63	0,386	15,00±2,53	15,65±4,39	0,585	

Таблица 1
Количественные показатели фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ у пациентов с ГЭРБ–ДГЭР ($X \pm s_x$)

Примечание:
Р – статистическая значимость различий индексов больных I и II групп; P₁ – мужчин и женщин I группы; P₂ – мужчин и женщин II группы (критерий Манна-Уитни); n – численность групп.

Фенотипические признаки ДСТ	Частота	
	абс.	%
Плоскостопие	43	9,7
Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей	15	3,4
Hallux valgus	9	2,0
варикозное расширение вен нижних конечностей	26	5,9
миопия, астигматизм	53	12,0
Деформации грудной клетки	14	3,2
Деформации позвоночника (кифоз, сколиоз, гиперлордоз)	41	9,2
Множественные пигментные пятна	39	8,8
Стрии	28	6,3
Дряблая, легко растяжимая кожа вне связи с изменениями массы тела	38	8,6
Келоидные послеоперационные/посттравматические рубцы	19	4,3
Кожные гемангиомы и ангиоэктазии	34	7,7
Грыжи паховые, передней брюшной стенки, включая послеоперационные; диафрагмы мышц передней брюшной стенки	28	6,3
Патологические состояния прикуса	29	6,5
Иные редко встречающиеся	27	6,1
Патологические состояния прикуса	29	6,5
Иные редко встречающиеся	27	6,1

Таблица 2
Частота выявления фенотипических признаков ДСТ в II группе больных ГЭРБ–ДГЭР

Висцеральные признаки ДСТ	Частота, абс.
Висцероптоз (нефроптоз, гастроптоз, гепатоптоз, пупок, нависающий козырьком)	21
«Географический» язык	9
Скользкие и фиксированные ГПОД	32
Недостаточность (халазия) кардии	34
Дивертикулы пищеварительной трубки (пищевода, двенадцатиперстной кишки, Меккелевский, толстой кишки)	12
Долихосигма	11
Мегаколон	4
Кисты (поликистоз) паренхиматозных органов	14
Гемангиомы печени	8
Аномалии строения желчного пузыря	23
Аномалии строения мочевыводящей системы	7
Пролапсы клапанов сердца (митрального, трехстворчатого)	15
Малые аномалии строения сердца	9
Аномалии хода и строения сосудов	4

Таблица 3
Частота выявления висцеральных признаков ДСТ во II группе больных ГЭРБ–ДГЭР

Возможные предикторы ГЭРБ–ДГЭР	Статистические показатели					
	Шанс в группе I	Шанс в группе II	Отношение шансов	Стандартная ошибка отношения шансов	Нижняя граница ДИ (95%)	Верхняя граница ДИ (95%)
ГПОД	0,509	1,882	3,695	0,382	1,747	7,813
Недостаточность кардии (НК)	0,676	1,030	1,525	0,356	0,759	3,064
Аномалия желчного пузыря (АЖП)	0,750	1,045	1,394	0,371	0,674	2,884
ГПОД + АЖП	0,613	2,625	4,283	0,464	1,726	10,629
НК + АЖП	0,787	1,222	1,553	0,489	0,596	4,051

Таблица 4
Статистические показатели, характеризующие шансы висцеральных диспластозависимых признаков служить предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР

случаев в 3,7 раза выше, чем у лиц без признаков ДСТ, а при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря – в 4,3 раза.

Наличие недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетания не

сопровождается значимым увеличением шансов у лиц с диспластозависимым фенотипом сформировать ГЭРБ–ДГЭР сравнительно с лицами без системных признаков ДСТ, при этом отношение шансов варьирует в границах 1,4–1,6.

Обсуждение

Полученные данные проясняют, какие из функционально значимых стигм ДСТ сохраняются во взрослом состоянии и играют преморбидную роль в формировании патологических рефлюксов и ГЭРБ. Это важно с позиций принципов профилактической гастроэнтерологии: прогнозирование болезней пищеварительного тракта у детей и подростков с диспластозависимыми преморбидными проявлениями позволит заблаговременно разработать систему превентивных мер, в том числе предполагающих планирование спортивных и бытовых нагрузок, пищевых привычек и предпочтений, сохраняющих «идеальную» массу тела и др.

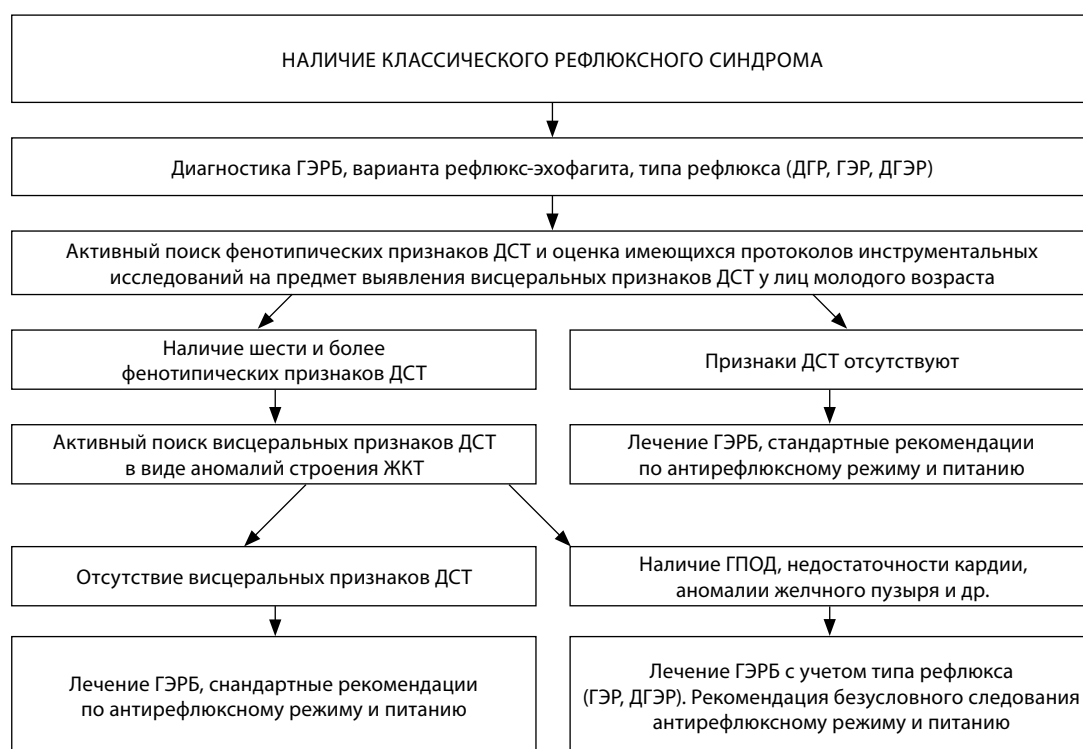
При прогнозировании развития у пациента ГЭРБ–ДГЭР в качестве преморбидного фактора ГЭРБ–ДГЭР

наибольшее значение имеет такой висцеральный признак ДСТ как ГПОД, причем при его комбинации с аномалиями формы желчного пузыря прогностическое значение возрастает.

При высокой частоте фенотипических проявлений ДСТ диагностический алгоритм действий врача должен включать активный поиск висцеральных признаков ДСТ с инструментальной визуализацией органов пищеварения, обнаружение которых на этапе предболезни дает основания прогнозировать развитие ГЭРБ–ДГЭР и рекомендовать профилактические поведенческие антирефлюксные мероприятия – в первую очередь лицам молодого возраста (рисунок 1).

Рисунок 1.

Алгоритм диагностических действий врача у пациентов с рефлюксным синдромом



Заключение

Во взрослой популяции больных ГЭРБ–ДГЭР протекает на фоне высокой частоты фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ, коморбидно с патологическими состояниями и заболеваниями билиарного тракта, способствующими формированию ДГР и ДГЭР. Предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР выступают висцеральные проявления ДСТ (ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических проявлений ДСТ, выявление которых у людей молодого возраста дает

основания прогнозировать развитие заболевания и заблаговременно рекомендовать профилактические поведенческие антирефлюксные мероприятия. Шанс развития заболевания у лиц с диспластозависимым фенотипом при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы возрастает в 3,7 раза, при сочетании грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и аномалии формы желчного пузыря – в 4,3 раза; при наличии недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетания – в 1,4–1,6 раза.

Литература | References

1. Zemtovskiy E.V., Timofeyev Ye.V., Votrikh Ye.V., et al. Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. *Diagnostic algorithms. Medicine: theory and practice*. 2017; 2 (2): 3–8. (in Russ.)
Земцовский Э. В., Тимофеев Е. В., Вотрих Е. В., Малев Э. Г., Реева С. В., Лунева Е. Б., Парфенова Н. Н. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 3–8.
2. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018; 13 (1.2): 137–210. (in Russ.) doi:10.14300/mnnc.2018.13037
Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (1,2): 137–210.
3. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2000; 14: 345–361. doi: 10.1053/berh.1999.0069
4. Loeys B. L., Matthys D. M., De Paepe A. M. Genetic Fibrillinopathies: new insights in molecular diagnosis and clinical management. *Acta Clinica Belgica*. 2002; 58 (1): 233–341. doi: 10.1179/acb.2003.58.1.001
5. Yakovlev V. M., Nechaeva G. I., Martynov A. I., Viktorova I. A. Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: A guide for physicians. Moscow. KST Interforum Publ., 2016. 520 P. (in Russ.)
Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Мартынов А. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: Руководство для врачей. Москва: КСТ Интерфорум. 2016; 520.
6. Nechaeva G. I., Martynov A. I. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow. Medical Information Agency LLC. 2017. 400 P. (in Russ.)
Нечаева Г. И., Мартынов А. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечнососудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2017; 400.
7. Pochivalov A. V., Panina O. A., Budanova M. V. Features of connective tissue dysplasia in children. *Children's medicine of the Northwest*. 2020; 8 (1): 276–277. (in Russ.)
Почивалов А. В., Панина О. А., Буданова М. В. Особенности дисплазий соединительной ткани у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8 (1): 276–277.
8. Ivanova I. I., Gnusaev S. F. Clinical and functional peculiarities of digestive tract diseases in children and adolescents with various dysplastic phenotypes. *Pediatrics named after G. N. Speransky*. 2018; 97 (6): 25–30. (in Russ.) doi: 10.24110/0031–403X-2018–97–6–25–30
Иванова И. И., Гнусаев С. Ф. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей и подростков с различными диспластическими фенотипами. Педиатрия. 2018; 97 (6): 25–30.
9. Dzhulay G. S., Sekareva E. V., Dzhulay T. E. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue dysplasia in aspect of premorbid and comorbid disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014; 102 (2): 16–20. (in Russ.)
Джулай Г. С., Секарева Е. В., Джулай Т. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и соединительнотканые дисплазии в аспекте преморбидности и коморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 102 (2): 16–20.
10. Dzhulay T. E. Diagnostic screening of dysplastic-dependent manifestations in patients with gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; 126 (2): 118–118b. (in Russ.)
Джулай Т. Е. Диагностический скрининг диспластозависимых проявлений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 126 (2): 118–118b.
11. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Connective tissue dysplasia: a guide for physicians. St. Petersburg. Elby Publ., 2009. 704 P. (in Russ.)
Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Элби, 2009; 704.
12. Tabolin V. A., Shabalov N. P. A neonatologist's guide. Leningrad. Medicine Publ., 1984; 320. (in Russ.)
Таболлин В. А., Шабалов Н. П. Справочник неонатолога. Ленинград: Медицина, 1984; 320.