

В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов,
Н. П. Шабалов

Наследственные заболевания
соединительной ткани
как конституциональная причина
полиорганных нарушений у детей



Санкт-Петербург
СпецЛит

**В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов,
Н. П. Шабалов**

**Наследственные заболевания
соединительной ткани
как конституциональная причина
полиорганных нарушений у детей**

Санкт-Петербург
СпецЛит
2015

Авторы:

Арсентьев Вадим Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

Баранов Владислав Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных заболеваний НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, профессор кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

Шабалов Николай Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии правительства РФ, заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Рецензенты:

Э. В. Земцовский — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическими больными Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета;

Л. В. Эрман — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии им. А. Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П.

А85 Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. — 231 с. — ISBN 978-5-299-00617-9

Монография посвящена актуальной проблеме педиатрии и написана коллективом специалистов кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в сотрудничестве с учеными-генетиками.

В книге сжато изложены литературные сведения и данные многолетних исследований, посвященных клинической картине, диагностике и лечению наследственных заболеваний соединительной ткани и сопряженных с ними полиорганных нарушений у детей. Отдельная глава отведена генетическим аспектам диагностики дисплазий соединительной ткани.

Монография предназначена для практических педиатров, генетиков, врачей общей практики.

УДК 616.7/616-053.1

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Предисловие	8
Введение	11
Глава 1. Классификация моногенных наследственных нарушений соединительной ткани	17
1.1. Классификация наследственных нарушений соединительной ткани. Роль генетических факторов в патогенезе	17
1.2. Синдром Марфана	18
1.3. Синдром Элерса — Данло	21
1.4. Несовершенный остеогенез	26
1.5. Другие моногенные наследственные нарушения соединительной ткани (в соавторстве с Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой)	29
1.5.1. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся марфаноподобным фенотипом	31
1.5.2. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся остеохондродисплазиями, дизостозами, синостозами и гиперостозами	31
1.5.3. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся повышенной ломкостью костей, нарушением их минеральной плотности, остеоллизом	48
Глава 2. Дисплазии соединительной ткани мультифакторной этиологии	54
2.1. Роль средовых факторов в патогенезе дисплазий соединительной ткани	54
2.2. Результаты изучения фенотипических и анамnestических признаков дисплазий соединительной ткани	56
2.2.1. Принципы клинической диагностики	56
2.2.2. Таблица диагностических признаков дисплазий соединительной ткани	61
2.2.3. Результаты изучения анамнеза	72
2.2.4. Показатели физического развития в исследуемых группах	74
2.2.5. Результаты определения числа баллов в группе здоровых подростков	75
2.3. Нарушения сердечно-сосудистой системы при дисплазиях соединительной ткани (в соавторстве с Ю. В. Середой)	75
2.3.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений сердечно-сосудистой системы	75
2.3.2. Собственные результаты обследования сердечно-сосудистой системы	86
2.3.2.1. Результаты электрокардиографического исследования	86

2.3.2.2. Результаты эхокардиографического исследования	87
2.3.2.3. Результаты кардиоинтервалографического исследования	88
2.4. Нарушения системы органов дыхания при дисплазиях соединительной ткани	89
2.4.1. Дисплазии соединительной ткани и патология легких	89
2.4.2. Собственные результаты обследования системы органов дыхания	90
2.5. Дисплазии соединительной ткани и патология органов пищеварения (в соавторстве с Ю. И. Староверовым, А. Г. Можейко)	91
2.5.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов пищеварения	91
2.5.2. Собственные результаты обследования органов желудочно-кишечного тракта	93
2.5.2.1. Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости	93
2.5.2.2. Результаты фиброгастродуоденоскопии	94
2.5.2.3. Результаты суточного мониторирования внутрижелудочной рН	95
2.6. Дисплазии соединительной ткани и патология органов мочевыводящей системы	96
2.6.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов мочевыводящей системы	96
2.6.2. Собственные результаты обследования органов мочевыделительной системы	97
2.7. Дисплазии соединительной ткани и патология органов опоры и движения	98
2.7.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов опоры и движения	98
2.7.2. Собственные результаты обследования системы органов опоры и движения	108
2.7.2.1. Оценка взаимосвязей дисплазий соединительной ткани с особенностями строения шейного отдела позвоночника	108
2.7.2.2. Результаты изучения минеральной плотности костной ткани у детей с дисплазиями соединительной ткани	111
2.8. Дисплазии соединительной ткани и особенности нервной системы (в соавторстве с С. Б. Калядиным, А. В. Миролюбовым, Е. А. Волошиной)	116
2.8.1. Особенности нервной системы и роль дисплазий соединительной ткани в их формировании	116
2.8.2. Собственные результаты обследования нервной системы	119

2.8.2.1. Результаты неврологического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани	119
2.8.2.2. Результаты ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов головы	119
2.8.2.3. Результаты нейросонографического исследования	122
2.8.2.4. Результаты электроэнцефалографического исследования	122
2.9. Дисплазии соединительной ткани и нарушения систем крови и иммунитета (в соавторстве с <u>А. В. Суворовой</u> , К. И. Пшеничной)	124
2.9.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений систем крови и иммунитета	124
2.9.2. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе метаболизма и гемостаза	133
2.9.3. Нарушения иммунологической компетентности при дисплазиях соединительной ткани	134
2.10. Генетические аспекты диагностики дисплазий соединительной ткани и их проявлений (в соавторстве с М. В. Асеевым)	137
2.10.1. Генетическая диагностика дисплазий соединительной ткани и остеопении	137
2.10.2. Собственные результаты молекулярно-генетического обследования	143
2.10.2.1. Результаты определения полиморфизмов генов COL1A1 и VDR	144
2.10.2.2. Оценка взаимосвязи полиморфизмов генов COL1A1 и VDR и снижения минеральной плотности костной ткани	145
2.10.2.3. Результаты определения полиморфизмов генов COL1A1 и VDR в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом	152
2.10.2.4. Анализ генов системы детоксикации ксенобиотиков и металлопротеиназ	155
2.11. Лечение и катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани	159
2.11.1. Лечение детей с дисплазиями соединительной ткани	159
2.11.2. Медикаментозная терапия	163
2.11.3. Катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани	172
Глава 3. Перспективы молекулярно-генетической диагностики наследственных нарушений соединительной ткани	176
Заключение	188
Литература	194

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АПМ	— аномалия папиллярных мышц
АФТ	— агрегационная функция тромбоцитов
БА	— бронхиальная астма
ВД	— вегетативная дисфункция
ВР	— водитель ритма
ВСА	— внутренняя сонная артерия
ГАГ	— гликозаминогликаны
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГМД	— геморрагические мезенхимальные дисплазии
ГМС	— гипермобильность суставов (симптом)
ГП	— генетический полиморфизм
ГЭР	— гастроэзофагеальный рефлюкс
ДБТ	— дискинезия билиарного тракта
ДГР	— дуодено-гастральный рефлюкс
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ	— дисплазия соединительной ткани
ДСТС	— дисплазия соединительной ткани сердца
ДТ	— длина тела
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЖП	— желчный пузырь
КИГ	— кардиоинтервалография
ЛЖ	— левый желудочек сердца
ЛС	— легочный ствол
МАС	— малые аномалии сердца
МК	— митральный клапан сердца
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
МТ	— масса тела
МФЗ	— мультифакторные заболевания
НДСТ	— недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НЗСТ	— наследственные заболевания соединительной ткани
ННСТ	— наследственные нарушения соединительной ткани
НО	— несовершенный остеогенез
НСГ	— нейросонография
НТП	— наследственная тромбоцитопатия
НЦД	— нейроциркуляторная дисфункция
О	— остеопороз

ОП	— остеопения
ОСА	— общая сонная артерия
ПА	— позвоночная артерия
ПЖ	— правый желудочек сердца
ПИ ВСА	— патологическая извитость внутренней сонной артерии
ПМК	— пролапс митрального клапана
ПППМ	— персонализированная предиктивная превентивная медицина
ПТК	— пролапс трикуспидального клапана
ПТО	— пролапс тазовых органов
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
СГС	— синдром гипермобильности суставов
СМ	— синдром Марфана
СРРЖ	— синдром ранней реполяризации желудочков
ССС	— сердечно-сосудистая система
СТ	— соединительная ткань
СЭД	— синдром Элерса — Данло
ТК	— трикуспидальный (трехстворчатый) клапан
УЗДГ	— ультразвуковая доплерография
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФВ	— фактор Виллебранда
ФВД	— функция внешнего дыхания
ФГДС	— фиброгастроуденоскопия
ЦНС	— центральная нервная система
ЧЛС	— чашечно-лоханочная система
ШОП	— шейный отдел позвоночника
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭКГ	— электрокардиография
ЭКХ	— эктопически крепящиеся хорды
ЭОС	— электрическая ось сердца
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭЭГ	— электроэнцефалография
BMD	— boneminerall density (минеральная плотность кости)
DEXA	— Dual-emission X-ray absorptiometry (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеоденситометрия)
MASS-синдром	— Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin (митральный клапан, аорта, скелет, кожа; МАСС)
OMIM	— Online Mendelian Inheritance in Man database (URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
STD	— среднееквадратичное отклонение

Предисловие

*Смысл медицины очень прост.
Вот общая ее идея:
Все в мире изугив до звезд,
Все за борт выбросьте позднее.*

И. Гёте «Фауст» (перевод Б. Л. Пастернака)

Как со сказанным не согласиться! Действительно, по мере развития науки и улучшения методов обследования человека, совершенствования методов визуализации внутренних органов, регистрации тех или иных параметров жизнедеятельности, обмена веществ, иммунологической реактивности; развития инфектологии, цитогенетики, молекулярной генетики и других наук прежние гипотезы и трактовки болезней становятся, по крайней мере, устаревшими. И правда, по аналогии с объяснением термина «атом» (*atomos* — «неделимый») в понимании Левкиппа и Демокрита в V—IV вв. до н. э. и современными знаниями физики об атоме рассуждения медиков древности о роли «белой и черной желчи» и т. п. становятся нелепыми. Однако неуважение к прошлому — плевок и в настоящее, и в будущее¹, утверждающий идею независимого от прошлого, лишь современного постижения истины, что является иллюзией, ошибкой. Ведь до сих пор медики по окончании вуза принимают присягу как вариант клятвы Гиппократова. Зачастую «карлик, вставший на плечи великана, видит дальше великана, но... в нем нет биения гигантского сердца». Выдающийся отечественный биолог А. А. Любищев говаривал, что прошлое науки не кладбище гипотез, а скорее собрание недостроенных архитектурных ансамблей, прерванных или по дерзости замысла, или по недостатку средств.

Эти мысли невольно приходят в голову, когда мы пытаемся понять особенности морфологической индивидуальности, а также реактивности человека, определяющие, почему одни и те же болезни протекают у разных людей по-разному. Стандартный ответ — неповторимость индивидуальной генетики человека. И с этим невозможно не согласиться. Однако между композитором, написавшим гениальное сочинение, и слушателями стоят исполнители и дирижер, которые в зависимости от разной степени духовной и музыкальной культуры доносят или не доносят замысел автора.

Более 80 лет назад академиком Александром Александровичем Богомольцем [57] была сформулирована концепция соединитель-

¹ Плевать — «дурная привычка... ставить ни во что, небрежь чем, презирать кого» согласно «Толковому словарю живого великорусского языка» В. И. Даля.

ной ткани (СТ) как «физиологической системы». Он всесторонне рассмотрел связь СТ с реактивностью, конституцией, воспалением, иммунитетом, эндокринопатиями, регенерацией, раком и старением и пришел к выводу, что именно функциональное состояние СТ определяет индивидуальность, состояние здоровья или болезнь человека, назвав СТ «*корнем человека... конституциональной базой организма*». Еще ряд важных мыслей был высказан А. А. Богомольцем в начале XX в. и касался «колоссального влияния нарушений правильного химизма СТ на общее состояние организма». Эти мысли — о биохимической индивидуальности, о желательности знания «индивидуальной формулы обмена веществ» [57] — нашли сегодня отражение в положениях современной генетики о генных сетях и полиморфизме генов, определяющих биохимический профиль каждого человека. А. А. Богомолец понимал важность целостного подхода к пониманию больного и роли в этом СТ. «Мы стоим на правильном пути в стремлении синтетической трактовки индивидуальных особенностей человеческого организма», — писал он. Утратил ли свое значение этот методологический принцип целостности сегодня? На наш взгляд, нет.

В актовой речи академика АМН СССР М. С. Маслова, произнесенной 25 декабря 1960 г. в Военно-медицинской академии, сказано: «И как нет на свете двух людей, абсолютно друг на друга похожих по морфологическим свойствам, так же нет на свете двух индивидов, у которых абсолютно все показатели (особенно функциональные и биохимические) были бы идентичны... В сущности говоря, каждый нормальный индивид представляет в отношении определенных показателей то или иное отклонение от средней нормы». Михаил Степанович, так же как А. А. Богомолец, связывал это с индивидуальными особенностями СТ.

СТ одновременно выполняет 5 функций: биомеханическую, трофическую, барьерную, пластическую и морфогенетическую. Поэтому понятно, что на протяжении XX в. были предприняты неоднократные попытки связать особенности конституции и реактивности человека с морфологическими его особенностями. Наиболее типичной является работа Дж. Тэннера «Связь телосложения с физиологическими функциями, болезнями и поведением» в обстоятельной книге «Биология человека» [242]. В то же время Александр Федорович Тур в работе, опубликованной в сборнике «Вопросы генетической рефлексологии и педологии младенчества» [66], писал: «Вполне оценивая громадное значение и большой интерес изучения форм детского тела, было бы ошибочно строить классификации типов детей на основании лишь антропометрических данных. Всякая классификация, базирующаяся лишь на учитывании какого-либо одного момента,

будь то морфологические или лишь одни биохимические, или биофизические особенности ребенка, обречена на односторонность, не будет иметь практического значения и, следовательно, окажется нежизненной. Только всестороннее познание ребенка, начиная от его внешней формы и кончая глубочайшими химическими процессами, имеющими место в его организме и тканях, дает возможность правильно оценивать функциональную способность отдельных органов и всего организма в целом».

Во второй половине XX в. сформировалось учение о болезнях СТ как наследственных, так и иммунопатологических (их поначалу назвали коллагенозами). Развитие науки привело к появлению новых методов визуализации внутренних органов человека (прежде всего, совершенно безопасных ультразвуковых), и во второй половине XX в. стала еще более очевидной бесконечная анатомическая индивидуальность человека, касающаяся самых разных органов. Если в классической книге «Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии» [93] Сергей Николаевич Давиденков сформулировал представление о малых аномалиях развития и наличие 5 аномалий длительно считали эквивалентом врожденного порока развития вследствие эмбриофетопатии, то при ультразвуковом выявлении особенностей со стороны разных органов на пороге веков их стали расценивать как признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Настоящая монография содержит результаты исследований в последние полтора десятилетия сотрудников старейшей в России и в Европе кафедры детских болезней им. М. С. Маслова Российской военно-медицинской академии им. С. М. Кирова по проблемам дисплазии соединительной ткани.

Учитывая то, что СТ является «конституциональной базой организма» [57], используя терминологию М. С. Маслова [174], ДСТ, по нашему мнению, является «аномалией или особенностью конституции». Существует справедливое мнение, высказанное доцентом кафедры Юрием Степановичем Сергеевым [210] о целесообразности констатации в диагнозе, помимо основного и сопутствующего заболеваний, в отдельной рубрике «Конституциональные особенности, не трактуемые как патологические признаки».

Любые суждения о книге, в том числе и критические, будут восприняты авторами лишь с благодарностью.

Введение

Составляя около 50 % массы тела, соединительная ткань образует опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожу); формирует с кровью и лимфой внутреннюю среду организма; участвует в регуляции метаболических и трофических процессов.

Клеточные элементы соединительной ткани представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератобластами), макрофагами (гистиоцитами) и тучными клетками (лаброцитами). Экстрацеллюлярный матрикс представлен волокнами 3 типов: коллагеновыми, ретикулярными и эластичными. СТ выполняет 5 основных функций: биомеханическую (опорно-каркасную), трофическую (метаболическую), барьерную (защитную), пластическую (репаративную) и морфогенетическую (структурно-образовательную).

Основы учения о конституции в его современном виде в нашей стране заложены А. А. Богомольцем в патофизиологии и М. С. Масловым в педиатрии. М. С. Маслов понимал конституцию как совокупность наследственных и приобретенных свойств, определяющую, как именно организм реагирует на действие среды, он же выделил *status degenerativus*, описав при этом диспластический фенотип [174]. А. А. Богомолец считал базой конституции организма физиологическую систему соединительной ткани, подчеркивал значение мезенхимы в образовании конституциональных различий и формировании здоровья или болезни, выделял мезенхимальные типы конституции и упоминал о формировании диспластического типа [57]. Мезенхима — проводник конституциональных, генетических и эпигенетических составляющих жизни человека. Изменения СТ оказывают определяющее влияние на весь организм в целом, на его физиологический тип и его конституцию. Понятие конституции не может быть ограничено понятием функции генома. Базой, определяющей конституциональный тип организма, является физиологическая система СТ. Поэтому изучение физиологии и патологии соединительной ткани имеет первостепенное значение [57].

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани [112].

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — нарушения СТ мультифакторной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [112]. Термин ДСТ введен Питером Бейтоном (P. Beighton) в 1988 г. В Российской Федерации он был признан в 1990 г. на конференции

в Омске. Данная область медицины остается малоизученной вследствие полиморфности клинической картины, сложности диагностики и лечения. Так как СТ составляет около 50 % массы тела, ДСТ чаще имеют распространенный характер, реже — локальный с преимущественным поражением каких-либо отдельных органов и систем. Для этих заболеваний в педиатрической практике характерна высокая частота, выраженный клинический полиморфизм, сложность диагностики и лечения.

Часто возникают затруднения при зашифровке ДСТ в историях болезни и отчетах. По МКБ-10 ДСТ могут быть отнесены к XIII классу («Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»). Например:

M35.7 — «гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности»;

M35.8 — «другие уточненные системные поражения СТ»;

M35.9 — «системные поражения СТ неуточненные».

Такие дети наблюдаются у различных узких специалистов, которые назначают свое лечение, порой несвоевременное и не дающее ожидаемого эффекта. Ребенку выставляется множество диагнозов, но отсутствует осмысление патологии организма в целом [186].

В настоящее время в Российской Федерации и странах Содружества сформировалось несколько центров и школ по изучению различных аспектов проблемы ДСТ: Москва (В. Ф. Демин, А. Н. Семячкина), Санкт-Петербург (Э. В. Земцовский, Т. И. Кадурина), Тверь (С. Ф. Гнусаев), Иваново (В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова), Омск (Г. И. Нечаева, И. А. Викторова), Барнаул (З. С. Баркаган, А. В. Суворова), Минск (Е. Л. Трисветова), Луганск (З. В. Нестеренко). Исследователи разных школ нередко трактуют термины и клинические данные по-своему, в результате чего наблюдаются различия в диагностике и выводах.

Критерии отбора больных с ДСТ нечетки и размыты: одни исследователи не описывают принципов формирования выборки, другие берут за основу несколько фенотипических признаков или исследуют больных с пролапсом митрального клапана (ПМК), гипермобильностью суставов (ГМС) и другими проявлениями ДСТ. Исследователи не базируются на единой терминологии и критериях постановки диагноза. В Российской Федерации координирующим научным звеном в вопросах систематизации данных о ННСТ стала научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова во главе с профессором Эдуардом Вениаминовичем Земцовским. По его инициативе в 2007 г. были созданы комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Российские рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани»

утверждены и изданы в 2009 г. [182]. В ноябре 2012 г. после длительного обсуждения и согласования на VII конгрессе терапевтов утверждена новая редакция российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» [183].

Координатором исследований и научных мероприятий среди педиатров является профессор Сергей Федорович Гнусаев, заведующий кафедрой педиатрии Тверской государственной медицинской академии, известный своими работами по особенностям функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ДСТ.

Авторы принимали участие в большинстве таких научных форумов, проводимых в нашей стране. Ряд из них сочетался с обсуждением и редактированием российских рекомендаций. В данном документе, как и во многих научных работах, прослеживается идея необходимости совершенствования и согласования критериев в первую очередь клинической, фенотипической диагностики. Только на ее базе можно сформировать однородные группы для проведения дальнейших исследований, в том числе генетических.

Многократно обсуждались вопросы пригодности к воинской службе молодых людей с ДСТ. Непосредственно это не входит в компетенцию педиатров, но приписное освидетельствование и постановку на воинский учет юноши проходят в 16–17 лет, еще в детском возрасте, и возраст призыва вплотную примыкает к верхней границе периода детства. В настоящее время в «Инструкции о порядке проведения Военно-врачебной экспертизы в Вооруженных силах Российской Федерации» ННСТ не фигурируют, имеются лишь упоминания о некоторых ортопедических и кардиологических их проявлениях [118]. Именно с этой целью мы и проводили обследование подростков — воспитанников довузовских военных учебных заведений. Скрининговая диагностика ДСТ может быть разработана и для призывников.

Весной 2012 г. в средствах массовой информации бурно обсуждались итоги диспансеризации 26 864 подростков Санкт-Петербурга в возрасте 14 лет. В структуре заболеваемости первое место занимают болезни органов пищеварения — 18,09 %, второе место с незначительным отрывом — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 17,18 % [132]. По общероссийским данным, изложенным академиком А. А. Барановым в 2012 г. в передовой статье юбилейного номера журнала «Педиатрия», ведущей причиной негодности к военной службе являются болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (17,9 % негодных). Заболевания ЖКТ занимают в этом перечне 3-е место (10,5 %) вслед за психическими расстройствами (16,2 %) [33].

В последнее время предметом обсуждения стало выделение диспластических синдромов и фенотипов, введение которых в клиническую практику позволяет сузить границы применения термина ДСТ и уточнить нозологическую принадлежность ННСТ [108].

Методические рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» [182, 183] предлагают выносить ДСТ в качестве сопутствующего диагноза, поэтому мы предлагаем считать данные конституциональные особенности своего рода фоновой патологией, клинической синтропией, т.е. комплексом болезней, имеющих одинаковую или сходную молекулярно-генетическую основу патогенеза [196–198].

С нарушениями функции генов, кодирующих обмен веществ в СТ, сопряжен ряд клинических синтропий. С генетической точки зрения лучше изучены такие мультифакторные синтропные с ДСТ состояния, как пролапс тазовых органов (ПТО) и постменопаузальный остеопороз (О), несколько хуже — синдром гипермобильности суставов (СГС). Изучение других аспектов мультифакторных ДСТ находится в зачаточном состоянии. Недостаточно изучена взаимосвязь между внешними фенотипическими признаками ДСТ, особенностями морфологии и структуры внутренних органов. Остается неясным вопрос о частоте и клинической значимости отдельных малых аномалий, а также о сочетании внешних проявлений диспластического синдрома с характером и степенью вовлеченности центральной нервной системы (ЦНС), вегетативного отдела нервной системы (ВНС) и внутренних органов в системную патологию СТ [96].

Популяционная частота ДСТ не изучена, хотя встречаются они значительно чаще моногенных форм. По данным И. А. Викторовой, пациенты с ДСТ в 6 раз чаще обращаются за медицинской помощью. У 81,5 % детей с ДСТ родственники имеют сходные фенотипические проявления, клиническая картина заболевания характеризуется полиорганностью. Максимальный прирост признаков наблюдается в подростковом возрасте, наибольшую ценность имеют костные нарушения: особенности строения и аномалии грудной клетки и позвоночника [64, 65]. Высокая частота однотипных нарушений свидетельствует о патогенетической общности и позволяет рассматривать их как синтропные, т. е. имеющие в своей основе сходные или тождественные молекулярные нарушения метаболических сетей [199].

Необходимость изучения больных с ДСТ продиктована сложностями диагностики, отсутствием четких критериев и представлений об этиологии и закономерностях наследования мультифакторных ДСТ, неясностью в оценке тяжести клинических проявлений. У детей частота ДСТ должна быть выше, а дифференцировка различных диспластических фенотипов сложнее, так как они полностью формируются по окончании периода детства.

Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев дороги и малодоступны, что делает знание клинических признаков и алгоритмов диагностики ДСТ особенно важным [108, 112]. Так, например, даже в более диагностически простых случаях моногенных заболеваний только для гена фибриллина-1 (*FBN1* на 15q21.1) известно более 1000 мутаций. При этом полной корреляции между генотипом и фенотипом обнаружить и не удалось — одни и те же мутации вызывают СМ, семейную эктопию хрусталика, семейную аневризму аорты, MASS-синдром, синдромы Шпринтцена — Гольдберга и Вейла — Маркезани [355]. В синтезе 27 типов коллагена принимают участие 42 гена, описано более 1300 мутаций в 23 из них. Разнообразие мутаций и их фенотипических проявлений усложняет диагностику. Многочисленные и очень протяженные по размеру гены коллагенов, особенности структуры и регуляции функции генов, контролирующих синтез белков соединительной ткани и гликопротеинов внеклеточного матрикса, при весьма сходных конечных клинических проявлениях их мутаций создают серьезные методические трудности для молекулярной диагностики ДСТ [37–41].

При ННСТ, вызванных дефектом разных генов, отмечается сходная клиническая симптоматика, появляются структурные изменения, обусловленные потерями гликозаминогликанов и оксипролина, в результате содержание гиалуроновой кислоты в СТ снижается, она теряет прочность и эластичность. Фенотипические и органические проявления зависят от того, какая ткань поражена больше — плотная или рыхлая. Для вариантов с преимущественным поражением рыхлой ткани характерны изменения со стороны кожи (истончение, гиперэластичность), уменьшение мышечной массы, патология органов зрения, нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, нарушение репарации тканей. Поражение плотной оформленной СТ манифестирует особенностями строения скелета и включает астеническое телосложение, долихостеномелию, арахнодактилию, деформацию грудной клетки и позвоночника, плоскостопие.

Сложность диагностики ДСТ усугубляется отсутствием точного определения характера и количества (специфичности) признаков [294]. В литературе широко представлены работы, касающиеся особенностей сердца, органов дыхательной системы, ЖКТ, почек, крови, нервной системы при ДСТ. Как правило, они проводятся специалистами соответствующего профиля. Вместе с тем крайне редко встречаются работы, посвященные комплексному обследованию и выявлению сочетаний нарушений внутренних органов у детей с ДСТ.

Исходя из данных литературы, можно сделать вывод о том, что ДСТ приводят к полиорганным и полисистемным нарушениям, которые клинически могут рассматриваться как синтропные. Наиболее изученными являются кардиальные проявления и СГС, остальные элементы клинической картины изучены хуже. Особенно это касается периферических сосудов, нервной системы, костной ткани. ДСТ являются фоновой патологией для развития вышеуказанных нарушений и составляют их конституциональную основу. Подытоживая данные литературы, мы решили сосредоточиться на малоизученных аспектах ДСТ с целью доказательства полиорганности патологии.

В ходе анализа публикаций выявилась также недостаточная освещенность вопросов, касающихся диагностики ДСТ не только в отечественной, но и в зарубежной печати. Так, если в 80—90-е гг. XX в. вопросы диагностики подробно рассматривались классиками учения о ННСТ — P. Beighton, A. De Paere, A. Gedalia, R. Grahame, R. Pyeritz, то уже в XXI в. статьи данных авторов в периодической печати практически не встречаются. Доминирующими стали статьи, посвященные частным проблемам ДСТ (ПТО, разрывы связок) или генетической диагностике редких наследственных заболеваний соединительной ткани (НЗСТ). В то же время в отечественных исследованиях ДСТ преобладает комплексный подход. Таким образом, возникла нетипичная ситуация, когда центр изучения важной проблемы роли ДСТ в патологии человека перенесен в Россию. Нам кажется уместным сосредоточиться на малоизученных аспектах ДСТ, прежде всего на полиорганности данной патологии, ее диагностике и лечении на основе комплексного системного подхода к проблеме.

Классификация моногенных наследственных нарушений соединительной ткани

1.1. Классификация наследственных нарушений соединительной ткани.

Роль генетических факторов в патогенезе

По мнению ведущего специалиста по вопросам ННСТ профессора Э. В. Земцовского, в клинике внутренних болезней нет более спорной и запутанной проблемы, чем проблема диагностики и классификации ННСТ [108].

Общепринятая классификация ННСТ выделяет 2 основные группы.

1) Моногенные заболевания (наследственные заболевания соединительной ткани, НЗСТ) с известным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой: СМ, СЭД, несовершенный остеогенез (НО) и ряд других. В МКБ-10 к классу XVII (врожденные аномалии [пороки развития]) относятся синдромы Элерса — Данло (СЭД; Q79.6), Марфана (СМ; Q87.4), несовершенный остеогенез (НО; Q78.0). Для НЗСТ с локализованным дефектом известны мутантные гены, каждому из них присвоен определенный шифр OMIM в электронном каталоге наследственных заболеваний (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) Национального центра биотехнологической информации США (NCBI).

2) Мультифакторные дисплазии соединительной ткани (ДСТ). ДСТ — группа нозологических форм, которых объединяет вовлечение в патогенез ферментных систем и структурных белков соединительной ткани, прежде всего белков синтеза и обмена коллагена. Это не единая нозологическая единица, а генетически гетерогенная группа с конституциональными особенностями СТ, которые составляют основу для формирования патологии различных органов [123].

Группа ДСТ может быть отнесена к XIII классу (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани). В литературе имеются обобщенные данные о клинических признаках и критериях ДСТ у взрослых [108]. У детей клиническая картина ДСТ зачастую не развернута полностью, отсутствуют обобщенные клинические рекомендации по диагностике ДСТ.

В 2009 г. совместно терапевтами и педиатрами в российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани»

утверждено 7 диспластических синдромов и фенотипов, введение которых в клиническую практику позволит сузить границы применения термина ДСТ и уточнить нозологическую принадлежность ННСТ: первичный (изолированный) пролапс митрального клапана (ПМК); марфаноподобная внешность; марфаноподобный фенотип; элерсopodobный фенотип; смешанный фенотип; доброкачественная гипермобильность суставов (ГМС); неклассифицируемый фенотип. В 2012 г. во второй редакции рекомендаций был исключен смешанный фенотип и оставлено 6 диспластических синдромов и фенотипов [181, 182].

1.2. Синдром Марфана

Синдром Марфана (Marfan; CM) — наследственное заболевание, характеризующееся системным нарушением СТ (Q87.4; OMIM 154700). Тип наследования — аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота диагностированных случаев 1 : 10—15 тыс., тяжелых форм 1 : 25—50 тыс. родившихся. Мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой.

Этиология. CM вызывается мутациями в гене белка фибриллина-1 (*FBN1* на 15q21.1) — гликопротеида, участвующего в микрофибриллярной системе, обеспечивающей основу эластических волокон СТ. У всех больных в биоптате кожи и культуре фибробластов выявляется снижение числа микрофибрилл.

Клиническая картина. Характерно прогрессивное течение. У новорожденных отмечаются арахнодактилия и длинные тонкие конечности (долихостеномелия). Больных CM отличает высокое физическое развитие, дефицит массы, долихоцефалия, удлинненное лицо, долихостеномелия, арахнодактилия, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, неловкость движений. Кожа гиперэластична, суставы гипермобильны, часто встречаются высокое аркообразное небо, деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная) и аномалии позвоночника (сколиоз в 60 %, кифоз, ювенильный остеохондроз), плоскостопие, систолический шум. Длина III пальца кисти 10 см и более (скрининг-тест у детей школьного возраста); увеличено соотношение размаха рук к длине тела. Патология органа зрения (миопия высокой степени, подвывих хрусталика — у $\frac{3}{4}$ больных, его сферичность или уменьшение размеров, отслойка сетчатки) и астеническое телосложение становятся заметными в 1—3 года, деформации грудной клетки формируются в 4—7 лет, сердечно-сосудистая патология в 2—7 лет и позже. Изменения скелета очевидны к 14—16 годам.

Характерны поражения крупных сосудов и сердца (до 90 % больных), чаще всего обнаруживают пролапс митрального клапа-

на (ПМК), расширение аорты вплоть до аневризмы. Нередки бедренные или паховые грыжи, варикозное расширение вен, привычные вывихи, кровоточивость, нефроптоз, эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс. Интеллект снижен у 20–25 %, в 50 % случаев имеются нарушения эмоционально-волевой сферы. Вместе с тем среди больных СМ были фараон Эхнатон, президенты А. Линкольн и Ш. де Голль, музыкант Н. Паганини, писатели Х. К. Андерсен и К. И. Чуковский — люди, отличавшиеся высоким интеллектом, эмоциональностью, креативным и нестандартным мышлением.

Диагноз. Имеется три простых признака для обнаружения арахнодактилии: *признак I пальца*, симптом Штейнберга (Steinberg) — I палец выступает из-за гипотенара при сжатом кулаке; *признак запястья*, симптом Уолкера — Мердока (Walker — Murdoch) — захождение I пальца за мизинец при схватывании кисти в области лучезапястного сустава другой руки (см. рис. 1); *пястный индекс* (рентгенологический признак) — средняя длина пясти, деленная на среднюю ширину отрезка от 2-й до 4-й пястной кости, в норме составляет 5,4–7,9, а при СМ > 8,4.

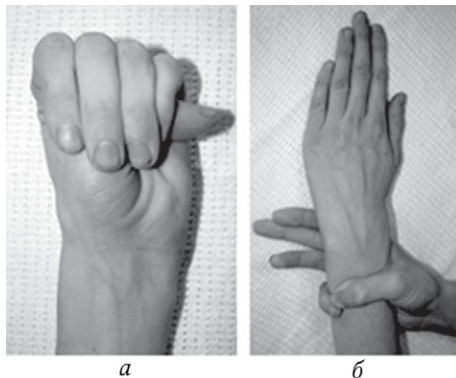


Рис. 1. Признаки I пальца и запястья:
а — симптом Штейнберга; б — симптом Уолкера — Мердока

Диагностика базируется на международных Гентских критериях, модифицированных группой экспертов в 2010 г. В основу положено выделение признаков, характеризующих выраженность изменений СТ в органах и системах (см. табл. 1). Требования к диагностике различаются в зависимости от данных семейного анамнеза [367].

Модифицированные Гентские критерии диагностики СМ

При отсутствии семейного анамнеза:

- 1) расширение аорты $\geq 2\sigma$ + эктопия хрусталика = СМ;
- 2) расширение аорты $\geq 2\sigma$ + наличие мутации в гене *FBNI* = СМ;

- 3) расширение аорты $\geq 2\sigma + \geq 7$ системных признаков = СМ;
 4) эктопия хрусталика + наличие мутации в гене *FBN1* + расширение аорты = СМ.

При наличии семейного анамнеза:

- 5) эктопия хрусталика + случай СМ в семье = СМ;
 6) ≥ 7 системных признаков + случай СМ в семье = СМ;
 7) расширение аорты $\geq 2\sigma$ + случай СМ в семье = СМ.

В 15 % случаев случаи СМ спорадические, родители могут иметь стертые признаки. В семьях больных встречаются заболевания ЖКТ, вертеброгенные нарушения, болезни глаз. При подозрении на СМ обязательно офтальмологическое обследование. В моче больных определяется повышенное содержание оксипролина, гликозаминогликанов (ГАГ), но данные показатели неспецифичны и встречаются при всех нарушениях обмена СТ, при этом экскреция оксипролина отражает тяжесть болезни. Нарушена функция тромбоцитов.

Авторы критериев на основании обследования 320 детей с СМ и 1009 пробандов с мутациями гена *FBN1* подчеркивают, что диагноз СМ в детском возрасте вызывает особые затруднения и возможен на основании Гентских критериев лишь у 56 % носителей мутации [314].

Таблица 1

Оценка системных признаков вовлечения соединительной ткани

Признаки	Баллы
Сочетание положительных признаков I пальца и запястья	3
Признаки I пальца и запястья по отдельности	По 1
Килевидная деформация грудной клетки (более специфична для СМ)	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	По 1
Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию (см. рис. 2)	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Пояснично-крестцовая дуральная эктазия	2
Подтвержденная рентгенологически протрузия вертлужной впадины любой степени	2
Снижение соотношения верхнего и нижнего сегмента туловища ($< 1,0$ у детей 0–5 лет; $< 0,95$ у детей 6–7 лет; $< 0,9$ у детей 8–9 лет; $< 0,85$ у детей старше 10 лет) + соотношение размаха рук к длине тела $> 1,05$ + сколиоз 1–2-й степени	1
Сколиоз или кифосколиоз	1

Признаки	Баллы
Снижение возможности выпрямления локтя до 170° и менее	1
Наличие 3 черепно-лицевых признаков из 5 (долихоцефалия, энофтальм, антимонолоидный разрез глаз или смещение глазных щелей вниз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)	1
Кожные стрии	1
Миопия > 3D	1
Пролапс митрального клапана (все типы)	1
Максимально: 20 баллов; значимым является наличие ≥ 7 баллов	

Дифференциальный диагноз с заболеваниями, имеющими марфаноподобный фенотип. Учитывая сложности молекулярно-генетических исследований, диагностика СМ и синдромов, имеющих с ним общие проявления, остается клинической задачей. Если у пациента отсутствуют два больших критерия в двух системах и признаки вовлечения третьей, диагноз СМ не может быть поставлен. Среди близких к СМ распространены и относятся в группе ДСТ: марфаноподобная внешность, MASS-фенотип, синдром гипермобильности суставов (СГС) и наследственный пролапс митрального клапана (ПМК) (см. ниже).

Лечение. Противопоказаны тяжелые физические нагрузки. С раннего возраста проводятся курсы массажа и ЛФК. Рекомендуется хирургическое лечение патологии глаз, сердечных клапанов и аневризм. Для предотвращения развития аневризмы аорты применяются β -блокаторы. Более подробно лечение описано в разделе 2.11.

Прогноз зависит от тяжести поражения сердца и легких. Инвалидизация наступает за счет патологии зрения. Наиболее частая причина смерти — последствия поражений сердца и сосудов.



Рис. 2. Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию

1.3. Синдром Элерса — Данло

Синдром Элерса — Данло (Ehlers — Danlos, СЭД) — заболевание, обусловленное разнообразными мутациями в генах коллагена либо в генах, отвечающих за синтез ферментов, принимающих участие в созревании волокон коллагена (Q79.6). Характеризуется гиперэлас-

тичностью кожи, подкожными сферулами, переразгибанием суставов, ранимостью тканей и геморрагическим синдромом. Истинная распространенность неизвестна вследствие сложности верификации и большого числа легких форм, частота диагностированных случаев 1 : 5 тыс. родившихся, тяжелые формы встречаются редко (1 : 100 тыс.).

Этиология. СЭД — группа заболеваний СТ, различающихся по типу наследования, клиническим особенностям и биохимическому дефекту. В большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, сопровождается уменьшением количества или изменением структуры коллагена.

Классификация. В генетической классификации описано 11 типов и ряд подтипов с разным наследованием, клиническими особенностями и биохимическими дефектами (табл. 2).

Диагностика СЭД базируется на международной Вилльбраншской классификации (табл. 2), принятой комитетом экспертов в 1997 г. [289].

Объем обследования определяется наличием ведущих клинических признаков заболевания. Существенное значение имеют генеалогическое обследование и молекулярно-генетические методы диагностики.

Для диагностики СЭД необходимо выполнять следующие требования:

— для клинической диагностики необходимо наличие хотя бы одного большого критерия;

— при соответствующих возможностях наличие более одного большого критерия гарантирует подтверждение СЭД на лабораторном уровне;

— малый критерий является признаком, обладающим меньшим уровнем диагностической специфичности. Наличие одного или более малых критериев вносит свой вклад в диагностику того или иного типа СЭД;

— в отсутствие больших критериев малые не являются достаточными для установления диагноза СЭД. Так как встречаемость у больных СЭД малых критериев существенно выше, чем больших, наличие только малых критериев дает основание для диагностики элерсподобного фенотипа.

Дифференциальный диагноз с ДСТ. В случае невыполнения соответствующих критериев ГМС должна рассматриваться как самостоятельное состояние.

Лечение. Богатая белком диета, костные бульоны, студни, заливные блюда. Курсы массажа, физиотерапии, лечебная физкультура. Посиндромная терапия, зависящая от выраженности органических изменений. Медикаментозное лечение с использованием аминокислотных

Вилльфаншская классификация синдрома Элерса – Данло

Большие критерии	Малые критерии	Молекулярный дефект
<i>Классический тип, аутосомно-доминантное наследование OMIM 130000</i>		
Повышенная растяжимость кожи Широкие атрофические рубцы (проявление слабости тканей) Гипермобильность суставов (ГМС)	Гладкая, бархатистая кожа Подкожные кистоподобные узелки Подкожные сферические образования Осложнения ГМС (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие) Мышечная гипотония, задержка развития крупной моторики Ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах Выраженные проявления растяжимости и слабости тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс, цервикальная недостаточность) Хирургические осложнения (последоперационные грыжи) Генетическая предрасположенность к заболеванию	Proalpha1 (V) или Proalpha2 (V) коллаген-цепей типа V Ненормальная структура волокон коллагена по типу «цветной капусты»
<i>Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование OMIM 130020</i>		
Кожные патологические проявления (гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа) Генерализованная ГМС	Рецдивизирующие смещения (подвывихи) суставов Хронические боли в суставах / конечностях Генетическая предрасположенность к заболеванию	Мутации генов синтеза коллагена III α 1, тенасцина X

Большие критерии	Малые критерии	Молекулярный дефект
<p>Тонкая просвечивающая кожа</p> <p>Артериальная/интестинальная/маточная слабость или разрывы</p> <p>Обширные кровоподтеки и поверхностное травмирование</p> <p>Характерный внешний вид лица</p>	<p><i>Сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование OMIM 130050</i></p> <p>Акрогерия (атрофия кожи конечностей)</p> <p>Гипермобильность малых суставов</p> <p>Разрыв сухожилий и мышц</p> <p>Эквиварусная деформация стоп (косолапость)</p> <p>Варикозное расширение вен в юношеском возрасте</p> <p>Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула</p> <p>Пневмоторакс/пневмогемоторакс</p> <p>Недоразвитие десны</p> <p>Генетическая предрасположенность к заболеванию, случаю внезапной смерти среди близких родственников</p>	<p>Аномальная структура коллагена III, вырабатываемого фибробластами. Мутации гена <i>COL3A1</i></p>
<p>Генерализованная ГМС</p> <p>Тяжелая мышечная гипотония в момент рождения</p> <p>Врожденный сколиоз, прогрессирующее течение</p> <p>Слабость склер и разрыв глазного яблока</p>	<p><i>Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование OMIM 225400</i></p> <p>Слабость тканей, включая атрофические рубцы</p> <p>Легко возникающие экхимозы (гематомы)</p> <p>Разрыв артерий</p> <p>Марфановидный внешний облик</p> <p>Ротовица чрезмерно малого диаметра</p> <p>Рентгенологически значимое нарушение остеогенеза</p> <p>Семейный анамнез, например болезнь сибсов</p>	<p>Дефицит лизилгидроксилазы, являющейся коллаген-модифицирующим ферментом</p>
<p>Тяжелая генерализованная ГМС с рецидивирующими подвывихами</p> <p>Врожденное двустороннее смещение тазобедренного сустава</p>	<p><i>Артрохалазийный тип, аутосомно-доминантное наследование OMIM 130060</i></p> <p>Повышенная растяжимость кожи</p> <p>Слабость тканей, включая атрофические рубцы</p> <p>Легко возникающие экхимозы (гематомы)</p> <p>Мышечная гипотония</p> <p>Кифосколиоз</p> <p>Легкий остеопороз (при рентгенологическом исследовании)</p>	<p>Выявление цепей pNalpa1 (I) или pNalpa2 (I) электрофоретическим методом в коллагене кожи. Полный или частичный пропуск экзона 6 в cДНК коллагена <i>COL1A1</i> или <i>COL3A2</i></p>

Дерматоспараксигеский тип, аутосомно-рецессивное наследование ОММ 225410

Тяжелая форма слабости
кожи
Провисающая, излишняя
кожа

Мягкая, рыхлая текстура кожи
Легко возникающие экхимозы (гематомы)
Преждевременный разрыв плодных оболочек
Большие грыжи (пулочные, паховые)

Недостаточная активность
проколлаген-пептидазы по
результатам электрофореза
цепочек рN α 1 (1) рN α 2 (1)
коллагена I типа дермы

Прочие: 130080 — зубной тип; 147900 — семейная ГМС; 130070 — прогероидная форма

(карнитин, нутраминос), витаминных (витамины D, C, E, B₁, B₂, B₆), минеральных комплексов (магне В₆, кальций-D₃ никомед, магнерот), хондроитина перорально и местно, глюкозаминсульфата, оссеин-гидропатитных комплексов (остеокеа, остеогенон, кальцимакс), трофических препаратов (АТФ, рибоксин, лецитин, кофермент Q₁₀). Указанные препараты принимаются сочетанными курсами 2–3 раза в год продолжительностью 1–1,5 мес. Также лечение описано в разделе 2.11.

Прогноз благоприятный, серьезнее при I (вследствие артропатий) и IV (вследствие кровотечений и разрывов сосудов) типах. Детей следует ориентировать на выбор профессии, не связанной с физическими нагрузками, работой стоя.

1.4. Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (НО; osteogenesis imperfecta, болезнь Лобштейна — Вролика) — наследственное заболевание, проявляющееся повышенной ломкостью костей, чаще вызванное мутациями в генах коллагена I типа (Q78.0). Частота у новорожденных 1 : 20 000 [167], наиболее распространен IV тип.

Этиология. Одно из наиболее частых моногенных заболеваний СТ, вызванное мутациями в генах, кодирующих синтез α_1 - и α_2 -цепей коллагена I типа. Клинический полиморфизм обусловлен характером мутаций: инсерции, делеции, сплайсинговые и нонсенс-мутации (всего описано свыше 160). Мутации гена коллагена α_2 протекают благоприятнее, чем α_1 . Нередки спорадические случаи. Снижена дифференцировка остеобластов, нарушено отложение солей кальция и фосфора, недостаточна продукция и задержана резорбция костного вещества, что приводит к нарушению эндостального и периостального окостенения.

Классификация. Описывают до 8 видов генетических дефектов. По клинической картине выделяют 4 типа (табл. 3).

Клиническая картина. Типичный признак — склонность к переломам трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме; чем раньше возникают проявления, тем тяжелее протекает заболевание. Другие аномалии: укорочение и искривление конечностей вследствие переломов, мышечные атрофии, разболтанность или контрактуры суставов, голубые склеры, желто-коричневый цвет зубов, деформации позвоночника и грудной клетки, длительное незаращение родничков и швов черепа, преобладание за счет этого мозгового черепа над лицевым, отосклероз. Переломы хорошо срастаются с образованием костной мозоли. Нехарактерны переломы костей черепа.

Характеристика типов несовершенного остеогенеза

Тип; OMIM	Наследование	Локализация дефекта	Клинические проявления
I тип (легкий); IA; 166200	Аутосомно-доминантное	Ген <i>COL1A1</i> на 17q21-q22 (коллаген I, α -1 полипептид) Ген <i>COL1A2</i> на 7q22.1 (коллаген I, α -2 полипептид)	Хрупкость костей, голубые склеры, отсутствие тугоухости, переломы чаще всего в дошкольном возрасте с развитием прогрессирующих деформаций длинных трубчатых костей Тип A — без несовершенного дентиногенеза
IB; 166240		Дефект не локализован	Тип B — с завершённым дентиногенезом
II тип (легкий); IIA; 166210	Аутосомно-рецессивное	IA — ген <i>COL1A1</i> на 17q21-q22 (коллаген I, α -1 полипептид) Ген <i>COL1A2</i> на 7q22.1 (коллаген I, α -2 полипептид)	Перинатально-летальный тип: множественные переломы костей, возникающие внутриутробно либо в родах, деформации бедренных костей, нарушение костеобразования черепа по типу «мембранозного», голубые склеры, развитие синдрома дыхательных расстройств, приводящего к перинатальной гибели
IIIB; 610854		IIIB — ген <i>CASP</i> на 3p22 (хрящ-ассоциированный протеин)	
III тип (с прогрессирующими деформациями); 259420	Аутосомно-рецессивное	Ген <i>COL1A1</i> на 17q21-q22 (коллаген I, α -1 полипептид) или <i>COL1A2</i> на 7q21.3	Рецидивирующие переломы длинных трубчатых костей, часто во время родов, прогрессирующая деформация скелета, гиперактивность суставов, нормальные склеры, неизменный слух
IV тип (средней тяжести); 166220	Аутосомно-доминантное	Ген <i>COL1A1</i> на 17q21-q22 (коллаген I, α -1 полипептид)	Хрупкость костей с редко возникающими переломами, приводящими к деформации костей, нормальный цвет склер, неизменный слух Тип A — без несовершенного дентиногенеза Тип B — с завершённым дентиногенезом

Дети часто обездвижены, отстают в соматическом развитии, нередко возникают пневмонии и эпизоды сердечной недостаточности.

Диагноз. *Диагностические критерии:*

- 1) повышенная ломкость костей;
- 2) голубые склеры;
- 3) желтые, «янтарные» зубы;
- 4) отосклероз.

Рентгенологические изменения в диафизах трубчатых костей: диффузный О вплоть до прозрачности кости, резкое истончение кортикального слоя, уменьшение поперечника диафизов с расширением метафизов, сетчатый рисунок губчатого вещества, множественные костные мозоли, искривление под влиянием тяги мышц. При определении клиренса фосфатов и кальция по креатинину снижена их почечная реабсорбция.

Дифференциальный диагноз с различными формами рахита, гипофосфатазией, ювенильным идиопатическим О, метафизарными хондродисплазиями.

Лечение. Щадящий образ жизни. Ортопедическая коррекция. Массаж, физиотерапия (индуктотермия, электрофорез с солями кальция). При нелетальных формах активная физиотерапия в раннем детстве дает лучший результат, чем одна только ортопедическая помощь. Диета, богатая белком, кальцием, фосфором и магнием, витамины С, Е, В₁, В₂, В₆, биодобавки, содержащие аминокислоты (глицин, метионин, лизин, пролин, глутамин), холекальциферол в лечебных дозах (до 8–10 тыс. МЕ) или оксидевит (1–1,5 мкг/сут), и средства, содержащие кальций, карбонаты (витакальцин, кальций-Д₃ никомед) или оссеин-гидроксиапатитные комплексы (остеогенон, остеокеа). Препараты кальция и фториды малоэффективны.

Бифосфонаты (этидронат, памидронат, алендронат, неридронат) обладают антирезорбтивной активностью. Внутривенное введение памидроната (0,5–1 мг/кг) или прием алендроната улучшает качество жизни больных и тормозит резорбцию костей, снижает риск переломов и уменьшает боль. Длительно назначают этидронат (10 мг/кг в сутки внутривенно 3–7 дней в месяц или внутрь 20 мг/кг курсами до 30 дней). При НО III типа раннее начало лечения (со 2-го месяца жизни) неридронатом оказывает положительное влияние на рост ребенка и уменьшает частоту переломов, применение с 6 мес. приводит к снижению частоты переломов. При деформациях проводят курсы консервативной терапии, готовя пациентов к оперативным ортопедическим методам лечения. Разработаны научные основы и начаты клинические испытания по генной терапии заболевания.

Прогноз плохой при ранних формах. Частая причина гибели — инфекционные заболевания, связанные с обездвиженностью.

1.5. Другие моногенные наследственные нарушения соединительной ткани

Существенную помощь в диагностике ННСТ оказывает клинко-генеалогический анализ с обязательным осмотром максимально возможного числа родственников пробанда.

Дифференциальная диагностика наследственных системных заболеваний скелета имеет первостепенное значение в ортопедической практике, хотя она сложна из-за схожести клинко-рентгенологической картины многих наследственных заболеваний скелета и серьезных ограничений молекулярного тестирования мутаций в практической медицине. Именно поэтому так важен комплексный подход к выявлению ННСТ с использованием клинко-генеалогического метода, данных анамнеза болезни и жизни пациента, единых принципов клинко-морфологического обследования больного и членов его семьи, а также критериев диагностики.

Частота костных дисплазий среди живо- и мертворожденных достигает 3 : 1000. Перинатальная летальность среди больных с патологией скелета составляет 9,1 : 1000, при этом причинами смерти служат в основном *танатоформная дистрофия, ахондроплазия и ахондрогенез* [206]. Современные классификации скелетных дисплазий составляются, главным образом, на основе рентгенологических данных. В соответствии с международной номенклатурой скелетных дисплазий различают 6 групп наследственных заболеваний скелета [206]:

1) **остеохондродисплазии**, под которыми понимают аномалии роста и развития хрящей и костей (ахондрогенез, диастрофическая дисплазия, кампомиелическая дисплазия, синдром Ларсена, черепно-ключичная дисплазия, гипохондроплазия, спондилометафизарная дисплазия, множественные хрящевые дизостозы, энхондроматоз, но и множество других вариантов);

2) **дизостозы**, вызванные аномалиями развития отдельных костей или их комбинаций (краниосиностоз, акроцефалосиндактилия, окулоаурикуловертебральный синдром, спондилокастальный дизостоз, эктродактилия, синдром тромбоцитопении и аплазии лучевой кости, синдром «рука — сердце» и др.);

3) **идиопатический остеолиз** — заболевания, сопровождающиеся многоочаговой резорбцией костной ткани. При этом выделяют изолированный фалангеальный, изолированный предплюсневый-запястный либо сочетающийся с нефропатией остеолиз, мультицентрический остеолиз;

4) **состояния, сопровождающиеся вовлечением в процесс костной ткани** (СМ, врожденная контрактурная арахнодактилия, нейрофиброматоз, синдром Коккейна и др.);

5) *скелетная патология, связанная с хромосомными аберрациями;*

6) *первичные метаболические нарушения* (гипофосфатемический рахит, витамин-D-зависимый рахит, гипофосфатазия, мукополисахаридоз, маннозидоз, фукозидоз, болезнь Ниманна – Пика, гомоцистинурия, синдром Менкеса и др.).

Существенный недостаток данной классификации состоит в том, что в ней не учтена этиология скелетных дисплазий, в связи с чем совершенно разные по природе заболевания попадают в одну группу (например, СМ и нейрофиброматоз отнесены к одной, четвертой, группе).

Первыми проявлениями со стороны скелета при ННСТ нередко являются дисплазия тазобедренных суставов, склонность к травматизации костно-суставного аппарата в родах и тяжелое течение рахита, несмотря на проводимую профилактику и лечение. После 3-летнего возраста характер скелетных нарушений во многом определяется клиническим вариантом течения заболевания. У пациентов в клинической картине доминируют: долихостеномелия, арахнодактилия, более выраженная со стороны пальцев стоп, сколиоз, кифоз, патологический лордоз, симптом «прямой спины», килевидная, воронкообразная грудная клетка, плоскостопие.

ННСТ с элерсopodobным фенотипом чаще всего характеризуется плосковальгусной установкой стоп, ГМС, нестабильностью шейного отдела позвоночника (ШОП), вялой осанкой и сколиозом. Начиная с 10–12-летнего возраста больных беспокоят боли в суставах и позвоночнике, обусловленные артропатией, дегенеративными изменениями суставов, ранним остеохондрозом, грыжами Шморля, остеопитами. Дополнительные инструментальные исследования выявляют остеопению (ОП) осевого скелета и нередко задержку костного возраста.

В настоящей главе предпринята попытка систематизации наследственных заболеваний скелета в соответствии с принятой международной номенклатурой ОММ с учетом молекулярно-генетических и биохимических основ этиологии и патогенеза. При этом будут обсуждаться только те ННСТ, которые обусловлены генетическими дефектами белков внеклеточного матрикса, ферментов их биосинтеза, а также белков, участвующих в регуляции морфогенеза СТ, в первую очередь трансформирующих из фибробластных факторов роста, их рецепторов и антагонистов, а также транскрипционных факторов. Вне поля зрения останутся ННСТ, обусловленные дефектами белков, взаимодействующих с элементами внеклеточного матрикса, белков, участвующих в регуляции развития специфических соединительных тканей и избирательно экспрессирующихся в раннем эмбриогенезе.

Исключим также из рассмотрения хромосомные болезни, так как изменения скелета при них чаще всего носят неспецифический характер. Кроме того, мы ограничимся только теми ННСТ, молекулярно-генетические основы которых стали известны в результате открытия соответствующих генов, идентификации мутаций у больных и описания первичных биохимических дефектов.

1.5.1. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся марфаноподобным фенотипом

В табл. 4 представлены варианты наследственных скелетных дисплазий с марфаноподобным фенотипом [84, 87]. Рядом с нозологической формой указан номер заболевания по каталогу наследственных заболеваний В. МакКьюсика (www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM). Мутации в коровом компоненте микрофибрилл эластических волокон — фибриллин-1 — ответственны за классический I тип СМ и за 5 аллельных вариантов, выделяемых клиницистами в самостоятельные нозологические формы [304].

Вторая изоформа фибриллина дефектна при синдроме Билса — контрактурной арахнодактилии с тяжелым кифосколиозом, генерализованной остеопении (ОП), сопровождающейся желудочно-кишечными аномалиями [337]. Для данного заболевания патология сердечно-сосудистой системы (ССС) и органа зрения не характерна. При редком атипичном варианте СМ найдены мутации в одном из генов коллагена I типа [296]. II тип СМ связан с мутациями в гене рецептора двух трансформирующих факторов роста β ($Tgf\beta 1$) — *TGFBR2* [379]. Мутации в гене *TGFBR1* найдены у больных синдромом Фурлонга — марфаноподобной болезнью, сочетающейся с краниосиностозом и умственной отсталостью. Марфаноподобный фенотип наблюдается также при прогрессирующей диафизарной дисплазии I типа Камурати — Энгельманна, вызванной мутациями в гене трансформирующего фактора роста $\beta 1$ — *TGF β 1* [356].

1.5.2. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся остеохондродисплазиями, дизостозами, синостозами и гиперостозами

Около 15 % ННСТ относятся к классу остеохондродисплазий. В табл. 5 представлены 34 нозологические формы наследственных остеохондродисплазий, развитие которых обусловлено мутациями в 16 генах [85, 88]. Эти гены кодируют хрящевые и морфогенетические белки, относящиеся к 6 различным биохимическим семействам: хрящевые коллагены и протеогликаны, ферменты биосинтеза гликозаминогликанов (ГАГ), структурные белки хрящевой ткани, морфогенетические белки, включая рецепторы факторов роста и трансцепционные факторы.

Наследственные скелетные дисплазии с марфаноподобным фенотипом

Нозологическая форма; код МКБ10	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Синдром Марфана (Marfan), тип I; 154700	Дилатация или расслоение аорты, вывих/подвывих хрусталика, тяжелая миопия, скелетные аномалии – высокий рост, долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудины, сколиоз, кифоз, дуральная эктазия и др.	<i>FBN1</i> (15q21.1), фибриллин 1, коровый компонент микрофибрилл эластических волокон
Марфаноподобный скелетный синдром	Марфаноподобный фенотип без сердечно-сосудистых и глазных аномалий	
Эктопия хрусталика, семейная, аутосомно-доминантная; 129600	Эктопия хрусталика, мягкие скелетные проявления, отсутствие кардиоваскулярной патологии	
МАСС-синдром (<i>Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin</i>); 604308	ПМК, расширение корня аорты, скелетные аномалии, истончение, кожные стрии, ранняя миопия	
СМ в сочетании с синдромом Шпрингера – Гольдберга (Shprintzen – Goldberg); 182212	Фенотипические проявления СМ в сочетании с краниосиностозом, скафоцефалией, мышечной гипотонией, энд офтальмом, гиперэластичностью кожи, ректальным диастазом, вертикальной таранной костью и умственной отсталостью	
Синдром Вейла – Маркесани (Weill – Marchesani), аутосомно-доминантный; 608328	Нанизм, брахидактилия, тугоподвижность суставов и аномалии хрусталика	
Врожденная контрактурная арахнодактилия Билса (Beals), дистальный артрогрипоз, тип IX; 121050	Тяжелый кифосколиоз, генерализованная остеопения, стигматические контрактуры пальцев, врожденные аномалии позвоночника, деформация ушных раковин, умственная отсталость, отсутствие изменений со стороны сердца и органов зрения	<i>FBN2</i> (5q23-q31), фибриллин-2

<p>Диафизарная дисплазия Камурати — Энгельманна (Samurati — Engelmann); 131300</p>	<p>Гиперостоз и склероз диафизов длинных трубчатых костей; долихостеномелия, деформация позвоночника. множественная склеротическая остеопатия</p>	<p><i>TGFB1</i> (19q13.1), трансформирующий фактор роста $\beta 1$</p>
<p>СМ, тип II; 610380</p>	<p>Скелетные и кардиоваскулярные проявления СМ при отсутствии или слабой выраженности глазной патологии</p>	<p><i>FBN1</i> (15q21.1), фибриллин 1; <i>TGFB2</i> (3p22), рецептор 2 трансформирующих факторов роста β</p>
<p>Синдром Фурлонга (Furlong), тип II; 610168</p>	<p>Марфаноподобная болезнь, сочетающаяся с краниосиностозом, гипертелоризмом, умственной ограниченностью, иногда птозом и расщелиной неба при нормальном росте и отсутствии эктопии хрусталика</p>	<p><i>TGFB1</i> (9q22), рецептор 1 трансформирующих факторов роста β</p>

Представляем ниже результаты систематизации наследственных скелетных дисплазий на основе вовлеченности в поражение отдельных элементов скелета. Подчеркиваем, что генерализованное поражение скелета является ведущим клиническим проявлением всех остеохондродисплазий.

Позвоночник, грудина, ребра. Нарушение осанки в виде сколиоза, кифоза, кифосколиоза, патологического лордоза, деформации позвоночника и грудной клетки сопровождают большинство наследственных форм остеохондродисплазий, синдрома Элерса — Данло, несовершенного остеогенеза, марфаноидного скелетного синдрома, синдрома Билса, черепно-ключичной дисплазии, связанной с мутациями в гене остеобластного транскрипционного фактора 2. Грыжи Шморля, остеофиты грудно-поясничной области, остеохондроз наблюдаются при множественной эпифизарной дисплазии I—III типов, обусловленных мутациями в генах различных α -субъединиц хрящевого коллагена IX типа [277]. Полиморфные аллели генов коллагена IX типа являются также генетическими факторами риска болезни межпозвоночных дисков, которая проявляется дегенеративными изменениями и уплощением тел позвонков, множественными остеофитами и межпозвоночными грыжами поясничного отдела [391].

Конечности. Деформация и дисплазия конечностей входят в структуру практически всех наследственных остеохондродисплазий. Кроме того, подобные клинические проявления характерны для диафизарной дисплазии Камурати — Энгельманна, склеростеоза и аллельного ему варианта генерализованного кортикального гиперостоза Ван Бухема, обусловленного мутациями в гене склеростина — одного из антагонистов Tgf β -подобных костных морфогенетических белков. К деформациям конечностей приводят дефекты транскрипционных факторов Pax3, Sox9 и HoxA13, ассоциированных соответственно с развитием синдрома Ваарденбурга III типа (аллельный вариант — черепно-лицевой синдром с глухотой и дефектами рук), кампомелической дисплазии и синдрома аномалии кистей, стоп и гениталий.

Кисти и стопы. Дефекты кистей и стоп входят в структуру очень многих наследственных скелетных дисплазий. При заболеваниях, обусловленных мутациями в генах хрящевых коллагенов и других структурных белков хрящевого матрикса, а также ферментов их биосинтеза, дефекты кистей и стоп часто проявляются в форме брахидактилии, более редко — камптодактилии. Мутации в генах морфогенетических белков в большей степени ассоциированы с синостозами запястных, предплюневых, межфаланговых суставов, синдактилией и симфалангизмом. Причем для заболеваний, связанных с генетическими аномалиями рецепторов фибробластных факторов роста, характерно сочетание синдактилии с краниосиностозами.

Наследственные остеохондродисплазии

Нозологическая форма; код МКБ-10	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Спондилоэпифизарная дисплазия, врожденная; 183900	Врожденное укорочение туловища, платиспондиллия, расширение эпифизов, <i>соха magna</i> , задержка костного возраста, расщелина нёба, патология органов зрения	COL2A1 (12q13.11-q13.2), коллаген II типа, мажорный хрящевой коллаген
Спондилоэпифизарная дисплазия Струдвика (Strudwick); 184250	Тяжелый нанизм, укорочение туловища, расширение эпифизов, метафизов, сколиоз, килевидная деформация грудины, расщелина нёба, патология сетчатки	
Спондилоэпифизарная дисплазия; 271700	Спондилоэпифизарная дисплазия, платиспондиллия, дистальный дизостоз, нанизм, косолапость, брахидактилия, гипоплазия средней части лица, миопия, тугоухость	
Платиспондиллическая скелетная дисплазия, тип Торранса (Torranca); 151210	Нанизм, микромелия, брахидактилия, узкая грудная клетка, платиспондиллия, короткие и широкие кости таза, макроцефалия, мышечная гипотония, арефлексия, ранняя гибель	
Ахондрогенез, тип II; тип Лангера – Салдино (Langer – Saldino), гипохондрогенез; 200610	Резкое укорочение туловища, микромелия, водянка живота, нарушение оссификации костей, макроцефалия, внутриутробная гибель плода	
Дисплазия Кнеста (Kniest), мета-тропная карликовость, тип II; 156550	Выраженный нанизм, короткое туловище, тугоподвижность суставов, расширение и остеопороз метафизов, миопия, плоское лицо, макроцефалия, патология глаз	
Множественная эпифизарная дисплазия с миопией и кондуктивной тугоухостью; 132450	Нанизм, расширение эпифизов, миопия, кондуктивная тугоухость	

Нозологическая форма; код МКБ	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Метафизарная хондродисплазия Шмида (Schmid), 156500	Метафизарный дизостоз, искривление конечностей, <i>соха vara</i>	COL10A1 (6q21-q22.3), коллаген
Спондилометафизарная дисплазия, японский тип	Платиспондиллия, укорочение туловища, расширение метафизов	X типа, минорный хрящевой коллаген
Отоспондиломегаэпифизарная дисплазия, аутосомно-рецессивная; 215150	Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, эпифизарная дисплазия с длинными эпифизами, платиспондиллия, хронические остеоартриты, лицевые дизморфии	COL11A2 (6p21.3), коллаген XI типа, минорный хрящевой коллаген
Отоспондиломегаэпифизарная дисплазия, синдром Вейссенбахера – Цвеймюллера (Weissenbacher – Zweymuller); 277610	Сенсоневральная тугоухость, гантелеобразная конфигурация бедер, большие размеры эпифизов, практически нормальный рост, курносый нос с вывернутыми ноздрями, расщелина нёба, микрогения, глоссоптоз	
Спондилоэпифизарная дисплазия Кимберли (Kimberley); 608301	Укорочение туловища и конечностей в сочетании с ранней артропатией	AGC1 (15q26.1), агрекан, хрящевой протеогликан
Синдром Шварца – Джампеля (Schwartz – Jampel), тип I; 255800	Миотоническая миопатия, хондродистрофия, нанизм, глазные и лицевые дизморфии	HSPG2 (1p36.1), перлекан, хрящевой протеогликан
Диссемгитальная дисплазия Сильвермана – Хандмакера (Silverman – Handmaker); 224410	Летальная форма неонатальной карликовости с диспропорциональным укорочением конечностей	

Спондилоэпиметафизарная дисплазия, пакистанского типа	Врожденная эпифизарная дисплазия с мягкими метафизарными аномалиями, диспропорционально увеличивающимися в постнатальный период	RAPSS2 (10q22-q24), фермент сульфатирования ГАГ
Спондилоэпифизарная дисплазия, тип Омани (Omani); 608637	Тяжелый прогрессирующий кифосколиоз, вальгусная деформация коленных и локтевых суставов, метаболическая артропатия, ризомелический нанизм, умеренная брахидактилия, камптодактилия, микродонтия	CHST3 (10q21.1), углеводная сульфотрансфераза 3; фермент сульфатирования ГАГ
Диастрофическая дисплазия; 222600	Тяжелый сколиоз, двусторонняя врожденная деформация кистей и стоп, утолщение ушных раковин, преждевременная кальцификация хрящей, расщелина твердого неба	SLC26A2 (5q32-q33.1), транспортёр серы
Ателостеогенез II типа; 256050	Выраженное укорочение туловища с рождения, маленькая грудная клетка, сколиоз, косолапость, вальгусная установка больших пальцев кистей и стоп, расщелина неба	
Ахондрогенез IB; 600972	Укорочение туловища, микромелия, истончение и множественные переломы ребер, водянка живота, внутриутробная или неонатальная гибель плода	
Хондродисплазия точечная брахителефалангеальная, X-сцепленная; 302950	Гипоплазия дистальных фаланг, лицевые аномалии, катаракта, задержка умственного развития	ARSE (Xp22.3), арилсульфатаза E
Псевдоахондроплазия, аутосомно-доминантная; 177170	Нанизм за счет укорочения длинных трубчатых костей, расширение метафизов, дисплазия эпифизов, задержка костного возраста, брахидактилия, варусная или вальгусная установка коленных суставов	COMP (19p13.1), хрящевой олигомерный матриксный белок; хрящевой тромбоспондин
Эпифизарная дисплазия, множественная, тип I, тип Файрбанка (Fairbank); 132400, включая тип Риббинга (Ribbing); 601477	Энхондральный дизостоз, микроэпифизарная дисплазия, брахидактилия	

Нозологическая форма; код OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Акрomezомелическая хондродисплазия Хантера — Томпсона (Hunter — Thompson), аутосомно-рецессивная; 201250	Выраженный нанизм, укорочение длинных трубчатых, метакарпальных, метатарзальных костей и фаланг пальцев, деформация и дислокация кзади головки радиуса	<i>CDMP1</i> (20q11.2), хрящ-производный фактор роста и дифференцировки 5; хрящевой морфогенетический белок
Хондродисплазия Греббе (Grebe), аутосомно-доминантная; 200700	Укорочение и деформация всех конечностей, синостоз карпальных, тарзальных костей, отсутствие проксимальных и средних фаланг	
Акрomezомелическая хондродисплазия с аномалиями гениталий, аутосомно-рецессивная; 609441	Акрomezомелия, различные аномалии гениталий	<i>BMPR1B</i> (4q23-q24), рецептор IV костных морфогенетических белков
Остеоглофоническая дисплазия, аутосомно-доминантная; 166250	Ризомелический нанизм, лицевые аномалии, фиброзная дисплазия, спондилоэпиметафизарная дисплазия с укорочением шеи, больших пальцев кистей, брахидактилией	<i>FGFR1</i> (8p11.2-r11.1), рецептор 1 фибробластных факторов роста
Ахондроплазия; 100800	Удлиненное узкое туловище, ризомелический нанизм, укорочение проксимальных отделов конечностей, макроцефалия, нависающий лоб, гипоплазия средней части лица, пальцы рук по типу трезубца, ГМС, особенно коленных, затруднение разгибания и ротации локтевых суставов, познический гиперлордоз, умеренная мышечная гипотония, задержка моторного развития	<i>FGFR3</i> (4p16.3), рецептор 3 фибробластных факторов роста

Гипохондроплазия; 146000	Низкий рост за счет укорочения конечностей, нормальные размеры головы, широкая грудная клетка, плоская выступающая грудина, широкие кисти и стопы, ограничение движений в тазобедренном и локтевом суставах, варусное искривление голеней	<i>FGFR3</i> (4p16.3), рецептор 3 фибробластных факторов роста
Скелетная дисплазия с темным акантозом	Тяжелая ахондроплазия с задержкой умственной развития, гиперкератозом и гиперпигментацией кожи	<i>FGFR3</i> (4p16.3), рецептор 3 фибробластных факторов роста
Танатоформная дисплазия, тип I; 187600	Карликовость за счет укорочения конечностей при нормальной длине туловища, микромелия, короткие ребра, широкие и короткие кости таза, летальный исход в неонатальном периоде	
Танатоформная дисплазия, тип II; 187601	Клевероподобный череп и танатоформная карликовость	
Скелетная дисплазия Сан Диего (San Diego); 270230	Платиспондиллическая летальная скелетная дисплазия	
Кампомиелическая дисплазия, аутосомно-доминантная; 114290	Врожденные искривления длинных трубчатых костей, низкий рост, у трети мужчин – обратная реверсия пола	<i>SOX9</i> (17q24.3-q25.1), транскрипционный фактор Sox9
Акрокапитофеморальная дисплазия, аутосомно-рецессивная; 607778	Конусовидные эпифизы верхних конечностей и бедер	<i>INH</i> (2q33-q35), транскрипционный фактор <i>Ihh</i>

Генетические нарушения в работе транскрипционных факторов могут приводить к широкому спектру деформаций кистей и стоп, включая брахидактилию, синдактилию, полидактилию и клинодактилию. Характерным клиническим проявлением марфаноподобных заболеваний, обусловленных мутациями в генах фибриллинов и рецепторов трансформирующих факторов роста, является арахнодактилия. В структуру классического синдрома Элерса — Данло, обусловленного чаще всего дефектами коллагена V типа, нередко входят плоскостопие, варусная либо вальгусная деформация стопы.

Для всех остеохондродисплазий характерно генерализованное поражение скелета. При разных заболеваниях может быть в разной степени выражена дисморфия его отдельных компонентов. Наряду с этим в патологический процесс могут быть вовлечены другие системы и органы. Степень поражения частей скелета в сочетании с дефектами других морфологических систем определяет особенности клинической картины, характеризующей каждую из представленных форм наследственных остеохондродисплазий. На основании ряда публикаций нами была составлена табл. 6, в которой представлена суммарная характеристика этиологии этих заболеваний [85, 88].

Как следует из приведенных данных, 59 % наследственных остеохондродисплазий обусловлены мутациями в генах хрящевых коллагенов — мажорного коллагена II типа [438] и минорных коллагенов X и XI типов, хрящевых протеогликанов [279] или ферментов их биосинтеза [423]. Остальные заболевания связаны с мутациями в генах структурных хрящевых белков [309] и морфогенетических белков, чаще всего в генах рецепторов фибробластных факторов роста [432].

Для болезней, обусловленных дефектами хрящевых коллагенов, характерно генерализованное поражение костно-суставной системы, включающее, наряду с задержкой роста, деформацию конечностей, позвоночника, грудины, ребер, суставов, органов зрения и слуха, лицевые аномалии, абдоминальные грыжи. С другой стороны, врожденные дефекты кистей и стоп, различные варианты краниосиностозов, поражение внутренних органов чаще сопровождают варианты остеохондродисплазий, обусловленных мутациями в генах морфогенетических белков.

При наследственных заболеваниях скелета, связанных с мутациями в генах хрящевых протеогликанов, структурных белков и ферментов биосинтеза гликозаминогликанов, наблюдается смешанный характер фенотипических проявлений. Некоторые наследственные скелетные дисплазии обусловлены мутациями в генах транскрипционных факторов [340].

Дизостозы, синостозы, гиперостозы. При некоторых наследственных остеохондродисплазиях, наряду с генерализованным поражением

ем скелета, могут наблюдаться четко выраженные аномалии развития отдельных костей или их комбинаций, т. е. дизостозы. Так, периферический дизостоз, проявляющийся укорочением преимущественно дистальных отделов верхних и нижних конечностей, характерен, в частности, для спондилопериферической и платиспондилической скелетных дисплазий. Спондилометафизарная дисплазия японского типа проявляется метафизарным дизостозом и укорочением туловища. При акромезомелической хондродисплазии Хантера — Томпсона наблюдается укорочение метакарпальных и метатарзальных костей и особенно фаланг пальцев. Гиперостоз и склероз диафизов длинных трубчатых костей лежат в основе развития диафизарной дисплазии Камурати — Энгельманна.

Однако значительно чаще различные формы дизостоза, синостоза и гиперостоза наблюдаются при НЗСТ, обусловленных мутациями в генах морфогенетических белков. Различные формы множественного синостоза, склеростоза и гиперостоза ассоциированы с мутациями в генах антагонистов Tgf β -подобных костных морфогенетических белков — ноггина и склеростина [370]. Мутации в генах рецепторов фибробластных факторов роста (см. табл. 7) приводят к развитию акроцефалосиндактилии и других форм краниосиностозов, часто сочетающихся со слиянием / укорочением / удлинением метакарпальных и метатарзальных фаланг кистей и стоп [432].

НЗСТ, сопровождающиеся дизостозами, синостозами и гиперостозами, представлены в табл. 7 [85, 88]. Некоторые формы краниосиностозов связаны с мутациями в генах транскрипционных факторов [361]. Мутации в гене остеобластного транскрипционного фактора 2, осуществляющего регуляцию экспрессии многих остеобласт-специфических генов, приводят к клинике черепно-ключичной дисплазии [330]. Нарушение транскрипционного контроля часто сказывается также на развитии конечностей, в частности кистей и стоп, и многие наследственные формы брахидактилии, синдактилии и полидактилии обусловлены мутациями в генах транскрипционных факторов [351].

Этиологическая характеристика наследственных остеохондродисплазий

Остеохондродисплазии	Биохимическое семейство (число мутантных генов)						
	Хрящевые коллагены (3)	Хрящевые протеогликаны (2)	Ферменты биосинтеза ГАГ (4)	Хрящевые структурные белки (2)	Морфогенетические белки рецепторы (3)	Факторы транскрипции (2)	
Генерализованная патология скелета	34 (100 %)	11 (32 %)	3 (9 %)	6 (18 %)	4 (12 %)	8 (23 %)	2 (6 %)
Число, % заболеваний с поражением определенной системы							
Из них с признаками со стороны							
Длинные трубчатые кости	21 (62 %)	11 (52 %)	2 (9 %)	0	3 (14 %)	3 (14 %)	2 (9 %)
Позвоночник, грудина, ребра	22 (65 %)	9 (41 %)	3 (14 %)	4 (18 %)	0	4 (18 %)	2 (9 %)
Череп, лицо	19 (56 %)	7 (37 %)	2 (10 %)	3 (16 %)	0	5 (26 %)	2 (10 %)
Кисти, стопы	17 (50 %)	3 (18 %)	0	5 (29 %)	4 (23 %)	4 (23 %)	1 (6 %)
Суставы	13 (38 %)	6 (46 %)	2 (15 %)	2 (15 %)	2 (15 %)	1 (8 %)	0

Наследственные дизостозы, синостозы и гиперостозы, обусловленные мутациями в генах морфогенетических белков

Нозологическая форма: ОМГМ	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Склеростеоз; 269500	Генерализованный кортикальный гиперостоз в сочетании с синдактилией	SOST (17q12-q21), склеростин, антагонист Tgfb-подобных морфогенетических белков КОСТИ
Генерализованный кортикальный гиперостоз Ван Бухема (Van Vuseum); 607636	Остеосклероз костей черепа, челюстей, ключиц, ребер, диафизов длинных трубчатых костей, начинающийся в пубертатном периоде, иногда приводящий к нарушению зрения и слуха из-за сдавления нервов	LRP5 (11q13.4), рецептор липопротеинов низкой плотности 5
Симфалангизм проксимальный; 185800	Анкилоз всех проксимальных межфаланговых суставов, синостоз карпальных и тарзальных костей, более выраженные у женщин, иногда кондуктивная тугоухость из-за врожденного анкилоза стремечка	NOG (17q22), ноггин, антагонист Tgfb-подобных костных морфогенетических белков
Синдром множественного синостоза, I тип; 186500	Двусторонняя дисплазия и синостоз локтевых суставов, пальцев, запястья, кистей и стоп, укорочение средних фаланг и метакарпальных костей, гипоплазия или отсутствие ногтей, проксимальные межфаланговые камптодактилии средних фаланг; короткий, широкий метакарпальный симфалангизм, радиальная дислокация головок и аномалия пальцев стоп, кондуктивная тугоухость	

Нозологическая форма: OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Синдром тарзально-капального слияния (TSC); 186700	Синостоз таранной и пяточной костей с уменьшением их размеров, укорочение 1-х метатарзальных костей, приводящее к брахидактилии, бедреннорадиальный синостоз. С рождения — неподвижность межфаланговых суставов V пальцев с / без костного синостога; слух сохранен	NOG (17q22), ноггин, антагонист Tgfb-подобных костных морфогенетических белков
Синдром анкилоза стремечка без симфалангизма; 184460	Широкие и большие пальцы стоп и другие скелетные аномалии без симфалангизма; гиперметропия; гемиплицидрическая форма носа; иногда кондуктивная тугоухость	
Акроцефалосиндактилия, тип V, синдром Пфайффера (Pfeiffer); 101600	Акроцефалия, синдактилия II — III пальцев кистей и II — IV пальцев стоп; широкие дистальные фаланги I пальцев	FGFR1 (8p11.2-p.11.1), FGFR2 (10q26), рецепторы 1, 2 фибробластных факторов роста
Синдром Джексона — Вейсса (Jackson — Weiss); 123150	Краниосиностоз, гипоплазия средней части лица, широкие фаланги I пальца и костная синдактилия стоп	
Синдром Антлея — Бикслера (Antley — Bixler), аутосомно-доминантный; 207410	Трапециевидная форма черепа, краниосиностоз, гипоплазия средней части лица, плечелучевой синостоз, искривление и неонатальные переломы бедренных костей	
Тригоноцефалия несиндромальная, аутосомно-доминантная; 190440	Тригоноцефалия, изолированный краниосиностоз	

Черепно-лицевой дизостоз, синдром Крузона (Stouzon); 123500	Окси-, брахицефалия, глазной гипертелоризм, экзофтальм, косоглазие, «клювовидный» нос, короткая верхняя губа, гипоплазия верхней челюсти, прогнатия	<i>FGFR2</i> (10q26), рецептор 2 фибробластных факторов роста
Акроцефалосиндактилия, тип I, синдром Апера (Apert); 101200	Акроцефалия; полная синдактилия кистей и стоп; аномалии лица; гидроцефалия	
Скафоцефалия; 609579	Скафоцефалия, макроцефалия, глазной гипертелоризм, экзофтальм без уменьшения размеров орбит, смещение верхней челюсти кзади,птоз	
Краниосиностоз, несиндромальный, уникарный	Краниосиностоз одного из коронарных швов	
Краниосиностоз, несиндромальный коронарный, синдром Муенке (Muenke); 602849	Коронарный краниосиностоз, аномалии лица; синдактилия II – III пальцев кистей и стоп; брахидактилия, клинодактилия, расщелина неба, задержка роста	<i>FGFR3</i> (4p16.3), рецептор 3 фибробластных факторов роста
Передний плаггиоцефалический синостоз	Преждевременное окостенение веночного шва	
Синдром Крузона (Stouzon) с темным акантозом; 612247	Окси-, брахицефалия, глазной гипертелоризм, экзофтальм, косоглазие, «клювовидный» нос, короткая верхняя губа, гипоплазия верхней челюсти, прогнатия, гиперкератоз с гиперпигментацией	
Синдром Беаре – Стивенсона (Beare – Stevenson); 123790	Морщинистая кожа, гиперкератоз с гиперпигментацией, краниосиностоз, черепно-лицевые дисморфии, аномалии пальцев, аномалии пуговицы, гениталий, ранняя смерть	<i>FGFR2</i> (10q26), <i>FGFR3</i> (4p16.3), рецепторы 2, 3 фибробластных факторов роста

Нозологическая форма: ОМ1М	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Акроцефалосиндактилия, тип III, синдром Сэтре — Чотзена (Saethre — Chotzen); 101400	Краниосиностоз, аномалии лица; синдактилия II — III пальцев кистей и стоп; брахидактилия, клинодактилия, расщелина неба, задержка роста	<i>TWIST1</i> (7p21), транскрипционный фактор Twist
Акроцефалосиндактилия Робинова — Сорауфа (Robinow — Sorauf); 180750	Краниосиностоз, аномалии лица, сходные с синдромом Сэтре — Чотзена, широкие I пальцы стоп за счет частичной или полной дупликаци дистальных фаланг	
Краниосиностоз II, бостонского типа; 604757	Смещение нижней челюсти кзади, нависающий лоб, туррибрахицефалия, череп типа трилистника или трехдольчатого с краниосиностозом	<i>MSX2</i> (5q34-q35), транскрипционный фактор Msx2
Черепно-ключичная дисплазия, аутосомно-доминантная; 119600	Гипо- и аплазия ключиц, открытые швы и длительно незакрывающиеся роднички черепа, выбухание костей свода черепа, различные аномалии зубов, позвоночника, симфиза и др.	<i>RUNX2</i> (6p21), остеобластный транскрипционный фактор 2
Синдактилия, тип II, синполидактилия с аномалиями ног; 186000	Сращение III — IV пальцев кистей в сочетании с удвоением всех или только IV пальца. На стопах сращения IV — V с удвоением V	<i>HOXD13</i> (2q31-q32), транскрипционный фактор HoxD13
Синдактилия, тип V, аутосомно-доминантная; 186300	Синдактилия в сочетании со слиянием метакarpальных и метатарзальных костей (обычно III — IV или IV — V)	
Брахидактилия, тип D; 113200	Короткие и широкие (брахимегалодактилия) терминальные фаланги больших пальцев кистей и стоп	<i>HOXD13</i> (2q31-q32), транскрипционный фактор HoxD13
Брахидактилия, тип E; 113300	Укорочение пальцев за счет метакarpальных, метатарзальных костей	

Брахидактилия, тип IA; 112500	Все средние фаланги рудиментарные и иногда сливаются с концевыми, проксимальные фаланги I пальцев кистей и стоп укорочены	<i>INN</i> (2q33-q35) транс-крипционный фактор <i>Ihh</i>
Акрокапитофеморальная дисплазия; 607778	Конусовидные эпифизы верхних конечностей и бедренных костей	

1.5.3. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся повышенной ломкостью костей, нарушением их минеральной плотности, остеолизом

В особую группу следует выделять скелетные дисплазии, ведущими клиническими проявлениями которых являются повышенная ломкость и/или нарушение минеральной плотности кости, а также остеолиз (табл. 8) [86, 89].

Повышенная ломкость кости является ведущим клиническим проявлением несовершенного остеогенеза — наиболее распространенного наследственного заболевания соединительной ткани. Различные клинические варианты аутосомно-доминантного несовершенного остеогенеза (типы I—IV) обусловлены мутациями в двух генах α -цепей коллагена I типа [427]. Их гетерогенность определяется характером повреждений генов *COL1A1* и *COL1A2*. В настоящее время идентифицированы также мутантные гены при трех аутосомно-рецессивных формах несовершенного остеогенеза. Две из них — типы VII и IIB — также оказались аллельны друг другу, так как обусловлены мутациями в одном и том же гене *CRTAP* [285]. Продуктом этого гена является хрящ-ассоциированный белок, экспрессирующийся в пролиферирующих хондроцитах костных плат роста, в местах костно-хрящевого соединения, в остеобластах и остеокластах. Хрящ-ассоциированный белок образует комплекс с пролил-3-гидроксилазой 1 и циклофилином B [297]. Образование этого комплекса необходимо для ферментативной активации пролил-3-гидроксилазы 1, специфическим образом участвующей в процессинге мажорных фибриллярных коллагенов I и II типов. Гомозиготные мутации в самом гене пролил-3-гидроксилазы 1 (*LEPRE1*) найдены у больных с несовершенным остеогенезом VIII типа [382].

Таким образом, аутосомно-рецессивные формы НО обусловлены нарушением процессинга мажорных фибриллярных коллагенов и в первую очередь коллагена I типа. Склонность к переломам костей входит в структуру синдрома Брука II типа, связанного с дефицитом другого фермента биосинтеза коллагена I типа — лизилгидроксилазы 2 [417]. Необычная форма аутосомно-доминантного НО, сочетающаяся с гнойными остеомиелитами и специфическими дефектами зубных сегментов верхней и нижней челюстей, получила название челюстно-диафизарной дисплазии. В этом случае дефектным оказывается трансмембранный гликопротеин, обладающий высоким уровнем экспрессии в мышцах, хондроцитах и остеобластах костных зон роста [426]. Повышенная ломкость кости входит в структуру некоторых остеохондродисплазий, описанных выше, таких, например, как ахондрогенез IB или синдром Антлея — Бикслера (Antley — Bixler).

Наследственные нарушения соединительной ткани с повышенной ломкостью костей, нарушением минеральной плотности и остеопорозом

Нозологическая форма; OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Несовершенный остеогенез, тип I; 166200	Множественные переломы костей, голубые склеры, умренные нарушения дентинообразования, тугоухость у 50 % больных, при гистоморфометрии – уменьшение ширины кортикального слоя, числа трабекул, изменения структуры кости	COL1A1 (17q21.31-q22), COL1A2 (7q22.1), мажорный фибриллярный коллаген I типа
Несовершенный остеогенез, тип II; 166210	Множественные внутритрубные или родовые переломы костей, мембранозный череп, темно-голубые склеры, неонатальная летальность	
Несовершенный остеогенез, тип III; 259420	Ранние переломы длинных трубчатых костей, прогрессирующая деформация скелета, голубые склеры, цвет которых с возрастом нормализуется, нарушение образования дентина	
Несовершенный остеогенез, тип IV; 166220	Редкие переломы, прогрессирующая деформация костей, отосклероз, патология зубов, нормальные склеры	
НО с элероподобным феноменом	Признаки несовершенного остеогенеза III / IV типа в сочетании с ГМС суставов, гиперрастяжимостью и ломкостью кожи	
Остеопороз, аутосомно-доминантный	Тяжелый, идиопатический, постменопаузальный О, переломы позвоночника	LRP5 (11q13.4), рецептор липопroteинов низкой плотности 5

Нозологическая форма; OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Несовершенный остеогенез, тип VII, аутосомно-рецессивный; 610682	Множественные врожденные переломы, прогрессирующая деформация костей, наннизм, голубоватые склеры, ризомелия и <i>soxa vara</i> , гистоморфометрические аномалии сходны с теми, которые наблюдаются при I типе заболевания	CRTAP (3p22), хрип-ассоциированный белок, образующий комплекс с пролил-3-гидроксилазой
Несовершенный остеогенез, тип IIB; 610854	Множественные внутритробоные или интранатальные переломы костей, введенное положение нижних конечностей, нормальные склеры, неонатальная летальность, нередко обусловленная респираторной инфекцией, выраженная остеопения, дисплазия диафизов	I-ферментом, участвующим в процессинге мажорных фибриллярных коллагенов
Несовершенный остеогенез, тип VIII, аутосомно-рецессивный; 610915	Промежуточная форма между летальным типом II и тяжелым типом III, укорочение длинных костей, наннизм, O, мембранозный череп с широко открытыми родничками, дезорганизация костного матрикса, луковичеобразные метафизы, нормальные склеры	LEPRE1 (1p34), лепрекан – лейцин и пролин-обогатщенный протеогликан I, относящийся к классу пролил-3-гидроксилаз I
Синдром Брука (Bruck), тип II, аутосомно-рецессивный, 609220	Ранние переломы костей, врожденные контрактуры, птеригумы суставов	PLOD2 (3q23-q24), лизил-4-гидроксилаза 2, фермент биосинтеза коллагена I типа

<p>Несовершенный остеогенез с необычными скелетными нарушениями, челюстно-диафизарная дисплазия; 166260</p>	<p>Частые переломы костей в детском и подростковом возрасте, гнойные остеомиелиты альвеолярных отростков челюстей с развитием фиброза и кальцификатов, в ряде случаев приводящих к лицевым деформациям</p>	<p><i>ТМЕМ16Е</i> (11p14.3), трансмембранный гликопротеин с высоким уровнем экспрессии в мышцах, хондроцитах и остеобластах костных плагов роста</p>
<p>Мультицентрический остеолит с узлами и артропатией, саудовского типа, аутосомно-рецессивный; 605156</p>	<p>Резорбция костей запястья и предплюсны, инвалидизирующая дистальная артропатия, О, подкожные узелки на ладонях и подошвах, краниальный склероз, черепно-лицевые дизморфии</p>	<p><i>ММР2</i> (16q13), матриксная металлопротеиназа 2</p>
<p>Торга — Винчестера синдром (Torg — Winchester), аутосомно-рецессивный; 259600</p>	<p>Нанизм, тяжелые контрактуры суставов, периферическое помутнение роговицы, грубые черты лица, растворение карпальных и тарзальных костей, генерализованный О</p>	

В некоторых случаях легкие формы ОО клинически трудно отличить от О. Поэтому неудивительно, что у ряда пациентов с семейным О или ОП идентифицированы мутации в генах коллагена I типа. У большинства таких больных наблюдаются некоторые другие проявления ДСТ. О является сопутствующим проявлением некоторых остеохондродисплазий, таких, например, как дисплазия Книста или скелетная дисплазия Сан Диего. Доказана связь синдрома остеопороз-псевдоглиома, доминантных форм О с мутациями в гене одного из рецепторов липопротеинов низкой плотности — *LRP5* [431].

Генерализованный О входит в структуру двух аллельных аутосомно-рецессивных синдромов, обусловленных мутациями в гене матриксной металлопротеиназы 2, — мультицентрического остеолитического синдрома Торга — Винчестера [440]. Ведущим клиническим проявлением этих тяжелых остеохондродисплазий является остеолитический эффект по сравнению с кальцитонином на фосфорно-кальциевый гомеостаз кости. Этот гормон может стимулировать образование новой костной ткани, но может также замедлять синтез коллагена, минерализацию кости и тем самым индуцировать остеолитический эффект. Не исключено участие этого гормона в регуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ.

Первая модель наследственного О была получена путем направленной инактивации у мышей малого интерстициального протеогликана-1 — бигликана. В этом случае склонность к О у трансгенных животных развивается вследствие снижения скорости роста костей и уменьшения их массы. Направленная инактивация у мышей гена остеопонтина — структурного белка внеклеточного матрикса, ответственного за минерализацию кости, приводит к повышению устойчивости трансгенных животных к резорбции кости, индуцируемой овариоэктомией [437]. Эти результаты указывают на специфическую роль остеопонтина в формировании постменопаузального О. Высказано предположение о том, что подавление активности остеопонтина в постменопаузальный период может оказывать протективную роль в отношении развития О у женщин. Аномальная регуляция антагонистов костных морфогенетических белков также ассоциирована со снижением минеральной плотности кости. Так, гиперэкспрессия ноггина — одного из антагонистов трансформирующих факторов роста β — в зрелых остеокальцин-положительных остеобластах приводит к резкому снижению скорости формирования кости, следствием чего является развитие тяжелого О у трансгенных животных.

Большой комплекс исследований направлен на поиск генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию мульти-

факторных форм О. В настоящее время во многих генах найдены полиморфные аллели, ассоциированные с О. Прежде всего, это Sp1-полиморфизм в промоторной области гена *COL1A1*, не затрагивающий структуру α -цепи, но снижающий скорость ее синтеза [427]. Это неудивительно, если учесть, что экстраклеточные фибриллы коллагена 1 участвуют в поддержании минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Мы уже писали о роли антагонистов костных морфогенетических белков, в частности ноггина, в патогенезе О. Другим антагонистом, взаимодействующим с ноггином, является склеростин, и его аномальная экспрессия также приводит к снижению минеральной плотности кости. Оказалось, что один из полиморфизмов гена склеростина — инсерция трех нуклеотидов в промоторном районе гена *SOST* ассоциирован с уменьшением минеральной плотности кости в головке бедра и поясничных позвонках у женщин [380]. Это приводит к формированию наследственной предрасположенности к постменопаузальному О у носителей данного генетического полиморфизма (ГП). При сочетании инсерции в гене *SOST* с полиморфизмом в Sp1-связывающем сайте гена *COL1A1* наблюдается аддитивный эффект. Найдена связь с О некоторых полиморфных аллелей гена *LRP5*.

Говоря об О и остеопорозе, нельзя не отметить их ассоциаций с гормональными нарушениями. Так, у больных ювенильным О найдена мутация в гене кальцитонина, нарушающая сплайсинг [374]. Одна из полиморфных мутаций в гене рецептора кальцитонина ассоциирована с достоверным снижением костной массы у постменопаузальных женщин. Противоречивые данные получены в отношении связи предрасположенности к О с полиморфными мутациями в гене рецептора витамина D (*VDR*). При взаимодействии с рецептором кальцитриола — активной гормональной формы витамина D — происходит индукция синтеза остеокальцина — мажорного неколлагенового белка костной ткани, ответственного за минерализацию кости. Показано, что некоторые полиморфизмы в гене *VDR* могут влиять на уровень сывороточного остеокальцина [390]. Однако прямой ассоциации между полиморфными аллелями гена *VDR* и МПКТ не найдено. По-видимому, эти аллели ассоциированы с повышенной ломкостью кости и могут оказывать эффект на формирование предрасположенности к О лишь в комбинации с какими-то другими генетическими или средовыми факторами риска. Более определенно доказана ассоциация с О одного из полиморфных аллелей в 5'-нетранслируемой области генов *RIL* или *PDLIM4* [308]. Этот ген активно экспрессируется в стромальных клетках костного мозга и вовлечен в дифференцировку и функционирование остеобластов. Гомозиготы по полиморфному аллелю имеют самые низкие, а гетерозиготы — промежуточные показатели МПКТ.

Представленные данные можно рассматривать лишь как определенный этап на пути исследования ННСТ с выраженной костной патологией. Очевидно, что в самое ближайшее время следует ожидать значительного расширения списка мутантных генов, специфических мутаций и ассоциированных с ними наследственных болезней соединительной ткани. Для многих ННСТ уже сейчас принципиально возможна молекулярная диагностика. В первую очередь это относится к заболеваниям, для которых найдены мажорные мутации, одновременно присутствующие у многих больных в неродственных семьях. Молекулярная диагностика проводится или в скором времени будет доступна в передовых генетических центрах страны, таких как Медико-генетический научный центр РАМН и НИИ неврологии РАМН (Москва); Институт медицинской генетики СО РАМН (Томск); НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта и Институт экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург); Уфимский научный центр РАН, а также в некоторых других медицинских учреждениях. Список подобных центров ежегодно расширяется. Тем не менее для большинства ННСТ молекулярная и биохимическая диагностика в нашей стране не проводится. Это связано с их чрезвычайным разнообразием, клинической и генетической гетерогенностью, большим количеством генов, ассоциированных с подобными заболеваниями, и уникальным характером подавляющего большинства идентифицируемых у больных мутаций.

Глава 2

Дисплазии соединительной ткани мультифакторной этиологии

2.1. Роль средовых факторов в патогенезе дисплазий соединительной ткани

Сложность диагностики ДСТ усугубляется отсутствием точного определения характера и количества (специфичности) признаков [76, 294]. В настоящее время назрела необходимость комплексного изучения данной группы больных детей [186]. В частности, в литературе отсутствуют данные о патогенезе и клинике вегетативных расстройств, исследования МПКТ у детей при ДСТ.

Отдаленной перспективой является молекулярно-генетическая диагностика ДСТ. Большинство биохимических и молекулярно-гене-

тических методов диагностики трудоемки и требуют дорогостоящего оборудования, поэтому для проведения скринингового обследования детей наиболее доступны клинико-анамнестические и функциональные методы [262]. Это делает знание клинических признаков и алгоритмов диагностики ДСТ особенно важным [108]. Сложность диагностики усугубляется отсутствием точного определения характера и количества признаков [294]. Пик диагностики приходится на старший школьный возраст. Для диагностики наиболее изученных синдромов и фенотипов ННСТ могут использоваться согласованные критерии из российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2009; 2012) [182, 183].

Профессор В. Ф. Демин с сотрудниками Российского национально-исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова выделяет общие фенотипические признаки ДСТ [96]:

1) **конституциональные особенности** (астеническое телосложение, дефицит массы);

2) **собственно ДСТ** (аномалии развития лицевого черепа, скелета и конечностей, включая кифосколиоз, деформацию грудной клетки, ГМС, гиперэластичность кожи, плоскостопие);

3) **малые аномалии развития**, которые сами по себе не имеют клинического значения, но выступают в роли стигм (фенов).

По данным петербургских неонатологов, при катамнестическом обследовании ДСТ диагностируется у 56,3 % детей 8–11 лет, перенесших перинатальную патологию, потребовавшую госпитализации в отделении реанимации новорожденных. Из них 26,9 % относится к неклассифицированному фенотипу. Умеренная степень ДСТ диагностирована у 46,2 %, тяжелая — у 23,5 % детей (вместе 69,7 %), т. е. среди детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию, преобладают умеренная или выраженная ДСТ. По мере увеличения тяжести патологии возрастает доля детей, имеющих выраженную ДСТ. У детей, рожденных на сроке гестации 30–31 нед., частота проявлений максимальна (86,7 % умеренной и выраженной ДСТ) [153–155].

По данным обследования 882 детей без наследственных заболеваний с перинатальными поражениями нервной системы, при укорочении гестационного срока количество МАР отчетливо повышалось. У недоношенных IV степени (масса тела менее 1000 г) низкий уровень стигматизации отсутствовал, а среднее количество МАР составило $12,7 \pm 0,5$. Частота патологии новорожденных была также связана с уровнем стигматизации. У детей с задержкой внутриутробного развития низкий уровень стигматизации встречался в 2 раза, а у пациентов реанимационных отделений — в 5 раз реже, чем высокий. У детей пьющих и наркозависимых матерей высокий уровень стигматизации встречался в 14,7 раза чаще, чем низкий. При определении связи

уровня стигматизации с факторами риска и частотой соматической и психической патологии отмечено, что постнатальный онтогенез детей резко нарушен при количестве МАР 10 и более [243].

Полифункциональность СТ и мультифакторная природа ДСТ могут проявиться уже в раннем постнатальном периоде в виде генерализованного течения инфекций, повышенной частоты геморрагического синдрома, длительности заживления операционных ран и общей адаптационной способности организма [257].

У девочек из химически загрязненных районов выявлена астенизация телосложения, что, очевидно, обусловлено длительным химическим загрязнением среды. Установлена зависимость грацилизации телосложения от загрязнения атмосферного воздуха в районе проживания [148]. Сдвинулись сроки полового созревания подростков, по обхватным параметрам и массе тела они отстают от ровесников начала XX в. Средний возраст менархе за 10 лет увеличился на 3 мес. и составил 13,25 года. Это приводит к лептосомизации (грацилизации). Частота конституциональных типов не претерпела изменений, однако внутри каждого типа отмечено снижение массо-ростовых показателей [270].

2.2. Результаты изучения фенотипических и анамнестических признаков дисплазий соединительной ткани

2.2.1. Принципы клинической диагностики

Описано множество фенотипов и микроаномалий, которые можно разделить на внешние, выявляемые при физикальном осмотре, и внутренние. Установлена взаимосвязь между количеством стигм, выраженной фенотипической измененностью соединительнотканного каркаса внутренних органов — внутренними фенотипическими признаками [96]. Дифференцировка таких структур, как позвоночник, кожа, клапаны сердца, крупные сосуды, происходит в близкие сроки фетального развития, поэтому сочетание изменений в этих системах наиболее вероятно для эмбрио- и фетопатий [107].

Результаты обследования 1037 детей 0—17 лет в Иваново показали, что ДСТ, диагностируемая по совокупности фенотипических маркеров, выявляется у 9,83 % детей. Признаки отсутствуют до года с нарастанием у детей дошкольного и младшего школьного возраста [247].

В 1990-е гг. группой исследователей под руководством А. И. Мартынова обследован 161 взрослый пациент с ДСТ. Частота признаков в группе ДСТ: арахнодактилия — 30 %; переразгибание большого пальца — 30 %, запястья — 35 %; ГМС — 46 %; высокое ар-

кообразное небо — 41 %; грудной лордоз, сколиоз — 34 %; деформация грудной клетки — 45 %; плоскостопие — 30 %; атрофические стрии — 34 %; длина тела (ДТ) выше 95 центиля — 49 %; соотношение размаха рук к ДТ выше 1,03 — 34 %; соотношение высших сегментов конечностей к нижним менее 5 центиля — 16 %; миопия — 43 %; ПМК — 74 % [169].

Б. В. Головской на основании обследования 402 здоровых людей полагает, что проблема изучается в первую очередь кардиологами, отмечая малое число работ, в которых ДСТ изучается с комплексных позиций. Ученым делается вывод о том, что ДСТ могут служить основой ряда патологических состояний и оказывать влияние на течение различных заболеваний. Основные фенотипические признаки: ГМС — 13,4 %; плоскостопие — 9,5 %; нарушение зрения — 9,1 %; гиперрастяжимость кожи — 8,3 %; сколиоз — 7,4 %. Дополнительные: челюстно-лицевые дизморфии — 22 %; аномалии ушных раковин — 15 %; аномалии зубов — 10,5 %. У пациентов относительно малые размеры сердца, снижено АД, чаще встречается миопия (73,5 %), геморрагический синдром (94,1 %) [83].

Р. Р. Шияев и С. Н. Шальнова (2003) распределяют признаки ДСТ на **главные**: ГМС; плоскостопие; высокое и готическое небо; деформация грудной клетки (воронкообразная и килевидная) и позвоночника (сколиоз, кифоз, плоская спина); патология органа зрения (миопия, гиперметропия, астигматизм, дистопия хрусталика); патология кожи (повышенная растяжимость, невусы, гемангиомы); патология кистей и стоп (син-, поли-, арахно-, клинодактилия, сандалевидная щель, IV палец кисти короче II, нарушения роста ногтей, утолщение ногтевых фаланг, двузубец на стопах); **и второстепенные**: аномалии зубов, ушных раковин, подвывихи суставов. Степень тяжести эти авторы диагностируют следующим образом: I степень (легкая) — при наличии 2 главных признаков; II (средняя) — при наличии 3 главных и 2–3 второстепенных признаков или 3–4 главных и 1–2 второстепенных; III (тяжелая) ДСТ — при наличии 5 главных и 3 второстепенных признаков [262, 269]. Отмечены неспецифические признаки — завиток волос в области макушки, волосяные дорожки на шее, зубчики на крае завитка уха, астенический тип конституции встречается в 62,7 % [76].

Каждый исследователь предлагает, по сути дела, авторский вариант оценки «порога стигматизации», превышение которого позволяет диагностировать ДСТ. Перенос сведений, полученных на взрослой популяции в педиатрию, представляется неоправданным и некорректным, учитывая продолжающиеся процессы роста и развития, свойственные детям [249].

Т. И. Кадуриной и Л. Н. Аббакумовой [1, 122] приведен алгоритм диагностики ДСТ с диагностическими баллами, но без оценки выра-

женности признаков (табл. 9). Существует диагностическая таблица, предложенная гинекологами и разработанная для взрослых женщин с целью диагностики ДСТ при пролапсе тазовых органов [215, 216]. По ряду причин ею крайне сложно пользоваться в педиатрической практике.

Э. В. Земцовский предлагает синдром ДСТ сердца (ДСТС) или другого органа диагностировать при наличии одной из клинически значимых малых аномалий сердца (МАС) и другого органа в сочетании с тремя и более значимыми внешними фенонами ДСТ и проявлениями вегетативной дисфункции (ВД). Генерализованной формой ДСТ следует называть случаи, при которых удастся выявить признаки клинически значимого вовлечения в соединительнотканый дефект трех и более органов и систем. Такой подход к диагностике клинических форм ДСТ сегодня потребовал широкого обсуждения [108]. По его инициативе в 2008 г. были созданы Комитет экспертов и рабочая группа по формированию методических рекомендаций на данную тему. В 2009 г. результатом их деятельности стало появление российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани». Были утверждены 7 диспластических синдромов и фенотипов и приняты их диагностические критерии [182]. Новая редакция российских рекомендаций (2012) содержит 6 фенотипов (исключен смешанный) [183].

Таблица 9

Значимость фенотипических признаков ДСТ в баллах

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Эпикант	2	Плоская грудная клетка	2
Искривление носовой перегородки	2	Воронкообразная грудная клетка	6
Патология зрения	4	«Ямка» на груди	2,5
Голубые склеры	1	Кифоз	6
Широкое переносье	1	Сколиоз	4
Седловидный нос	2	Астеническое телосложение	1
Оттопыренные уши	1	Изогнутые ресницы	1
Приросшие мочки	1	Легкое возникновение синяков	3
Гипертелоризм глаз	1	Грыжи	3
Высокое небо	3	Слабость мышц живота	3

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Бледность кожи	2	Поперечная исчерченность живота	3
Повышенная растяжимость кожи	3,5	Синдактилия пальцев стопы	3
Кожа как замша	2	Натоптыши	1
Нежная кожа	2	Плоскостопие	3,5
Выраженная венозная сеть кожи	3	Гипермобильность суставов	4
Морщинистость кожи	2	<i>Hallux valgus</i>	2
Пигментные пятна	1	Большая вытопка стопы	3
Килевидная грудная клетка	7	Сандалевидная щель	2
Расширенные капилляры	2	Наличие рубчиков на коже	2

Примечание: диагностическая сумма баллов: 1-я степень (вариант нормы) – менее 12 баллов; 2-я степень (легкая и умеренная) – 12–23 балла; 3-я степень (тяжелая) – более 23 баллов.

1) *Марфаноподобный фенотип* (синоним: MASS-подобный) включает широкий диапазон состояний от «неполного» СМ до более легких состояний, которые диагностируются при наличии признаков вовлечения как минимум трех систем: костно-скелетной, сердечно-сосудистой и хотя бы одной из двух – легочной или зрительной. Перечень висцеральных признаков: дилатация корня аорты в сочетании с миопией и/или ПМК и наличием признаков системного вовлечения СТ менее 5 баллов (по Гентским критериям).

2) *Первичный (изолированный) ПМК*. В тех случаях, когда речь идет о пограничном значении пролабирования створок митрального клапана сердца (МК), их утолщении (4 мм) и/или митральной регургитации I ст., но имеются признаки системного вовлечения СТ до 4–5 баллов, следует ставить диагноз пограничного ПМК. В тех случаях, когда степень пролабирования створок МК (менее 2 мм) не сопровождается признаками митральной регургитации и миксоматозной дегенерации (толщина створок 3 мм и менее), с высокой степенью вероятности можно говорить о том, что речь идет об одной из малых аномалий сердца (МАС).

3) *Марфаноподобная внешность* предполагает признаки преимущественного вовлечения костно-скелетной системы (наличие 4 и более костных признаков у лиц с астеническим телосложением) и от-

сутствие признаков вовлечения органа зрения, ССС и дыхательной системы. Признаки марфаноподобной внешности [310]:

- долихостеномелия;
- один из признаков арахнодактилии;
- асимметрия, килевидная, воронкообразная деформация грудной клетки;
- вальгусная деформация стоп;
- плоскостопие;
- протрузия тазобедренного сустава любой степени;
- сколиоз или тораколюмбальный кифоз;
- лицевые дизморфии (не менее 2 из 5: долихоцефалия, энотальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия).

4) *Элерсopodobный фенотип* включает в себя широкий диапазон состояний от «неполного» СЭД до легких и клинически менее значимых состояний, которые диагностируются при наличии признаков вовлечения кожи, мышечной системы, сосудов. Главное условие — наличие не менее 2 малых признаков вовлечения кожи (см. табл. 2).

5) *Доброкачественная гипермобильность суставов*: диагностируется при наличии 2 больших критериев ГМС, либо одного большого и 2 малых, либо 4 малых критериев. Двух малых критериев достаточно, если имеется близкий родственник с ГМС.

6) *Неклассифицируемый фенотип*: выявляется 5 и более баллов системного вовлечения СТ, отсутствует достаточное количество признаков для диагностики вышеперечисленных диспластических фенотипов. К данному фенотипу следует относить и случаи выявления не менее 6 малых внешних и/или висцеральных признаков ДСТ при условии исключения всех вышеперечисленных синдромов и фенотипов и при наличии отягощенного по ННСТ семейного анамнеза. Только в случае 6-го типа можно говорить о так называемой недифференцированной ДСТ (НДСТ).

Также рекомендации выделяют субклиническую форму — повышенную диспластическую стигматизацию на основании выделения внешних или висцеральных признаков. Фенотипы 1 и 3 частично совпадают по клиническим проявлениям с СМ, 4 и 5 — с классическим и гипермобильным типами СЭД. Неклассифицированный фенотип и повышенная диспластическая стигматизация имеют минимальные клинические проявления и близки к вариантам нормы. У детей дифференцировать ДСТ по синдромам и фенотипам сложнее вследствие неоконченного формирования органов и систем, неполной развернутости клинической картины. Рекомендации предлагают выносить ДСТ в качестве сопутствующего диагноза. Предлагаем считать данные конституциональные особенности клиническим и генетическим

фоном синтропных состояний, лежащих в основе формирования полиорганных нарушений.

2.2.2. Таблица диагностических признаков дисплазий соединительной ткани

На основании данных литературы [1, 216], опыта клиники и кафедры, собственных наблюдений на этапе набора материала нами была разработана диагностическая таблица первоначально из 50 диагностических признаков с количественной их оценкой. В основу ее положено наличие и выраженность ДСТ, каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности. Таблица опубликована нами в двух изданиях учебника «Детские болезни» (2007; 2012) и пяти — «Педиатрия» (2002—2010). В данной главе первоначальный вариант таблицы не приводится, отбор групп проводился с учетом 50 признаков.

Дети, поступившие в клинику, осматривались по единой методике с оценкой каждого признака и суммированием баллов. Диагностическим порогом считалась сумма 30 и более баллов, определенная по последовательному критерию отношения вероятностей Вальда. Данный балльный принцип использовался для оценки системного вовлечения СТ в Гентских критериях диагностики СМ [367].

Из более 9000 больных, находившихся в клинике детских болезней им. М. С. Маслова Военно-медицинской академии с 2002 по 2011 г., лишь у 5 были выявлены моногенные НЗСТ (4 мальчика с СМ и 1 девочка с метафизарной хондродисплазией Шмида). В двух случаях СМ марфаноподобное телосложение встречалось у одного из родителей, но клинически развернутого заболевания не наблюдалось. Два остальных случая СМ и случай метафизарной хондродисплазии Шмида были спорадическими.

Проведен отбор и клинико-лабораторный и инструментальный анализ обследования 496 детей и подростков:

1) 5 детей с установленными диагнозами моногенных НЗСТ (4 мальчика с СМ и девочка с метафизарной хондродисплазией Шмида).

2) В клинике был обследован 261 ребенок в возрасте от 4 лет 10 мес. до 17 лет 6 мес. с определением признаков ДСТ.

Сформировано 3 группы.

1-я группа, основная, 166 детей с **выраженным фенотипическим набором признаков ДСТ** и суммой баллов 30 и более по диагностической таблице, 84 девочки (50,6 %) и 82 мальчика (49,4 %). Средний возраст $123,88 \pm 48,1$ мес. ($10,32 \pm 4,00$ года). Средняя сумма баллов в группе $37,12 \pm 5,88$.

В составе группы были выделены подгруппы: (1а) из 39 детей с суммой баллов 40 и более и подгруппа из 22 детей с марфаноподобным фенотипом.

Было выделено 2 группы сравнения:

2-я группа, 45 детей с умеренной фенотипической выраженностью признаков ДСТ и суммой баллов от 20 до 29 (повышенная диспластическая стигматизация), 24 девочки (53,3 %) и 21 мальчик (46,7 %). Средняя сумма баллов в группе $25,25 \pm 3,11$. Группа служила для выявления специфичности фенов ДСТ и доказательства связи их числа и выраженности с органными изменениями. Средний возраст $124,55 \pm 46,77$ мес. ($10,38 \pm 3,90$ года).

3-я группа, 50 детей, находившихся на стационарном обследовании в клинике по поводу функциональных заболеваний с количеством баллов менее 20 (соответствует популяционным данным), 24 девочки (48,0 %) и 26 мальчиков (52,0 %). Средний возраст $153,46 \pm 41,52$ мес. ($11,78 \pm 3,46$ года). Средняя сумма баллов в группе $12,50 \pm 3,97$.

Группы сравнения были сформированы из детей соответствующих возрастов и заболеваний. Группы были рандомизированы по основным заболеваниям, возрасту, половому составу. Они не содержали детей IV–V групп здоровья.

3) Также были обследованы 230 мальчиков, воспитанников довузовских военных учебных заведений: 118 обследованных по месту учебы клинически здоровых подростков из Санкт-Петербургского Суворовского училища (для изучения распределения признаков ДСТ в популяции мальчиков, средний возраст $15,33 \pm 1,19$ года) и 112 обследованных в клинике кадет Санкт-Петербургского военно-космического кадетского корпуса (с целью изучения распределения признаков ДСТ в популяции подростков и в качестве дополнительной группы сравнения, средний возраст $15,67 \pm 1,19$ года).

Дети всех групп обследованы по единой программе. Большая часть неинвазивных исследований проводилась всем детям, в случае необходимости назначались обследования по показаниям:

1) общеклиническое (сбор индивидуального и семейного анамнеза, результаты объективного осмотра с оценкой проявлений ДСТ по единой таблице признаков, оценка физического развития);

2) общий анализ мочи, клинический анализ крови;

3) обследование ССС: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), кардиоинтервалография (КИГ);

4) обследования ЖКТ: УЗИ органов брюшной полости; по показаниям: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), суточное мониторирование желудочной кислотности;

5) обследование мочевыделительной системы: УЗИ почек;

6) обследование органов опоры и движения: рентгенографическое и УЗИ-исследования шейного отдела позвоночника. На втором этапе исследования – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия) поясничного отдела позвоночника и всего скелета;

7) обследование центральной нервной системы (ЦНС): неврологический осмотр, нейросонография (НСГ), электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных сосудов головы;

8) исследования тромбоцитарного гемостаза: подсчет числа тромбоцитов, исследование агрегационной функции;

9) биохимические исследования сыворотки крови: определение активности щелочной фосфатазы, трансаминаз, концентрации общего холестерина, калия, кальция, фосфора, натрия, хлора.

Диагностические исследования проведены в клинике детских болезней им. М. С. Маслова Военно-медицинской академии по единым критериям и одними специалистами: расшифровка ЭКГ – к. м. н. Ю. В. Середа; ЭхоКГ – к. м. н. Ю. В. Середа, к. м. н. В. В. Тихонов; УЗИ внутренних органов – к. м. н. Ю. И. Староверов, к. м. н. С. Б. Калядин, к. м. н. В. В. Тихонов; ФГДС и суточный мониторинг кислотности желудка – к. м. н. А. Г. Можейко; нейросонография (НСГ) – к. м. н. Т. Н. Платонова, С. В. Ярыгина; ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных сосудов головы – к. м. н. С. Б. Калядин; оценка рентгенограмм и УЗИ шейного отдела позвоночника – Т. И. Арзуманова; электроэнцефалография (ЭЭГ) – д. м. н. А. В. Миролубов. Инвазивные исследования проводились строго по показаниям. Остеоденситометрия проводилась в рентгенологическом отделении Центра экологической и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС РФ (к. м. н. И. Д. Никифорова).

Детям 1–3-й групп устанавливались диагнозы после обследования. Диагноз ДСТ в качестве основного или сопутствующего был поставлен в 36,7 % случаев. ДСТ в качестве основного диагноза детям 1-й группы устанавливался в 13,9 % случаев, когда основные жалобы и патогенез сопутствующих заболеваний были связаны с ДСТ. В остальных случаях этот диагноз был поставлен в качестве сопутствующего или отмечался как конституциональная особенность.

В литературе отмечалась полиорганность поражений с большим числом сопутствующих заболеваний при ДСТ. В подавляющем большинстве случаев детям 1-й группы ставилось более одного сопутствующего диагноза. Число таких диагнозов в 1-й группе было наибольшим (2,1 диагноза на ребенка в среднем), меньшим во 2-й (1,73) и наименьшим в 3-й (0,86). В 1-й группе частыми были диагнозы, связанные с наличием хронических очагов инфекции: аденоиды (13,9 %),

хронический тонзиллит (15,1 %). Высока частота миопии (21,1 %), что также отмечается в литературе. Высокой была частота нейроциркуляторной дисфункции (НЦД) (35,5 %). В 10,2 % в диагноз вошло и снижение МПКТ — в тех случаях, когда оно было значительнее $-2,5$ STD (среднеквадратичного отклонения), что имеет уже клиническое значение и является показанием для лечения.

Во 2-й группе аденоиды (17,8 %) и хронический тонзиллит (20,0 %) встречались несколько чаще, чем в 1-й. В группе также высока частота астеноневротических состояний (17,8 %) и миопии (11,1 %).

В группах 1 и 2 выше, по сравнению с 3-й, частота диагнозов гипертрофии аденоидов и хронического тонзиллита, сколиоза, ДСТ, дисбиоза кишечника. В 1-й группе значимо чаще встречаются БА, аденоиды, хронический тонзиллит, миопия, ОП, кишечные паразитозы, тромбоцитопатии, головные боли напряжения.

С целью выяснения наиболее чувствительных и специфичных признаков ДСТ проанализировано их распределение в обследованных группах и сочетание с полиорганными нарушениями по результатам обследования. Уже на этапе набора материала нами была отмечена низкая диагностическая ценность ряда признаков. Однако математическое доказательство ценности фенотипических признаков в сопоставлении с данными обследования было проведено по окончании сбора материала.

Оценка балльных шкал выполнена для выяснения ключевых вопросов исследования:

- 1) какова диагностически значимая сумма баллов?
- 2) какие признаки наиболее специфичны и информативны для их включения в окончательный вариант диагностической таблицы?
- 3) каков диагностический коэффициент каждого признака?

Полученные результаты были обработаны методами многофакторного системного анализа. При консультативной помощи системного аналитика к. т. н. А. В. Лебедева с помощью пакета программ STATISTICA for Windows Version 7.0.61.0 была сформирована общая матрица, сопоставляющая данные оценки фенотипических признаков ДСТ и результаты обследования. На первом этапе формировались кластеры, показывающие признаки, наиболее тесно связанные с изменениями со стороны внутренних органов, на втором — методом множественного корреляционного анализа оценивался диагностический вклад каждого признака.

Выявленная таким образом значимая сумма баллов для диагностики ДСТ составила $24,3 \pm 2,76$ ($p < 0,05$), что сопоставимо с первоначальным диагностическим порогом в 30 баллов. Была оценена диагностическая значимость балльной оценки признаков в процентах, рассчитана информативность разделов признаков и чувствитель-

ность каждого признака как по отношению к разделу, так и общий диагностический вклад.

Диагностическую ценность каждого признака следует понимать как чувствительность. К вопросу о специфичности каждого признака в данном исследовании мы, как и другие исследователи, подойти в настоящее время не можем, так как о специфичности признаков ДСТ не накоплено пока достаточных данных. В нашем исследовании наибольшую чувствительность (≈ 5 и более %) получили признаки 2.5 «астеническое телосложение», 2.6 «гипоплазия мускулатуры и жировой ткани», 5.1 «деформация грудной клетки», 5.2 «сколиоз», 7.1 «гипермобильность суставов рук», 7.2 «длинные пальцы кистей». Диагностическая ценность балльной оценки признаков по группам представлена на рис. 3 (см. цв. вклейку).

Таким образом, были выявлены наиболее информативные признаки. В ряде работ: И. А. Викторовой (2004), F. Malfait (2006), Э. В. Земцовского [65, 111, 369] отмечалась наибольшая информативность костных признаков и наименьшая — суставных. Между ними на втором месте по специфичности стоят кожные признаки. Как видно, 5 из 6 этих признаков — скелетные.

Графическая зависимость диагностической значимости признаков ДСТ представлена на рис. 4 (см. цв. вклейку). Для практического ответа на второй вопрос, представленный в начале данной главы, была проведена сортировка признаков. Доказано, что определение всех 50 признаков в практической деятельности имеет мало смысла, так как среди них есть трудновывявляемые и малоинформативные. Одним из практических результатов нашего исследования должно было явиться создание ревизованной таблицы диагностических признаков. Из 50 признаков ДСТ нами были исключены 20 и оставлены 30. Критерии исключения: сложность определения признака при низкой чувствительности (диагностическая ценность ≤ 1 %, высокий вариационный размах, приближающийся или превышающий процентное значение признака).

Мы использовали опыт исследователей, разработавших таблицы со значимостью признаков и присвоением им диагностического коэффициента [122, 215, 216]. Данный балльный принцип использовался и для оценки системного вовлечения СТ в новых Гентских критериях диагностики СМ [367].

При достижении общего вклада признака $>$ или ≈ 5 ему присваивался диагностический коэффициент 3, $>$ или ≈ 3 — диагностический коэффициент 2, < 3 — коэффициент 1. Таким образом, из всего комплекса были отобраны 30 наиболее значимых признаков: 6 важнейших получили коэффициент 3; 6 — коэффициент 2 и 18 — коэффициент 1.

В табл. 10 представлены критерии оценки фенотипической выраженности ДСТ. Отличием от ранее разработанных является не про-

стая констатация наличия или отсутствия признака, а балльная его оценка.

Таблица 10

Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани

Раздел	Признак	Критерии оценки в баллах	Коэффициент
1. Анамнез	1.1. Медленное заживление ран и рубцов	0 – нет жалоб 1 – единичные в течение жизни	1
	1.2. Боли в суставах	2 – несколько раз в год	1
	1.3. Чувство недостатка воздуха	3 – ежемесячно и чаще	1
	1.4. Повышенная утомляемость		1
	1.5. Синячковость, носовые кровотечения, кровоточивость по сосудисто-тромбоцитарному типу		1
2. Общий осмотр	2.1. Длина тела выше 95 центиля	0 – 4-й коридор и ниже по длине тела 1 – 5-й коридор (75–90 центиль) 2 – 6-й коридор (90–97 центиль) 3 – 7-й коридор (> 97 центиля)	1
	2.2. Грыжи, диастазы мышц	1 – диастаз прямых мышц живота, минимальная пупочная грыжа 2 – одна грыжа передней брюшной стенки 3 – 2 и более грыж	2
	2.3. Астеническое телосложение (см. рис. 5 и рис. 7)	0 – нормальное телосложение 1 – слабо выраженное 2 – средней выраженности 3 – значительно выражено	3
	2.4. Гипоплазия мускулатуры и/или жировой ткани	0 – нет 1 – слабо выражены 2 – средней выраженности 3 – значительно выражены	3

Раздел	Признак	Критерии оценки в баллах	Кэф-фициент
3. Кожа	3.1. Атрофические стрии и/или видимая сосудистая сеть	0 – нет 1 – слабо выражены 2 – средней выраженности 3 – значительно выражены	1
	3.2. Повышенная растяжимость кожи	0 – нет 1 – слабо выражена 2 – средней выраженности 3 – значительно выражен, более 3 см на животе при стандартном усилии	1
	3.3. Экхимозы, положительная проба щипка	0 – отрицательная 1 – слабopоложительная (1–3 петехии) 2 – положительная (более 3 петехий) 3 – выраженная (множественные петехии или формирование экхимоза)	1
	3.4. Сухая морщинистая кожа	0 – нет 1 – слабо выражена 2 – средней выраженности 3 – значительно выражена	1
	3.5. Поперечные складки на животе	0 – нет 1 – 1 после сгибания туловища 2 – 2 после сгибания туловища 3 – 3 и более	1
4. Голова	4.1. Долихоцефалия (рис. 6)	0 – нет, цефалический индекс $> 0,75$ 1 – слабо выражена, цефалический индекс $0,7–0,75$ 2 – средней выраженности, цефалический индекс $0,65–0,7$ 3 – значительно выражена, цефалический индекс $< 0,65$	1
	4.2. Длинная или короткая шея	0 – нет 1 – слабо выражена 2 – средней выраженности 3 – значительно выражена	1

Раздел	Признак	Критерии оценки в баллах	Коэффициент
	4.3. Аномалии ушных раковин (низкое расположение и асимметрия; неправильное развитие завитков; малые или приросшие мочки ушей; большие, маленькие или оттопыренные уши)	0 – нормальная форма 1 – 1 признак 2 – 2–3 признака 3 – более 3 признаков или значительная выраженность 2–3 признаков	1
	4.4. Высокое/готическое небо	0 – нет 1 – слабо выражено 2 – средней выраженности 3 – значительно выражено	1
5. Туловище	5.1. Деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная, уменьшение переднезаднего размера) (см. рис. 7 и рис. 10)	0 – нет 1 – 1-й степени 2 – 2-й степени 3 – 3-й степени	3
	5.2. Сколиоз/сколиотическая осанка	0 – нет 1 – I степени по В. Д. Чаклину ¹ 2 – II степени по В. Д. Чаклину 3 – III–IV степени по В. Д. Чаклину	3
	5.3. Грудной кифоз	0 – нет 1 – 1-й степени (легкий) 2 – 2-й степени (средней тяжести) 3 – 3-й и более степени	1
6. Лицо	6.1. Широко/близко расположенные глаза	0 – нет 1 – слабая выраженность 2 – средняя выраженность 3 – значительная выраженность	2
	6.2. Патология глаз (вывихи хрусталика, кератоконус, анизокопия, голубые склеры, колобомы)	0 – нет 1 – 1 признак 2 – 2 признака 3 – 3 и более признаков	2

Раздел	Признак	Критерии оценки в баллах	Коэффициент
	6.3. Скошенность подборodka	0 – нет 1 – слабая выраженность 2 – средняя выраженность 3 – значительная выраженность	1
7. Руки	7.1. Гипермобильность суставов (переразгибание в локтевых и лучезапястных суставах) (см. рис. 11)	0 – нет 1 – локтевые 90–100°, лучезапястные 45–90° при сгибании и/или разгибании 2 – локтевые 100–110°, лучезапястные < 30–45° при сгибании и/или разгибании 3 – локтевые > 110°, лучезапястные – складывание при сгибании и/или разгибании	3
	7.2. Длинные пальцы, положительные симптомы большого пальца (см. рис. 8, 9 и рис. 11)	0 – нормальная длина пальцев 1 – незначительное удлинение, пальцы смыкаются на запястье 2 – удлинение, пальцы на запястье перекрываются менее чем на 1 фалангу 3 – значительное удлинение, пальцы на запястье перекрываются на 1 фалангу, длина ладони > 0,1 длины тела	3
	7.3. Короткие/кривые мизинцы	0 – нет 1 – незначительное укорочение мизинцев (не достают до дистального межфалангового сустава IV пальца) 2 – укорочение и незначительная клинодактилия 3 – значительное укорочение, выраженная клинодактилия, в том числе других пальцев	1

Раздел	Признак	Критерии оценки в баллах	Коэффициент
8. Ноги	8.1. Увеличение длины стопы, плоскостопие (см. рис. 12)	0 – нет 1 – I степени, слабовыраженное (продромальное) 2 – II степени, комбинированное (перемежающееся) 3 – III и более степени, выраженное, длина стопы > 0,15 длины тела	2
	8.2. Гипермобильность суставов (переразгибание коленных суставов, сгибание стопы > 45°) (см. рис. 13)	0 – нет 1 – коленные 90–100°, голеностопные < 45–90° при разгибании 2 – коленные 100–110°, голеностопные 30–45° при разгибании 3 – коленные > 110°, голеностопные < 30° при разгибании	2
	8.3. Сандалевидная щель (см. рис. 14)	0 – нет 1 – I и II пальцы смыкаются 2 – I и II пальцы не смыкаются 3 – зазор более 10 мм	2

Примечания: I степень – угол Кобба 1–10°, II степень – 11–25°, III степень – 26–50°, IV степень – более 50°.



Результат от 0 до 3 баллов должен умножаться на 1, 2 или 3 в зависимости от коэффициента. Диагностическая сумма баллов для ревизованной таблицы составила $39,59 \pm 4,36$ балла ($p < 0,05$). Таким образом, за диагностически значимую для ДСТ можно принять сумму 40 и более баллов. Результат от 30 до 40 баллов можно трактовать как повышенную диспластическую стигматизацию.

Рис. 5 (собственное наблюдение).

Мальчик с марфаноподобным фенотипом. Астеническое телосложение (3 балла), долихостеномия, гипоплазия мускулатуры и жировой ткани (3 балла), воронкообразная деформация грудной клетки (1 балл)



Рис. 6 (собственное наблюдение). Мальчик со смешанным фенотипом. Долихоцефалия (3 балла), аномальная форма ушной раковины (2 балла), сколиоз (2 балла), воронкообразная деформация грудной клетки (3 балла)



Рис. 7. Мальчик со смешанным фенотипом. Воронкообразная деформация грудной клетки (3 балла)



Рис. 8 (собственное наблюдение). Арахнодактилия, симптом большого пальца (3 балла)



Рис. 9 (собственное наблюдение). Арахнодактилия (3 балла)



Рис. 10 (собственное наблюдение). Астеническое телосложение (3 балла), телекант (2 балла), воронкообразная грудная клетка (3 балла), пупочная грыжа (1 балл)



Рис. 11 (собственное наблюдение).
Гипермобильность лучезяпястного сустава (3 балла)



Рис. 13 (собственное наблюдение).
Гипермобильность голеностопного сустава (2 балла)



Рис. 12 (собственное наблюдение).
Плоскостопие (2 балла)

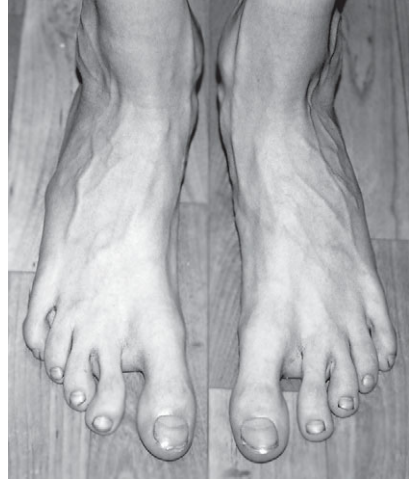


Рис. 14 (собственное наблюдение).
Арахнодактилия стоп, сандалевидная щель (2 балла)

2.2.3. Результаты изучения анамнеза

Изучалось распределение жалоб — число их на одного ребенка было наибольшим в 1-й группе (2,27). В 1-й группе частыми были кашель (18,1 %), затруднения носового дыхания (17,5 %), рецидивирующие боли в животе (16,9 %), боли в суставах, высыпания на коже, утомляемость (частота последних жалоб одинакова, по 10,8 %). Повышение артериального давления (АД) (18,0 %) значимо чаще встречается в 3-й группе. Графически распределение наиболее частых признаков заболевания представлено на рис. 15 (см. цв. вклейку).

Оценивались данные семейного анамнеза. По линии матери в 1-й группе наиболее часто отягощенность по заболеваниям ЖКТ (22,3 %), аллергическим заболеваниям (14,5 %), хроническому пиелонефриту (11,4 %). Во 2-й — по заболеваниям ЖКТ (20,0 %), хроническому пиелонефриту (8,9 %), раннему началу гипертонической болезни (8,9 %). В 3-й группе — по эндокринным заболеваниям (20,0 %). В 1-й и 2-й группах значимо чаще семейный анамнез со стороны матери отягощен по заболеваниям ЖКТ, аллергии, хроническому пиелонефриту. Значимо чаще в 3-й группе отягощен анамнез по эндокринным заболеваниям. У матерей детей 1-й и 2-й группы не выявлено учащения варикозной болезни.

По отцовской линии часто, но без межгрупповых различий встречаются заболевания ЖКТ. В 1-й группе чаще отмечено осложнение анамнеза по аллергическим заболеваниям и артритам. В 3-й группе анамнез чаще отягощен по гипертонической болезни (ГБ).

Изучен семейный анамнез по заболеваниям дедушек и бабушек. Различий в частоте отягощенности по инсультам не прослеживается. Высока частота отягощенности и по раннему развитию ГБ (32,5; 37,8 и 22,0 %), имеется значимое повышение частоты во 2-й группе, но по двум линиям анамнез чаще всего отягощен в 3-й группе. По аллергическим заболеваниям (включая БА) отягощенность по одной линии значимо выше в 1-й группе, также в ней выше процент детей с отягощенным анамнезом. Отягощенность по двум линиям выше во 2-й группе.

Семейная отягощенность по остеохондрозу значимо выше в 1-й группе, также в ней значимо выше процент детей с отягощенным анамнезом. По варикозной болезни семейный анамнез чаще отягощен в 1-й группе (10,3 %), но без статистической значимости.

По раннему развитию сахарного диабета частота наивысшая в 3-й группе (16,0 %), значимо выше отягощенность по двум линиям в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й; процент детей, имеющих отягощенный анамнез, значимо ниже во 2-й группе. По другим эндокринным заболеваниям (как правило, это заболевания щитовидной железы) частота во 2-й группе (13,3 %) значимо выше контроля.

Наибольшие различия продемонстрировала отягощенность по заболеваниям ЖКТ по одной линии, несмотря на то что превалирование в гастроэнтерологических заболеваниях 1-я и 2-я группы не показывали. Частота отягощенности в этих группах практически равна (22,3 и 22,2 %) и значимо выше, чем в 3-й группе. Кроме того, в обеих группах выше частота отягощенности по двум линиям (8,4 и 13,3 %). Также в этих группах значимо выше процент детей, имеющих отягощенный анамнез.

Частота отягощенности анамнеза по артритам также максимальная в 1-й группе (18,1 %) без значимого различия с 3-й. По заболе-

ваниям почек значимо выше процент отягощенности по двум линиям во 2-й группе (4,4 %), также в ней выше число детей, имеющих отягощенный анамнез (8,9 %).

Учитывая наш интерес, направленный на выявление нарушений МПКТ, при сборе анамнеза обращалось внимание на наличие переломов костей у детей и их родителей. У детей 1-й группы прослеживается значимое увеличение частоты переломов (18,7; 8,9 и 4,0 % в группах), в том числе неоднократных, сходная тенденция прослеживается среди детей 2-й группы. У родителей учащения переломов не наблюдается. Таким образом, ДСТ являются предрасполагающим фактором к развитию переломов костей, у родителей больных такая закономерность не выявлена.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1) четкая отягощенность семейного анамнеза по заболеваниям ЖКТ в группах детей с ДСТ;

2) отягощенность по развитию остеохондроза среди бабушек и бабушек детей с выраженными проявлениями ДСТ (1-я группа);

3) данные о более высокой частоте пиелонефрита у матерей детей с ДСТ;

4) более высокая частота аллергических заболеваний в семьях детей с ДСТ, что, однако, может иметь ограниченное диагностическое значение, так как это обусловлено контингентом больных с более высокой частотой бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита в группах с ДСТ. По данным литературы, известно, что среди детей с ДСТ частота аллергической патологии выше.

В семьях детей с ДСТ не выявлена семейная отягощенность по ГБ и сахарному диабету.

2.2.4. Показатели физического развития в исследуемых группах

Учитывая вариабельность возрастов в группах, простые числовые данные длины, массы тела, размаха рук у детей исследуемых групп представляются малоинформативными. Мы предполагаем, что малая информативность соотношений «размах рук/ДТ» и «рост сидя/стоя» у детей обусловлена вариабельностью индивидуальных темпов роста туловища и конечностей. По данным литературы, у взрослых эти признаки являются значимыми, так как процессы роста завершены [108–112].

Мы сочли более информативным сравнение результатов с возрастными нормативами. Дети с физическим развитием ниже среднего и средним чаще встречались в 3-й группе, с высоким — во 2-й, с очень высоким — в 1-й группе. Дети с ДСТ более высокорослы, чем дети из

группы сравнения. Дефицит массы тела (МТ) значимо чаще встречался в 1-й и 2-й группах, а избыток — в 3-й.

На рис. 16 (см. цв. вклейку) графически представлено распределение физического развития детей в группах. Дети с уровнем физического развития ниже среднего и средним чаще встречаются в 3-й группе, с высоким — во 2-й, с очень высоким — в 1-й группе. Дети с ДСТ более высокорослы, чем дети из группы сравнения. Дефицит массы тела значимо чаще встречается в 1-й и 2-й группах, а избыток — в 3-й.

По результатам определения параметров физического развития родителей длина тела матерей и отцов у детей 1-й группы максимальная, 2-й — несколько ниже, 3-й — еще ниже, но данная тенденция не имеет статистической значимости. Лишь ИМТ матерей в 1-й группе значимо ниже.

2.2.5. Результаты определения числа баллов в группе здоровых подростков

Из 230 кадетов сумма баллов от 20 до 29 была выявлена у 13, более 30 — у одного подростка (35 баллов). Таким образом, частота повышенной диспластической стигматизации составила 5,65 %, ДСТ — 0,43 %. Данные цифры позволяют оценить частоту ДСТ допризывного контингента.

Можно сопоставить эту частоту с частотой клинически значимой ДСТ у детей, обследованных в клинике. Из приблизительно 9000 детей ДСТ выявлена у 166, что составляет около 2 %. Частота ДСТ среди детей, обследованных по поводу заболеваний, несколько выше, чем среди контингента здоровых кадетов, что представляется вполне естественным.

Среди здоровых кадетов изучено распределение конституциональных типов в группе подростков. Отмечается преобладание астеноидного и астеноидно-торакального типов.

2.3. Нарушения сердечно-сосудистой системы при дисплазиях соединительной ткани

2.3.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений сердечно-сосудистой системы

Интерес к изучению ДСТ был инициирован кардиологами. В настоящее время проблема дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС) изучена значительно лучше других органных аспектов и отражена в монографиях Э. В. Земцовского. Изучение направления началось с расшифровки патогенеза и клиники ПМК [111, 112].

Педиатрами под руководством профессора В. В. Чемоданова было обследовано 102 ребенка с фенотипическими признаками ДСТ и выявлены:

1) кардиоваскулярные дисплазии — 87,1 %: эктопически крепящиеся хорды — 58,5 %; ПМК — 36,3 %; дилатация аорты — 17,6 %;

2) дисплазии ЖКТ и гепатобилиарной системы: перегиб желчного пузыря (ЖП) — 39,2 %; аномалия желчного пузыря (ЖП) — 11,8 %; гастроптоз — 2,9 %; рефлюкс — 4,9 %;

3) изменения мочевыделительной системы — 46,1 %: пиелэктазия — 25,5 %; нефроптоз — 3,9 %; повышенная подвижность почек — 7,8 %; гипотония мочеточников — 5,9 %; синдром Фрейли — 2,9 %.

Выявлено, что частота выявления дисплазий внутренних органов повышается в зависимости от количества и выраженности внешних фенотипических признаков ДСТ [58, 59].

Дисплазия соединительной ткани сердца. У детей и подростков ее частота существенно выше, чем у взрослых. Данный вопрос был исследован детскими кардиологами Архангельска под руководством профессора В. И. Макаровой. У 95,5 % детей с ДСТ было выявлено поражение ССС. Отмечено частое сочетание неполноценности соединительнотканых структур сердца с отклонениями в функционировании ВНС. Эктопические хорды левого желудочка: поперечные — 40,2 %, диагональные — 29,8 %, продольные — 16,5 %, множественные — 13,5 %. В $2/3$ случаев у детей с ПМК определяется вегетативный дисбаланс по ваготоническому типу, у $1/3$ — по гиперсимпатикотоническому. Были выявлены возможные составляющие ДСТС:

1) изменения структуры МК в виде миксоматозной дегенерации;

2) аномалии развития клапанного аппарата и подклапанных структур: «избыточность створок», неправильное их прикрепление, удлинение хордальных нитей, аномальная тракция папиллярных мышц;

3) нарушения сократимости и релаксации миокарда левого желудочка сердца (ЛЖ);

4) клапанно-желудочковая диспропорция;

5) нарушение вегетативной иннервации створок и подклапанных структур на фоне вегетативной или психоэмоциональной дисфункции;

6) дефицит ионов магния (выявляется у 85 % пациентов). Установлено, что в условиях гипомagneмии фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген [176, 177].

Московскими педиатрами под руководством академика РАМН А. Г. Румянцева обследовано 532 подростка с ЭхоКГ-признаками ДСТС. У 51 % выявлены затруднения венозного оттока из полости

череп: гипотония внутренних яремных вен, их миофасциальная компрессия или клапанная недостаточность; у 42 % — признаки функциональной недостаточности вен нижних конечностей по результатам проб (в группе сравнения — 0 %) [193].

У взрослых, несмотря на полиорганность поражений при ДСТ, ведущей патологией является кардиоваскулярная. В этой связи терапевтами Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова были обследованы 103 больных — мужчины с неосложненной стенокардией I и II функционального класса: 1-я группа — 50 больных без ДСТ и 2-я группа — 53 больных с ДСТ. При холтеровском мониторинге значимые нарушения ритма и проводимости были выявлены во 2-й группе: наджелудочковая экстрасистолия в 49 % (в 1-й группе 25 %), желудочковая экстрасистолия в 78 % (27 %), в том числе высоких градаций 19 % (5 %), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия 17 % (6 %), пароксизмы мерцания предсердий 21 % (4 %). Во 2-й группе отмечалось достоверное увеличение размеров аорты и изменение геометрии ЛЖ, заключающееся в увеличении размера и уменьшении толщины стенок. При сцинтиграфии миокарда дефекты накопления выявлены во 2-й группе: умеренные 21 % (76,5 %), средние 54 % (13 %), тяжелые 25 % (10,5 %). Однососудистое поражение во 2-й группе выявлено в 28 % (60 %), двухсосудистое в 49 % (22 %) и трехсосудистое в 23 % (18 %). Это свидетельствует о значении ДСТ как фактора, утяжеляющего течение ишемической болезни сердца (ИБС) [218]. Также были выявлены особенности ИБС: преобладание нарушений ритма; раннее и выраженное развитие сердечной недостаточности; болевой синдром при малой пораженности коронарных артерий; отсутствие гиперхолестеринемии и ожирения. С увеличением числа признаков ДСТ у больных увеличивается количество висцеральных маркеров [217].

Специалистами из Научного центра здоровья детей РАМН было выявлено, что ДСТС у детей включает пролапс атриовентрикулярных клапанов, эктопически крепящиеся хорды (ЭКХ), аневризмы аорты, синусов Вальсальвы и МПП. ЭКХ имеют фиброзное или фиброзно-мышечное строение, в 95 % располагаются в полости ЛЖ, в 5 % в полости ПЖ; у детей в зависимости от расположения выделяют диагональные, продольные и поперечные хорды. При ПМК высока частота выявления желудочковых (18—91 %), наджелудочковых экстрасистол (16—80 %) [47].

В работе, проведенной в Новосибирске и посвященной полиорганной патологии при ДСТ, выявлено наличиеотягощенного семейного анамнеза: в 26,2 % случаев ДСТ имела место у одного из родителей, в 59,5 % случаев ею страдали оба родителя. У всех установлена патология течения беременности: слабость родовой деятельности (44 %),

гестозы (43 %). Астеническое телосложение имело место у 66,7 % (14,6 % в группе сравнения), снижение МТ в 85,7 % (9%), слабое развитие жировой ткани в 85,7 % (0 %), вялая мускулатура брюшной стенки 90 % (0 %). Самые многочисленные жалобы были связаны с кардиальной и вегетативной симптоматикой (66,7 и 59,5 %). По результатам обследования чаще всего выявлялись поражения ССС (59,5 %) — ЭКХ, пролапсы МК и ТК, снижение сократительной способности миокарда. Изучение сосудистой реактивности показало снижение депрессорной активности в регуляции сосудистого тонуса, изменение индекса сосудистой адаптации [185].

Пролапс митрального клапана (ПМК). Был описан в 1963 г. J. Barlow и W. Roscock. Термин «пролапс» — смещение или сдвиг органа или его части из нормальной позиции через отверстие или в полость. Одна из сильных и постоянных корреляций с ПМК — астенический хабитус [395]. Дж. Сингхом [и др.] по результатам широко известного Фрамингемского исследования был введен термин «малая аномалия сердца» (МАС). С помощью ЭхоКГ было обследовано 1696 мужчин и 1893 женщин. Митральная регургитация выявлялась у 19,0 и 19,1 %, трикуспидальная у 14,8 и 18,4 %, аортальная у 13,0 и 8,5 % [415]. Следует подчеркнуть, что лишь 1–2 % пациентов с ПМК имеют одно из моногенных ННСТ [336]. Сочетание ПМК с клинической симптоматикой позволяет говорить о синдроме ПМК. Для него характерны ВД, артериальная гипотензия, нарушения сердечного ритма и нарушения реполяризации на ЭКГ [111].

В исследовании Н. Л. Ролик наблюдала у взрослых больных с ПМК нарушения ритма: желудочковые экстрасистолы в 18–90 %, наджелудочковые — в 16–80 %, синоатриальные — в 3–5 %, атрио-вентрикулярные блокады в 9 %; синдром слабости синусового узла — 2,5–17 %, синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) — в 12–35 %. При ПМК в группе 16–33 лет выявлены жалобы: сердцебиения в 77,1 %; сосудистые нарушения в конечностях в 71,4 %; нарушения терморегуляции в 67,5 %; вегетативные кризы в 47 %; кардиалгии в 36,1 %; перебои в работе сердца в 36,1 %. Частота синяковости 42,3 %, носовых кровотечений 28,2 %. Часты синкопальные состояния (50 %), липотимия (88 %), мигренозные головные боли (50,6 %). Вегетативные кризы и сосудистые нарушения чаще встречаются у больных без миксоматозной дегенерации створок. У 8,9 % заподозрено наличие пограничных психических расстройств. Малосимптомное течение ПМК выявлено у 14,5 % [205].

По данным упоминавшегося Фрамингемского исследования, популяционная частота первичного ПМК составляет 2,4 % [318]. ПМК чаще бывает у женщин 20–30 лет с массой тела менее 50 кг, часто выявляется уменьшение полости ЛЖ. Характерные жалобы: боли

в грудной клетке, синкопальные состояния, диспноэ, повышенная тревожность. Объективные данные — систолический шум, риск прогрессирующей митральной регургитации, внезапной смерти, снижение АД [411]. По отечественным данным, распространенность ПМК в молодом возрасте выше и составляет 4,3 % [112].

По данным академика РАМН А. И. Мартынова [и др.], у взрослых при ПМК мигренозные боли встречаются в 12–51 %; инфекционный эндокардит в 3–6 %; боли в левой половине грудной клетки в 32–65 %, миофасциальные боли в 86 %. В происхождении болевого синдрома общепринята точка зрения о ведущей роли ВД. Гипервентиляция, спровоцированная ВД, составляет 16–31 %. Сердцебиения и перебои в работе сердца — 26–79 %. Повышенная растяжимость кожи — 16–31 %. Воронкообразная деформация грудной клетки — 43–62 %, другие изменения (уменьшение переднезаднего размера грудной клетки, сколиоз за счет дисплазии связочного аппарата) — 8–21 %. Повышенная подвижность в суставах — 46–52 %, что превышает популяционную. Первичная трахеобронхиальная дискинезия за счет нарушения упругости трахеи и бронхов выявлена у 73 % [168–170].

Классификация ПМК предложена R. V. Devereux в 1987 г.: первичный, вторичный (при СМ, СЭД, ДМПП); по описанию аномальности клапана (обрыв или удлинение хордальных нитей, увеличение и прогиб створок); по клинической тяжести (без регургитации, со средней или высокой степенью или другими осложнениями) [311]. Американские кардиологи D. Levy и D. Savage в 1987 г. выделили ряд состояний, сочетающихся с ПМК: заболевания СТ (СМ, СЭД, НО, сколиоз, ДСТ); болезни сердца (врожденные пороки сердца, аневризма МПП, аномалия Эбштейна, пролапс ТК, аортального клапана, ЭКГ-аномалии — дисфункции синусового узла, синдром WPW, увеличение интервала Q–T, эндомикардиальный фиброз, кардиомиопатия, спазм коронарных артерий, коронарный атеросклероз); гематологические заболевания (синдром Виллебранда); нейроэндокринные и метаболические заболевания (гипертиреозидизм, хронический тиреоидит), заболевания ВНС — дизавтономия; психические расстройства (агорафобия, панические атаки) [364].

По данным итальянского исследователя M. Maresca [et al.], клинические проявления ПМК у взрослых включают астеноневротические расстройства (64–70 %), кардиалгии (до 75 %), цефалгии (51 %), нарушения сердечного ритма (50 %), синкопальные состояния (4–29 %). Пролапс передней створки МК наблюдается в 44–77 %, задней — в 23 %, обеих — в 33 % случаев. Среди женщин ПМК встречается в 2 раза чаще, максимальная частота у женщин в 20–29 лет, у мужчин в 30–39 лет. При патологоанатомических исследованиях

в 50 % при ПМК выявляется миксоматозная дегенерация (утолщение створок, диффузное повреждение фиброзного слоя, исчезновение коллагеновых фибрилл). Чувствительность метода ЭхоКГ для выявления ПМК — 87–96 %, специфичность — 87–100 %. Тип кровообращения нормальный или гиперкинетический (32–62 %). При аускультации систолический щелчок слышен в 43 %, систолический шум в 20 %, «немой» ПМК — 33–80 %. У больных с ПМК типичных кардиальных болей не выявлено; выявляются миофасциальные боли (кожная, мышечная гипералгезия в 86 %). Большинство болей в грудной клетке вызвано фиброзитом. Внезапная смерть при ПМК 1,9 на 10 000 наблюдений, всего описано около 100 случаев (реже, чем при других заболеваниях сердца). Дополнительные факторы риска: женский пол, регургитация III–IV ст., укорочение интервала Q–T, нарушения реполяризации, миксоматозная дегенерация створок, синкопальные состояния в анамнезе. Неврологическая симптоматика отмечается у 11 % больных (нарушения мозгового кровообращения, ишемические инсульты, мигрень). В клинике отмечается наличие геморрагического синдрома (по мнению авторов, за счет тромбоцитарных нарушений, снижения фактора Виллебранда (ФВ)) [371].

По данным В. М. Делягина [и др.], ПМК у практически здоровых детей встречается в 4–14 %, у детей с БА в 30 %, у детей с нарушениями ритма сердца в 23 %. При ДСТ частота ПМК 91 %. По данным ЭхоКГ, распределение пролапсов клапанов таково: ПМК — 82 %; аортального — 7 %; 3-створчатого — 4 %; сочетанные — 7 %. Миксоматозная дегенерация МК отмечается в 14 % ПМК. МЖП и стенка ЛЖ имеют тенденцию к уменьшению, размеры полостей и сократимость не нарушены [95].

По данным Г. П. Ковалевой, специфичность ЭхоКГ для выявления ПМК — 100 %, чувствительность 97 %. Количество ЭКГ-особенностей на одного больного ДСТС 2,86. Частота нарушений ритма у больных с ПМК не зависит от пола и степени регургитации. У больных со сниженной парасимпатической активностью меньше частота вегетативных кризов, гипервентиляционного, кардиалгического синдромов [134].

Эктопические крепящиеся хорды (аномально расположенные, ЭКХ). По данным А. И. Мартынова, среди взрослых ЭКХ встречаются у 4–17 %, ПМК у 4–15 %, из них у 77 % он сочетается с пролабированием других клапанов. При ЭКХ признаки ДСТ выражены слабее, чем при ПМК. Тяжесть ПМК коррелирует с количеством фенотипических признаков. У больных с ПМК и ЭКХ отсутствуют признаки, характерные для СМ и СЭД (арахнодактилия, удлинение верхних конечностей, подкожные узелки) [169, 170].

По данным А. В. Сумарокова [и др.], ЭКХ в 95 % расположены в полости ЛЖ и крепятся к стенкам желудочков, представляя собой

дериват внутреннего мышечного слоя, возникающего в эмбриональном периоде при отшнуровке папиллярных мышц; гистологически имеют фиброзное, фиброзно-мышечное или мышечное строение; их топография у детей и родителей в большинстве случаев идентична. Могут представлять собой дополнительные элементы проводящей системы сердца. У больных с ЭКХ и ПМК отмечена наибольшая распространенность аномалий СТ. ЭКХ следует рассматривать как одно из проявлений малых ДСТ, включающих пролабирование атриовентрикулярных клапанов, недостаточность клапанов глубоких вен нижних конечностей, трахеобронхиальную дискинезию, грыжи, плоскостопие, геморрой, кифосколиоз, миопию, астеническое телосложение [228]. У детей с ЭКХ изменения на ЭКГ встречаются в 37 % (24 % — экстрасистолическая аритмия; 17 % — суправентрикулярная экстрасистолия; 5 % — синдром ранней реполяризации; 3 % — WPW). В 91 % слышны высокоамплитудные, вибрационные шумы. ЭКХ расположены продольно в 89 %. У детей в 21,8 % (у взрослых в 55 %) выявлены признаки гипотонической дискинезии крупных бронхов. Полость ЛЖ уменьшена у детей и взрослых [98]. Основное клиническое значение ЭКХ заключается в том, что они являются одной из возможных причин аритмии, при этом наиболее распространены над- и желудочковые экстрасистолии [221, 222].

Данный вопрос изучен авторами классификации МАС С. Ф. Гнусаевым и Ю. М. Белозеровым, ими был обследован 1061 ребенок 1–15 лет, у 98 % которых выявлены МАС, их встречаемость имела зависимость от возраста и не являлась стабильной. Результаты представлены в табл. 11 [79].

Таблица 11

**Распространенность малых аномалий сердца
у детей 1–15 лет (%)**

Вариант микроаномалии	Мальчики (n = 536)	Девочки (n = 525)	Всего (n = 1061)
Предсердия и межпредсердная перегородка			
Пролабирующий клапан нижней полой вены	0,9	1,1	1,0
Увеличенная евстахиева заслонка, более 1 см	28,0	23,8	25,9
Открытое овальное окно	3,0	5,7	4,3
Небольшая аневризма МПП	0,6	1,3	0,9
Аномальные трабекулы в ПП	1,9	1,3	1,6
Пролабирующие гребенчатые мышцы в ПП	12,1	7,3 *	9,7

Вариант микроаномалии	Мальчики (n = 536)	Девочки (n = 525)	Всего (n = 1061)
Трикуспидальный клапан			
Смещение септальной створки в полость правого желудочка сердца (ПЖ) < 1 см	32,7	30,5	31,6
Дилатация атриовентрикулярного отверстия справа	9,0	6,5	7,7
Пролабирование ТК	5,2	3,8	4,5
Легочная артерия			
Дилатация ствола легочной артерии	27,4	23,1	25,1
Аорта			
Погранично узкий корень аорты	10,3	9,9	10,1
Погранично широкий корень аорты	8,6	9,3	9,0
Дилатация синусов Вальсальвы	31,9	23,1*	27,5
Двустворчатый аортальный клапан	0,4	0,6	0,5
Асимметрия створок аортального клапана	4,4	3,8	8,2
Пролабирование аортального клапана	7,3	5,9	6,6
Деформация выносящего тракта желудочка систолическим валиком в верхней трети МЖП	2,1	1,3	1,7
Левый желудочек			
Поперечно расположенные трабекулы в полости	4,7	4,6	4,6
Продольно расположенные трабекулы в полости	9,5	5,5 *	7,5
Диагонально расположенные трабекулы в полости	22,2	22,1	22,1
Митральный клапан			
Пролабирование митрального клапана	17,0	28,2 *	22,5
Эктопическое крепление хорд передней створки	9,5	8,4	9,0
Эктопическое крепление хорд задней створки	1,1	0,4	0,8
Нарушение распределения хорд передней створки	23,1	36,2 *	29,6
Нарушение распределения хорд задней створки	6,5	3,6 *	5,1
Дополнительные группы папиллярных мышц	2,1	2,1	2,1

* Значимость различий показателей между группами мальчиков и девочек.

Нарушения ритма и проводимости. Московскими педиатрами под руководством профессора В. Ф. Демина установлены ЭКГ-изменения, ассоциированные с синдромом ДСТС: синдром преждевременного возбуждения желудочков; СРРЖ (у детей с ЭКХ 72 %, у взрослых 19 %); преждевременные желудочковые комплексы; нестабильность конечной части желудочкового комплекса в задненижних отведениях. У детей с ДСТ с нарушениями ритма и проводимости синдром вегетативной дисфункции (ВД) чаще протекает по ваготоническому типу, в виде пресинкопальных, синкопальных и астенических состояний, кардиалгии, головных болей напряжения и часто сопровождается психопатологическими расстройствами. По данным КИГ, практически все дети с СДСТ имеют проявления ВД [96].

Другой группой московских педиатров выявлено, что частота ДСТ у детей с нарушениями ритма сердца составляет 76,2 %. У детей с пароксизмальной тахикардией на фоне ДСТ в 55,6 % выявляется синдром преждевременного возбуждения желудочков. На фоне ДСТ в 70,3 % выявлены МАС (пролапсы, ЭКХ и трабекулы ЛЖ). Частота возрастала с утяжелением ДСТ [129].

У 48,9 % детей с ДСТ диагностируются нарушения сердечного ритма, чаще — блокада правой ножки пучка Гиса и смешанные экстрасистолии. Наблюдается четкая связь между степенью тяжести ДСТ и наличием нарушений ритма [74].

По результатам исследований О. Б. Степура, среди взрослых ДСТС включает пролапсы клапанов, аневризмы МПП и синусов Вальсальвы, ЭКХ. Последние встречаются у 17 % населения (по данным вскрытий), в 95 % случаев они находятся в полости ЛЖ, в 5 % — в полости ПЖ. Кардиалгии у лиц с ЭКХ встречаются в 42 % случаев, сердцебиения — у 34,5 %. Гипервентиляционный синдром отмечается в 55 % случаев, нарушения терморегуляции — в 50 %, синкопальные состояния — в 55 %, сосудистые нарушения в конечностях — в 40 %, тошнота — в 38 %, ощущения «кома в горле» — в 30 % случаев. Перечисленные нарушения свидетельствуют о ВД. У больных с ДСТС меньше полость ЛЖ (это подтверждается нашими данными, см. подразд. 2.3.2.2.). У 58,8 % больных с ПМК обнаруживается дискинезия билиарного тракта (ДБТ), выявлена корреляция с астеническим типом конституции. Количество ЭКГ-особенностей было достоверно большим у больных в возрасте 16–25 лет (по сравнению с больными в возрасте 26–37 лет). У больных с ДСТС выше активность парасимпатического отдела ВНС. У 67,1 % с ПМК и 43 % с ЭКХ выявлен гиперкинетический тип гемодинамики [221].

М. Ю. Галактионовой выявлено, что у детей с нарушениями ритма и проводимости сердца чаще, чем в группе здоровых, выявляются клинические признаки ВД (69 %), ДСТС (58 %). Частота фенотипи-

ческих маркеров ДСТС варьировала от 26 % у детей с редкими ЭКГ-синдромами до 80 % у пациентов с гетеротопными аритмиями [71].

Петербуржскими кардиологами из лаборатории по изучению ДСТ Федерального центра им. В. А. Алмазова доказано, что суточный профиль диастолического давления у молодых людей с ДСТ характеризуется меньшими значениями в сравнении со здоровыми людьми. Изменения реполяризации являются частыми находками у лиц с ДСТ, не связаны с нарушением сократимости миокарда и свидетельствуют об избыточном симпатическом обеспечении [204].

Нейроциркуляторная дисфункция (НЦД). Данный термин в конце 90-х гг. XX в. был введен в педиатрию усилиями сотрудников нашей кафедры [209] взамен менее удачного, на наш взгляд, термина «вегетососудистая дистония». Внедрение термина началось с опубликования в 1999 г. 4-го издания учебника «Детские болезни», данная глава видоизменяется, но сохраняется в течение уже четырех изданий. Смысл заключался в унификации терминологии, выработке единства взглядов и преемственности понятий у педиатров и терапевтов [209]. Диагностикой и лечением НЦД традиционно занимаются педиатры, поэтому нозологическая форма помещена нами в данном разделе, хотя НЦД находится на стыке педиатрии и детской неврологии. Некоторые аспекты НЦД затрагиваются нами в подразд. 2.8.2.1. За время, прошедшее с 1990-х гг., наблюдается «привыкание» педиатров к данной трактовке, что отражено и в соответствующем разделе национального руководства «Педиатрия» [137].

Говоря о генетической предрасположенности к НЦД, необходимо подчеркнуть постоянную связь вегетативных нарушений и ДСТ, а также общий для них преимущественно «медленный» тип ацетилирования вследствие низкой активности N-ацетилтрансферазы. Нулевой аллель гена *NAT2* может являться общим звеном патогенеза НЦД и ДСТ. Этиологически эти состояния объединяет большая подверженность детей с ДСТ стрессам. Патогенетически НЦД и ДСТ объединяет также системность и полиорганность жалоб и нарушений.

С точки зрения «соматического» подхода к проблеме НЦД у детей целесообразно выделять 3 основных уровня возможных нарушений:

- 1) надсегментарный (кора головного мозга, лимбико-ретикулярный комплекс);
- 2) сегментарный (периферическая нервная система, включая вегетативный и соматический отделы);
- 3) подсегментарный (органы и системы органов, тканевый обмен веществ, субклеточные образования, молекулярные взаимодействия) [209].

Педиатры из Ставрополя, базирующиеся еще на старой терминологии, в начале 2000-х гг. зарегистрировали у 68,9 % детей с ВД МАС,

из них эктопические хорды у 53,3 %, ПМК у 26,4 %, пролапс трикуспидального клапана (ПТК) у 10,2 %. Изменения на ЭКГ выявлены у 73 % (синусовая аритмия, миграция водителя ритма, предсердные и желудочковые экстрасистолии). С частотой 61,6 % встречались стигмы дизэмбриогенеза [127].

Педиатрами из Владикавказа выявлены при ВД ЭКГ-признаки нарушений ритма и проводимости, изменений реполяризации. У большей части больных выявлены признаки ДСТ (астенический тип конституции — 56,7 %; нарушения осанки — 47,5 %; неправильная форма черепа — 40,8 %; высокое небо — 31,7 %; гипермобильность суставов — 31,7 %). В очередной раз была выявлена тесная взаимосвязь между числом внешних фенотипических признаков ДСТ и частотой выявления ЭКГ-признаков ДСТС [128].

Педиатрами белорусской школы выявлено, что неполноценность СТ значительно чаще сочетается с отклонениями парасимпатического звена ВНС. Сделан вывод, что наследуются как особенности структуры СТ, так и характер вегетативного обеспечения гладкой мускулатуры органов, миокарда и кровеносных сосудов [53].

Московскими педиатрами под руководством Н. А. Коровиной выявлено, что при ВД вегетативный статус коррелировал с частотой МАС. Обследовано 119 детей с ВД, у 32,8 % наблюдался смешанный, у 38,6 ваготонический, у 28,6 % симпатикотонический тип. Частота ДСТ среди детей с нарушениями ритма и проводимости составила 76,2 %. ДСТ выявляется у детей с пароксизмальной (81,8 %) и непароксизмальной тахикардией (75 %). Самым частым признаком ДСТ является ГМС (71,4 %) [143].

В литературе имеется много исследований, посвященных изучению психологических особенностей при ДСТ у детей и подростков. Так, А. В. Почивалов и А. В. Бабкина в своем недавнем исследовании особое место в клинике ДСТ отводят психопатологическим изменениям, характеризующимся сочетанием аффективных и личностных расстройств. Было обследовано 60 подростков 11—17 лет с симптомами ВД в сочетании с признаками ДСТ. Диспластические изменения в сердце выявлены у 90 %, нарушения ритма у 62 %: миграция водителя ритма у 23 %, синоатриальная блокада II ст. у 5 %, АВ-блокада I ст. у 2 %, синдром WPW у 3 %, одиночные желудочковые экстрасистолы у 7 %, наджелудочковая экстрасистолия у 10 %. При ЭхоКГ изолированный ПМК подтвержден у 20 %, сочетанный пролапс атриовентрикулярных клапанов у 8 %, эктопические хорды ЛЖ у 38 %, сочетание удлиненных створок МК с эктопическими хордами и трабекулами ЛЖ у 8 %. К психологическим особенностям при обсуждаемом синдроме относят: неадекватность самооценки, низкий уровень притязаний, невысокую социальную смелость, конформизм, тревожность,

аутизацию. Анализ показал наличие психовегетативной дисфункции у подростков с ДСТ. Анализ циркадного профиля и вариабельности сердечного ритма позволил установить, что у детей с синдромом ДСТ нарушение функции ВНС связано преимущественно с повышением тонуса симпатического отдела [195].

В исследовании мы попытались проследить некоторые взаимосвязи НЦД и ДСТ: эхоархитектоники и биоэлектрической активности головного мозга (надсегментарный уровень), регуляцию вегетативного тонуса и реактивности (сегментарный уровень), формирование моторных нарушений в желудке, особенности строения шейного отдела позвоночника, кровоснабжения по магистральным сосудам головы, патогенетическую общность нарушений в системе гемостаза (подсегментарный уровень).

Детям 1-й группы НЦД в качестве основного диагноза устанавливалась в 23,5 %, 2-й группы — в 31,1 %, 3-й группы — в 54,0 %. В качестве сопутствующего диагноза НЦД устанавливалась детям 1-й группы в 12,0 %, 2-й группы — в 13,3 %, 3-й группы — в 8,0 %.

2.3.2. Собственные результаты обследования сердечно-сосудистой системы

Интерес к проблеме ДСТ был индуцирован в первую очередь кардиологами и ими же исследован. Поэтому изменения ССС при ДСТ изучены лучше, чем в других функциональных системах, и наши данные только дополняют их.

2.3.2.1. Результаты электрокардиографического исследования

Детям исследуемых групп проводилось ЭКГ с помощью аппарата Siemens (Германия) по стандартной методике, проводились пробы с физической нагрузкой и форсированным дыханием. Наиболее высокие и наглядные числовые значения показателей ЭКГ представлены на рис. 17 (см. цв. вклейку).

Количество ЭКГ-признаков на одного ребенка максимально в 1-й группе (3,16). Во всех группах высока частота эктопического ритма, метаболических нарушений и неполной блокады правой ножки пучка Гиса. В 1-й группе формирование эктопического ритма и миграция водителя ритма отмечается реже, чем в 3-й. Чаще отмечено вертикальное / полувертикальное положение электрической оси (18,7 и 4,0 % соответственно), смещение электрической оси вправо (15,6 и 4,0 %), феномен укороченного интервала $P-Q$ (3,8 и 0 %).

Для выявления параллелизма степени органических нарушений при ДСТ с увеличением числа фенотипических проявлений нами из

1-й группы была выделена подгруппа 1а из 39 детей с числом баллов более 40 (17 девочек, 22 мальчика). Сопоставив числовые значения, можно прийти к выводу, что результаты ЭКГ в подгруппе 1а практически не отличаются от данных 1-й группы в целом. Единственное отличие — более низкая частота нормального положения электрической оси сердца (10,3 и 59,0 % соответственно).

2.3.2.2. Результаты эхокардиографического исследования

ЭхоКГ проводились на диагностическом аппарате Omnia Sonoline (Siemens) по стандартным методикам. Во всех группах наиболее частыми изменениями было наличие эктопически крепящихся хорд в полости ЛЖ, прогиб створок и аномалии трикуспидального клапана (ТК). Число нарушения на одного больного максимально в 1-й группе (2,02; 1,84 и 1,16 соответственно). Нормальная ЭхоКГ значимо чаще встречается в 3-й группе. Результаты ЭхоКГ достаточно демонстративны. Так, в 1-й группе с высокой значимостью выше частота ЭКХ в полости ЛЖ (58,7 и 21,1 %); клинически малозначимого ПМК без признаков миксоматозной дегенерации створок и без значимой недостаточности (так называемого физиологического пролапса) (46,8 и 23,7 %), ПМК (9,2 и 0 %), прогиба и регургитации на створках трехстворчатого клапана (ТК) (22,0 и 10,5 %), прогиба, регургитации, деформация створок клапана легочного ствола (ЛС) (9,2 и 0%), расширения синусов Вальсальвы (11,0 и 0 %). В 1-й группе реже встречаются крупные размеры сердца (0,9 и 10,5 %), частота аномалий ТК в 1-й группе незначимо ниже (11,0 и 21,0 %). Такой показатель, как аномалия папиллярных мышц (АПМ), не наделен диагностическим значением.

Во 2-й группе изменения сходные, но менее выраженные. Также значимо выше частота ЭКХ в полости ЛЖ (46,4 и 21,1 %), физиологического ПМК (37,5 и 23,7 %), прогиба и регургитации на створках ТК (37,5 и 10,5 %), прогиба, регургитации, деформации створок клапана ЛС (12,5 и 0 %). Ниже частота крупных размеров сердца (0 и 10,5 %).

Графическое распределение наиболее частых изменений ЭхоКГ в исследуемых группах представлено на рис. 18 (см. цв. вклейку).

39 детям подгруппы 1а была выполнена ЭхоКГ. Практически все основные нарушения в подгруппе 1а встречались чаще, чем в группе в целом. Так, чаще встречались «физиологический» ПМК (64,1 и 46,8 %), значимый ПМК (17,9 и 9,2 %), прогиб / регургитация / деформация створок ТК (28,2 и 22,0 %), прогиб / регургитация / деформация створок клапана ЛС (20,5 и 9,2 %), расширение синусов Вальсальвы (20,5 и 11,0 %). На одного ребенка также наблюдается несколько больше нарушений (2,41 и 2,02). По сравнению с данны-

ми группы сравнения выше частота гипокинезии МЖП (7,7 и 0 %). Как и в предыдущем случае, аномалия папиллярных мышц (АПМ) не имеет значения, частота ее ниже. По результатам ЭхоКГ имеется параллелизм между степенью внешних проявлений ДСТ и числом нарушений, выявляемых данными исследованиями.

2.3.2.3. Результаты кардиоинтервалографического исследования

Части детей во всех группах проведена кардиоинтервалография (КИГ), которая выполнялась в случае выявления синусового ритма с помощью аппарата ЭКГ Siemens проведением клиноортостатической пробы, компьютерным подсчетом интервалов и оценкой показателей по общепринятой методике [52]. При оценке вариабельности сердечного ритма учтен опыт подобных исследований, в том числе при НЦД.

Частота нормального вегетативного тонуса в группах не различается. Частота исходной симпатикотонии значимо ниже в 1-й и 2-й группах (30,7 и 20,0 против 70,8 %), соответственно, частота ваготонии в этих группах значимо выше (34,6 и 44,0 % по сравнению с 0 %). По показателям ВР имеются различия с показателями 2-й группы: в ней значимо ниже частота нормальной (24,0 и 45,8 %) и, соответственно, выше частота гиперсимпатической реактивности (76,0 и 50,0 %). По 1-й группе таких закономерностей не прослеживается. Величины индекса ВР в группах не различаются. Графически результаты КИГ представлены на рис. 19 (см. цв. вклейку).

В подгруппе 1а несколько выше частота нормального исходного вегетативного тонуса, чем в группе в целом (50,0 и 34,6 %), за счет чего ниже частота исходной ваготонии (16,7 и 34,6 %). В остальном показатели КИГ подгруппы и 1-й группы не различаются. В подгруппе 1а выше частота асимпатической вегетативной реактивности (11,1 и 4,2 %). По сравнению с данными группы сравнения, в подгруппе 1а значимо чаще определяется нормальный исходный вегетативный тонус (50,0 и 29,2 %), ваготония (16,7 и 0 %) и, соответственно, ниже тонус симпатический (33,3 и 70,8 %).

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1. У детей с ДСТ выше количество ЭКГ-феноменов на одного больного, чем у детей 3-й группы. Чаще отмечается вертикализация положения электрической оси и ее смещение вправо, реже — нормальное положение.

2. У детей с ДСТ выше число изменений на ЭхоКГ, нормальная картина регистрируется реже, чем у детей 3-й группы. Значимо выше частота эктопически крепящихся хорд в полости ЛЖ, «физиологического» и эхографически значимого ПМК, регургитация на ТК и кла-

пане ЛС, расширение синусов Вальсальвы. Крайне редко встречаются крупные размеры сердца.

3. Отмечается известный параллелизм между степенью внешних проявлений ДСТ и числом выявляемых на ЭхоКГ нарушений.

4. По результатам КИГ, у детей с ДСТ чаще, чем у детей 3-й группы, регистрируется исходный тонус с преобладанием ваготонии (НЦД по ваготоническому типу) без выраженных преобладаний вегетативной реактивности.

2.4. Нарушения системы органов дыхания при дисплазиях соединительной ткани

2.4.1. Дисплазии соединительной ткани и патология легких

В формировании рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей существенную роль играет ДСТ. По данным З. В. Нестеренко, частота признаков ДСТ у детей с обструктивными рецидивирующими бронхитами составляет 93 %, у детей с острыми обструктивными бронхитами — 37 %, с БА — 21 %. У детей с ДСТ обструктивный синдром протекает тяжело и длительно. У половины детей с признаками ДСТ, имевших в первые три года жизни эпизоды бронхиальной обструкции, в последующем не отмечается повторения этих симптомов, что может быть объяснено дифференцировкой органов и систем, в том числе и бронхолегочной [185].

Одно из проявлений — трахеобронхиальная дискинезия за счет слабости соединительнотканного каркаса бронхов. По данным В. Ф. Демина, при БА ДСТ отмечаются в $\frac{2}{3}$ случаев, что значительно превышает популяционную частоту и подтверждает их роль в возникновении бронхообструкции. Особенности БА у детей с ДСТ: вегетативная окраска приступа; при легкой БА — «немой» вариант бронхоспазма; при среднетяжелой и тяжелой — высокий удельный вес аномалий бронхиального дерева; осложнения в виде пневмоторакса и подкожной эмфиземы; неадекватный ответ на бронхолитики; преимущественно проксимальный характер обструктивных нарушений [96].

У детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы чаще встречаются элементы ДСТ [56]. По мнению С. М. Гавалова, малые формы ДСТ чаще встречаются в группе с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы (27 %). При БА на их фоне более высока потребность в бронхолитиках и кортикостероидах; при хроническом бронхите — в антибактериальной и муколитической терапии [69].

По данным педиатров г. Иваново, у детей, страдающих рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами ($n = 61$), определя-

ются множественные стигмы дизэмбриогенеза, отмечены полиорганные нарушения (пиелозктазия — 21,3 %; миопия, астигматизм, косоглазие — 32,8 %; эктопические хорды ЛЖ — 80,76 %; ПМК — 26,22 %; открытое овальное окно — 4,91 %; зарастание слезно-носового канала — 11,5 %; оксалурия — 42,62 %; деформация ЖП — 57,4 %; ДБТ — 37,7 %; хронический гастроуденит — 40,9 %; гемангиомы 3,3 %; геморрагический синдром — 11,5 %; энурез — 34,4 %; хронический пиелонефрит — 22,9 %). Выраженность этих сдвигов изменяется в зависимости от тяжести синдрома ДСТ [207].

Н. А. Коровиной с сотрудниками были обследованы 84 ребенка с различной тяжестью БА. Частота проявлений ДСТС увеличивалась по мере нарастания тяжести БА. Сочетание признаков ДСТС достоверно чаще наблюдалось при тяжелой и средней тяжести БА. Проявления ДСТ чаще встречались при сочетании БА с ВД. При этом чаще наблюдалась ВД по ваготоническому и смешанному типу [144].

В исследовании В. В. Зеленской, выполненном в Новосибирске, ДСТ выявлена у 32 % детей с БА. Только при ДСТ встречаются спонтанный пневмоторакс и подкожная эмфизема [106]. По данным саратовских педиатров, при ДСТ БА чаще протекает в тяжелой форме (при наличии ДСТ тяжелая форма у 44,1 %, в группе сравнения в 32,2 %). При ДСТ чаще встречались и более длительно протекали обострения. Показатели, отражающие тяжесть течения БА, находятся в тесной корреляционной связи с костно-скелетными проявлениями ДСТ. Частота рецидивов язвенной болезни у подростков в 1,3 раза выше и пропорциональна выраженности ДСТ. Также чаще и длительнее протекают рецидивы хронического пиелонефрита [211].

По данным С. Ф. Гнусаева, течение БА, ассоциированной с ДСТ, имеет ряд особенностей: более ранний дебют заболевания, вегетативная окраска приступа, меньшая устойчивость к эмоциональным и физическим нагрузкам, более продолжительный приступный период, атипичное и более тяжелое течение, высокий процент сопутствующих заболеваний. В группе детей с БА на фоне ДСТ значимо чаще встречаются другие аллергические заболевания, более высоки значения IgE, чем в группе детей с БА без ДСТ [80].

Примечательно, что, по данным ряда исследователей, генетический полиморфизм (ГП) генов системы детоксикации задействован в формировании БА [300, 377, 393]. Взаимосвязь ДСТ и БА прослеживается и в нашем исследовании (см. подразд. 2.10).

2.4.2. Собственные результаты обследования системы органов дыхания

Диагноз БА в качестве основного или сопутствующего выставлялся 28 детям 1-й группы (16,9 %) чаще, чем в 3-й. БА являлась одним

из самых частых заболеваний у детей с ДСТ. Диагноз обструктивного бронхита в качестве основного или сопутствующего выставлялся 3,6 % детям 1-й группы.

Функция внешнего дыхания (ФВД) была исследована у 32 детей 1-й группы (28 с диагнозом БА и 4 с диагнозом обструктивного бронхита). Обследованные дети 3-й группы не имели диагнозов БА и обструктивного бронхита, а также жалоб со стороны органов дыхания. У детей 1-й группы значимо чаще выявлены нарушения ФВД по обструктивному (18,7 %) и смешанному (9,4 %) типу. Это связано с наличием в группе высокой частоты больных БА. По нашему мнению, ДСТ самостоятельно не вызывает нарушений ФВД, но отягощает течение БА и обструктивного бронхита. У детей 1-й группы без БА нарушений ФВД не было выявлено.

2.5. Дисплазии соединительной ткани и патология органов пищеварения

2.5.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов пищеварения

ЖКТ, как система, богатая коллагеном, при ДСТ вовлекается в патологический процесс. Тем не менее работы, посвященные исследованию структуры и функции ЖКТ при ДСТ, немногочисленны.

По данным В. Ф. Демина [и др.], ДБТ по гипомоторному типу выявляется при ПМК в 60 %, при эктопически крепящихся хордах в $1/3$ случаев. При ПМК чаще выявляется недостаточность кардии (40–64 %), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (14–45 %), аномалии ЖП (20–53 %), долихосигма (40–84 %); хронический гастродуоденит протекает со стертой клинической картиной, склонностью к торпидному течению [96]. По результатам тех же авторов, при ДСТ заболевания органов пищеварения диагностированы в 91 % (ДБТ – 78 %, хронический гастродуоденит – 78 %, дисбиоз кишечника – 39 %, реактивные изменения поджелудочной железы – 48 %). Степень выраженности ДСТ находится в корреляционной зависимости от количества фенотипических проявлений ДСТ [133].

Для выяснения причин болей и дискомфорта в грудной клетке больным с ПМК К. L. Koch [et al.] была проведена эзофагеальная манометрия и провокационный тест кислотой. Заболевания пищевода выявлены у 80 %. У больных с ПМК без болей в грудной клетке моторика пищевода нормальная [359].

Кожа, опорно-двигательный аппарат, клапаны сердца, все слои стенки пищевода (кроме эпителия) имеют мезенхимальное происхождение. Педиатрами Тверской государственной медицинской

академии под руководством профессора С. Ф. Гнусаева было обследовано 156 детей с хроническим гастроудоденитом. По данным 24-часовой рН-метрии пациенты разбиты на 3 группы: с кислым гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), с щелочным ГЭР, без патологического ГЭР. У детей с кислым ГЭР чаще выявлялись признаки ДСТ: внешние (нарушение осанки, ГМС, плоскостопие, миопия) и со стороны внутренних органов (удвоение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почек, повышенная их подвижность, пролапсы клапанов сердца, расширение корня аорты). Полученные данные позволяют предположить роль ДСТ в генезе кислого ГЭР. Развитие щелочного ГЭР в большей степени определяется патологией билиарного тракта (деформацией ЖП) [6]. При ДСТ часто встречается поражение ЖКТ, при этом наиболее яркими проявлениями являются симптомы со стороны пищевода. Показано, что вовлечение ЖКТ выявляется намного чаще, чем клиническая симптоматика. Наиболее вероятно, что малые симптомы ДСТ, так же как и системные заболевания СТ, могут являться одной из причин развития патологического рефлюкса [78].

На формирование ДСТ-ассоциированной гастроудоденальной патологии у детей оказывают влияние следующие факторы: наследственная отягощенность по соединительнотканым маркерам, заболеваниям ЖКТ и нервной системы, возраст матери на момент рождения ребенка старше 25 лет, выкидыши в акушерском анамнезе, обострение пиелонефрита, прием лекарств во время беременности и стремительные роды. Гастроудоденальные заболевания в большинстве случаев сочетаются с патологией различных отделов ЖКТ, в структуре которой преобладают кариес, ДБТ, запоры. Нарушения вегетативной регуляции у детей с гастроудоденальной патологией на фоне ДСТ характеризуются ваготоническим типом ВД, напряжением симпатического отдела ВНС, снижением ее функционального резерва и недостаточным вегетативным обеспечением функций. Наиболее информативными показателями прогноза формирования гастроудоденальной патологии у детей являются тонкая гиперэластичная кожа, аномалии прикуса и роста зубов, высокое нёбо, долихоцефалия, сандалевидная щель, плоскостопие, нарушение осанки, цефалгии, оксалурия, рецидивирующие носовые кровотечения, дистальный гипергидроз, тошнота в транспорте, запоры, склонность к образованию экхимозов. Показателями прогноза более тяжелого течения следует считать наличие нарушений осанки, гиперэластичной тонкой кожи, ГМС, высокого нёба, долихоцефалии, плоскостопия и арахнодактилии [6]. В недавно завершённой работе педиатров из Твери показано, что на фоне ДСТ у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью чаще выявляются жалобы диспепсического характера, воспалительные

и эрозивные изменения слизистой оболочки пищевода, более выражен патологический ГЭР по данным 24-часовой рН-метрии [7].

Дети с ДСТ составляют группу риска по формированию гастродуоденальных заболеваний и ассоциированных с ними кариеса, ДБТ с возрастанием степени по мере увеличения тяжести ДСТ. План обследования и лечебных мероприятий у детей с ДСТ-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями должен учитывать полиорганный характер поражений ЖКТ и высокую частоту сопутствующей патологии со стороны нервной, мочевыделительной систем, ЛОР-органов и опорно-двигательного аппарата [238]. Особенности ассоциированных с ДСТ гастродуоденальных заболеваний являются ранний дебют, высокая частота обострений, преобладание диспепсических и астенических жалоб, распространенный характер поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Сроки манифестации, частота обострений и тяжесть течения взаимосвязаны с выраженностью ДСТ [238].

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки на фоне ДСТ имеет определенные особенности: ранний дебют с преобладанием нетипичного болевого и диспепсического, астенического, кардиалгического синдромов. Для пациентов с язвенной болезнью на фоне ДСТ характерны многообразные изменения тонической, моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, проявляющиеся в виде рефлюксных и гипомоторных явлений [2]. В опубликованном в 2012 г. исследовании московских педиатров у 122 детей с ДСТ выявлены более ранний дебют хронического гастродуоденита, высокая частота обострений, распространенный характер поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и склонность к воспалительно-деструктивным процессам [212].

2.5.2. Собственные результаты обследования органов желудочно-кишечного тракта

2.5.2.1. Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости

Практически всем детям в качестве скринингового метода обследования выполнялось УЗИ органов брюшной полости и почек, проводившееся на диагностическом аппарате Omnia Sonoline (Siemens). При выполнении УЗИ осуществлялись пробы на подвижность почек в вертикальном положении. Изменения на УЗИ органов брюшной полости представлены на рис. 20 (см. цв. вклейку).

Больше всего изменений наблюдалось среди детей 1-й группы (0,38 на одного больного). Нормальная картина УЗИ значительно чаще встречалась в 3-й группе (65,4; 84,1 и 88,0 % соответственно), так-

же в ней чаще были случаи гепатоспленомегалии (2,5, 2,3 и 8,0 %). Самыми частыми изменениями в 1-й и 2-й группах были деформации ЖП. В 1-й группе значимо чаще наблюдались деформации ЖП: трактуемые специалистами УЗИ как стойкие (17,6 и 4,0 %) и нестойкие (6,3 и 0 %), избыточная подвижность печени при дыхании (5,7 и 0 %). Во 2-й группе выше процент нестойких деформаций ЖП (4,5 и 0 %).

Таким образом, в группе детей с ДСТ реже встречаются нормальные результаты исследования, бесспорно чаще встречаются деформации ЖП, а также избыточная подвижность печени при дыхании. Количество нарушений максимально в группе детей 1-й группы и составляет 0,38 на одного ребенка.

В подгруппе 1а УЗИ органов брюшной полости выполнено 37 детям. Результаты подгруппы мало отличаются от результатов группы в целом, несколько выше частота нестойких деформаций ЖП, ниже — избыточной подвижности печени при дыхании. Число УЗИ-признаков на одного ребенка практически совпадает. Результаты данных подгруппы и данных группы сравнения сходны. По мере увеличения числа диагностических баллов значительного учащения УЗИ-находок не происходит.

Необходимо отдельно остановиться на результатах УЗИ органов брюшной полости здоровых кадетов. Исследование было проведено 111 подросткам 14—17 лет, обучающимся в Военно-космическом кадетском корпусе и проходившим медицинскую комиссию при поступлении. Из них был отобран 51 подросток с жалобами функционального характера и 60 подростков, не имеющих жалоб. Из УЗИ-находок были выявлены деформации ЖП, суммарная частота деформаций среди подростков с функциональными жалобами составила 9,8 %, а в группе здоровых детей 0 %. Частота деформаций в 1-й группе выше, чем в обоих этих случаях. Сравнение показателей с данными 1-й группы доказывает наличие различий в частоте деформаций ЖП. Данный признак практически не встречается в группе здоровых детей.

2.5.2.2. Результаты фиброгастроуденоскопии

При наличии показаний (в связи с болями в животе или в целях динамического обследования при ранее диагностированной патологии ЖКТ) некоторым детям проводилась ФГДС. Частота болей в животе в группах не различается (16,9; 17,8 и 20,0 % соответственно). ФГДС производилась детским фиброгастроуденоскопом Olympus GIF-XPE (Япония).

Самыми частыми изменениями были поверхностные воспалительные изменения в антральном отделе желудка, частыми находками были эндоскопические признаки ДБТ, дуодено-гастральный ре-

флюкс (ДГР) и недостаточность кардии. По большинству признаков зарегистрированы значимые различия с результатами группы сравнения. Так, в 1-й группе значимо чаще встречаются поверхностные воспалительные изменения в антральном отделе (95,2 и 66,7 %), недостаточность кардиального сфинктера (73,8 и 33,3 %), дистальный эзофагит (14,3 и 0 %). Значимо реже в 1-й группе отмечаются эндоскопические признаки ДГР (14,3 и 25,0 %).

Во 2-й группе значимо чаще поверхностные воспалительные изменения в антральном отделе желудка (95,8 и 66,7 %), недостаточность кардиального сфинктера (75,0 и 33,3 %) и ДГР (50,0 и 25,0 %), но реже эндоскопические признаки ДБТ (37,5 и 58,3 %). Графически изменения при ФГДС представлены на рис. 21 (см. цв. вклейку).

В группе детей с ДСТ, при сопоставимой частоте болей в животе, чаще встречаются воспалительные изменения в антральном отделе и недостаточность кардиального сфинктера с признаками эзофагита. Эти результаты согласуются с недавно опубликованными данными [212]. Значимых различий в частоте функциональной диспепсии / ФРЖ, гастрита / гастродуоденита, ДБТ, т. е. наиболее распространенных гастроэнтерологических диагнозов, не выявлено. Естественно, что ФГДС выполнялась чаще по поводу заболеваний ЖКТ, поэтому частота их среди обследованных этим методом детей выше, чем по группам в целом.

2.5.2.3. Результаты суточного мониторинга внутрижелудочной рН

Также по показаниям проводилось суточное мониторирование внутрижелудочной рН с помощью прибора для длительного мониторинга кислотности в трех точках ЖКТ при помощи трансназального зонда «Гастроскан-24» (НПП Исток-Система, г. Фрязино Московской области) с записью данных на жесткий диск. Обычно использовались стандартные точки: нижняя треть пищевода, дно и пилорический отдел желудка.

Как правило, ФГДС и рН-метрии желудка проводилась одним и тем же детям, однако метод рН-метрии начал использоваться в клинике несколько позднее, поэтому число детей с определением внутрижелудочной рН в 1-й и 2-й группах несколько ниже, чем число детей, которым выполнялась ФГДС. Результаты суточного мониторинга внутрижелудочной рН представлены на рис. 22 (см. цв. вклейку).

Нормоацидность с убедительной достоверностью чаще регистрировалась в 3-й группе. По результатам рН-метрии значимо чаще в 1-й группе регистрировались гиперацидность (53,1 и 37,5 %) и патологический ДГР (87,5 и 37,5 %). Последнее обстоятельство может

быть связано с высокой частотой деформаций ЖП. Гиперацидность, вероятнее всего, связана с более высокой частотой ваготонии среди детей 1-й группы (данные подразд. 2.3.2).

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1) Среди детей с ДСТ значимо выше, чем у детей 3-й группы, количество ультразвукографических изменений со стороны органов ЖКТ, в первую очередь деформаций ЖП.

2) Четкого параллелизма тяжести ДСТ с числом изменений на УЗИ органов брюшной полости не наблюдается.

3) У детей с ДСТ, при идентичной с детьми 3-й группы частоте болей в животе, по результатам ФГДС, значимо чаще встречаются воспалительные изменения в антральном отделе желудка, недостаточность кардиального сфинктера и признаки дистального эзофагита.

4) По результатам интрагастрального мониторинга рН, у детей с ДСТ чаще, чем у детей 3-й группы, регистрируется гиперацидность и патологический ДГР.

2.6. Дисплазии соединительной ткани и патология органов мочевыводящей системы

2.6.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов мочевыводящей системы

Изменения в системе органов мочевыделительной системы изучены при ДСТ несколько хуже, чем изменения со стороны других систем. По данным исследования В. Ф. Демина [и др.], ДСТ выявляется в 72 % у детей с острыми и хроническими формами пиелонефрита, гломерулонефрита, интерстициального нефрита. Пиелонефрит чаще протекает малосимптомно, проявляясь, как правило, лишь мочевым синдромом [96].

По данным другой группы московских педиатров, при обследовании детей с заболеваниями мочевой системы частота синдрома ДСТС составила 75,4 %. У детей с ДСТС нарушена нейроэндокринная регуляция при вторичной иммунной недостаточности [70].

Работа архангельских педиатров выявила у детей с оксалурией высокую частоту внешних признаков ДСТ (42,4 %): МАС в 79 %. При оксалатной нефропатии часты признаки ГМС (переразгибание локтевых суставов – 80 %) [115].

А. Н. Узуновой обследовано 52 ребенка с вторичным хроническим пиелонефритом; 32 из них имели фенотипические признаки ДСТ, у всех с помощью УЗДГ выявлены нарушения почечной гемодинамики [240].

Большое многоэтапное и хорошо описанное исследование органов системы мочевого выделения проведено детским нефрологом из Нальчика А. М. Мамбетовой. У детей с ДСТ выявлена высокая частота врожденных пороков развития органов мочевой системы, наиболее тяжелые варианты ДСТ встречались при гидронефрозе и пузырно-мочеточниковом рефлюксе, осложненном рефлюкс-нефропатией [162]. У большинства детей с врожденными пороками органов мочевой системы преобладают средняя и тяжелая степень ДСТ, максимально частые при рефлюкс-нефропатии с артериальной гипертензией (93,3 %) и гидронефротической трансформацией (75,7 %). Более тяжелая степень ДСТ чаще ассоциируется с осложнениями перинатального периода, вызвавшими перевод 14,8–17,9 % детей в реанимационное отделение новорожденных. Средняя и тяжелая ДСТ способствуют развитию структурных изменений почечной ткани и ренопаренхиматозной артериальной гипертензии, вторичный пиелонефрит протекает с частыми рецидивами [163, 164].

Исследователями из Ленинска-Кузнецкого пиелоектазии были выявлены у 12,1 % подростков с ДСТ (3,4 % в группе сравнения) [126].

Выявлена и связь мутаций генов коллагена с наследственными болезнями почек. Мутации гена коллагена IV типа обнаруживаются у значительной части больных с персистирующей гематурией. У гетерозигот мутация вызывает обычно изолированную непрогрессирующую гематурию. Мутация обоих аллельных генов в аутосомах или мутация гена, кодирующего IV тип коллагена и расположенного в X-хромосоме (α_5 цепь IV типа коллагена), приводит к прогрессирующему поражению почек, которое часто сочетается с нейросенсорной тугоухостью [298].

2.6.2. Собственные результаты обследования органов мочевого выделительной системы

Практически всем детям исследуемых групп, наряду с УЗИ органов брюшной полости, проводилось и УЗИ почек. На момент обследования у детей не наблюдалось лейкоцитурии, дети с обострением пиелонефрита или гломерулонефрита в группы не включены.

Приведенные изменения отличаются большим разнообразием. Они подразделены на приобретенные и врожденные. На одного ребенка приходится в 1-й группе 0,36 и во 2-й — 0,5 ультрасонографических нарушений со стороны почек. Суммарная частота врожденных аномалий почек в 1-й группе значимо чаще, чем в 3-й (8,8 и 0 %), в основном за счет преобладания одно- и двустороннего удвоения ЧЛС (суммарно 5,0 и 0%), а также за счет более редких и одиночке незначимых аномалий (синдром Фрейли, агенезия и кисты

почки). Среди условно приобретенных нарушений в 1-й группе чаще встречались: нефроптоз (6,3 и 0 %), избыточное смещение почек (5,7 и 0 %), односторонняя пиелоэктазия (4,4 и 0 %) и суммарная частота пиелоэктазий (5,0 и 0 %). Объединяя частоту нефроптоза и избыточного смещения почек, можно получить суммарную частоту гиперподвижности почек, которая выше в 1-й (12,0 и 0 %) и 2-й (9,1 и 0 %) группах. Графически изменения почек представлены на рис. 23 (см. цв. вклейку).

Во 2-й группе суммарная частота врожденных аномалий почек близка к данным 1-й, также значимо чаще, чем в 3-й (9,1 и 0 %), за счет одностороннего удвоения (4,5 и 0 %) и кист почек (4,5 и 0 %). Во 2-й группе выше частота гиперподвижности почек (9,1 и 0 %) и односторонней пиелоэктазии (13,6 и 0 %).

УЗИ почек выполнено 37 детям подгруппы 1а. В данной подгруппе, по сравнению с данными группы в целом, не прослеживается увеличения частоты аномалий почек. По сравнению с данными группы сравнения, выше частота односторонних пиелоэктазий и суммарная частота врожденных аномалий. Как и в случае с УЗИ органов брюшной полости, параллелизма при утяжелении комплекса внешних признаков ДСТ с нарастанием числа находок на УЗИ почек не выявлено.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1) Среди детей с ДСТ, по сравнению с детьми 3-й группы, высок уровень приобретенных аномалий почек: гиперподвижности почек, нефроптоза, пиелоэктазии.

2) У детей с ДСТ, по сравнению с детьми 3-й группы, высока частота удвоения почек.

3) Параллелизма при утяжелении комплекса внешних признаков ДСТ с нарастанием числа находок на УЗИ почек не выявлено.

2.7. Дисплазии соединительной ткани и патология органов опоры и движения

2.7.1. Связь дисплазий соединительной ткани и патологии органов опоры и движения

Данная проблема представляет особый интерес для хирургов и ортопедов. Московскими ортопедами у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца (МАС) выявлены диспластические изменения скелета: различные виды нарушения осанки — 80,7 %, плоскостопие — 57,2 %, сколиоз — 56,5 %, деформация ГК — 46 %. Это сочетание диктует необходимость включения в обследование пациентов с МАС ортопедического обследования [67].

Синдром гипермобильности суставов (СГС). Степень подвижности суставов имеет в популяции нормальное распределение. Гипермобильность суставов (ГМС) отмечается приблизительно у 10 % людей, лишь у небольшой части из них она носит патологический характер, распространенность ГМС выше у негроидов и арабов. Наличие ГМС нередко удается установить у кровных родственников. ГМС часто выявляется у детей дошкольного возраста, чаще у девочек, с возрастом распространенность уменьшается в 4 раза. В 75 % случаев начало клинических проявлений приходится на школьный возраст, наиболее частый вариант при этом — артралгии коленных суставов. Повышенная амплитуда движений уменьшает стабильность сустава и увеличивает частоту вывихов.

Процесс унификации медицинской терминологии привел к утверждению синдрома гипермобильности сустава в качестве международного термина. Хотя данный термин и не исчерпывает всего многообразия сочетаний невоспалительных поражений соединительной ткани, на сегодняшний день, его нужно признать удачным. Достоинствами термина является выделение генерализованной ГМС как наиболее характерного и легко определяемого клинического признака данной группы заболеваний, но одного из самых малоспецифичных. Термин СГС ориентирует врача на внесуставные (системные) проявления синдрома. Важной причиной для принятия международным медицинским сообществом именно этого названия была разработка критериев диагноза СГС и существование балльной системы Питера Бейтона (табл. 12), позволяющей оценить присутствие генерализованной ГМС [288]. Ключом к диагнозу является выявление ГМС при исключении других ревматических заболеваний.

Таблица 12

Распознавание генерализованной гипермобильности суставов

Способность	Справа, балл	Слева, балл
Разгибание мизинца $\geq 90^\circ$	1	1
Приведение большого пальца через сторону и назад до соприкосновения с предплечьем	1	1
Переразгибание локтевого сустава $\geq 10^\circ$	1	1
Переразгибание колена $\geq 10^\circ$	1	1
Прижать кисти рук к полу, не сгибая колени	1	
Максимальное количество баллов — 9		

ГМС является результатом слабости и растяжимости связок, имеет наследственный характер. Особое значение в этом отношении отво-

дится генам, кодирующим синтез коллагена, эластина, фибриллина и тенасцина. Клиническая значимость определяется частыми вывихами и подвывихами, артралгиями, ВД. Пониманию взаимоотношений между ГМС и СГС помогает формула Родни Грэхема [333]:

Гипермобильность суставов + Симптоматика =
= Синдром гипермобильности

Диагностические признаки ГМС по Р. Грэхему (R. Grahame) представлены в табл. 13 [332].

Таблица 13

Диагностические критерии синдрома гипермобильности суставов

Большие критерии	Малые критерии
<p>1. Показатель Бейтона 4/9 или выше (как в момент обследования, так и в прошлом)*</p> <p>2. Артралгии четырех или более суставов в течение более чем 3 мес.*</p>	<p>1. Показатель Бейтона 1,2 или 3/9*</p> <p>2. Артралгии (≥ 3 мес.) в 1–3 суставах или боль в спине, спондиллез, спондиллез / спондиллолистез*</p> <p>3. Смещение / подвывих более чем одного сустава или одного сустава с неоднократным повторением</p> <p>4. Воспаление мягких околосуставных тканей. Три или более повреждений (например, эпикондилит, тендосиновит, бурсит)</p> <p>5. Марфаноподобная внешность</p> <p>6. Аномалии кожи: полосы, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу папиросной бумаги</p> <p>7. Признаки, связанные с органами зрения: эпикант, миопия, антимонголоидный разрез глаз</p> <p>8. Варикозно расширенные вены или грыжа, выпадение матки / прямой кишки</p>

* Сочетание больших и малых критериев под номерами 1 и 2 соответственно взаимноисключаются.

Стандартное обследование артрологических пациентов (рентгенография пораженного сустава, исследование крови на острофазовые показатели) признаков патологии не выявляет. При механической перегрузке на фоне сниженной резистентности хряща и других структур СТ могут возникать участки микронекрозов и воспаления (артрит с синовитом или бурситом), нагрузочная артропатия при дисплазии костно-хрящевого аппарата.

Важной причиной для принятия международным медицинским сообществом этого названия была разработка критериев диагноза СГС и использование балльной системы оценки [275]. Авторы подчеркивают высокую актуальность изучения СГС [334]. При ме-

ханической перегрузке на фоне сниженной резистентности хряща и других соединительнотканых структур может возникать нагрузочная артропатия [288, 289]. На основании табл. 13, предложенной Р. Грэхемом [332, 333], базируются диагностические критерии СГС как нозологической формы (М35.7). Так как термин давно и прочно устоялся среди специалистов Европы и США, на эту тему встречается много публикаций в мировых периодических изданиях. СГС является результатом слабости и растяжимости связок, которые имеют наследственный характер.

Клиническая значимость определяется частыми вывихами и подвывихами, артралгиями, ВД. Подавляющая часть пациентов с СГС страдают невоспалительными ревматическими заболеваниями (артрозы, хронические заболевания позвоночника). СГС предрасполагает к ревматическим заболеваниям и осложняет их течение. По данным А. Gedalia, в группе из 260 детей частота СГС составляет 18 % у девочек и 6 % у мальчиков. У 40 % детей СГС манифестировал артралгией [323]. СГС проявляется в детском возрасте и несколько ослабевает с возрастом. Интенсивные физические упражнения, перерастягивающие суставную капсулу, связки и мягкие ткани, вызывают повреждение, проявляющиеся болью [322].

Характерные признаки нагрузочной артропатии:

- 1) семейные формы ранних остеоартритов или остеохондроза;
- 2) наличие в анамнезе повреждений и разрывов связок, суставов, подвывихов, суставных и костных болей;
- 3) связь болевого синдрома с физической нагрузкой;
- 4) невысокая активность воспаления, стихание боли по мере снижения нагрузок, быстрое купирование болей и восстановление движений;
- 5) поражение одного или двух суставов по оси;
- 6) ограниченность выпота;
- 7) наличие локальной болезненности сустава;
- 8) наличие остеопороза, ГМС и других признаков ДСТ.

По шкале Бейтона частота ГМС в Москве соответствует европейской. Максимальна частота у женщин в возрасте 16–30 лет, у мужчин 16–20 лет, уменьшается у мужчин после 20 лет, у женщин после 30 лет [50].

В Великобритании ортопедами были обследованы 125 детей с СГС, который трактовался как мультисистемное заболевание. Отмечалась высокая частота дизавтономии и других внесуставных проявлений. Выявлены плохая координация в 36 %, неуклюжесть в 48 %, легкость травмирования кожи в 43 %, артралгии в 74 %, боли в спине в 40 %, голенях в 73 %, расстройства сна в 37 %, пузырно-мочеточниковый рефлюкс в 4 % (1 % в популяции), плоская стопа в 89 %, повышенная утомляемость в 39 %, запоры в 11 % [275].

Американскими педиатрами были обследованы 2 группы детей с ГМС: 1-я с мышечно-скелетными жалобами (СГС), 2-я с бессимптомной ГМС. В 1-й группе выше растяжимость кожи, ниже АД, снижена скорость ультразвука в кости [313]. В литературе неоднократно подчеркивалась взаимосвязь СГС и вегетативных расстройств, нарушения функции симпатического отдела за счет гиперреактивности α - и β -адренорецепторов [321].

В основе патогенеза СГС — особенности строения коллагена. Наличие ГМС нередко удается установить у кровных родственников. СГС является распространенной причиной суставного синдрома у пациентов молодого возраста, чаще у женщин [49].

По данным английских ревматологов [384], мобильность суставов в популяции имеет гауссовское распределение. Различия обусловлены этническими причинами, разным возрастом обследованных. ГМС недостаточно для постановки диагноза, при СГС она ассоциирована с мышечно-скелетными симптомами и другими нарушениями СТ. Данные нарушения имеют мультифакторную природу, связаны с комплексным генетическим вкладом многих генов, формирующих фенотип. У ряда детей занятия спортом или балетом вызывают усиление мышечно-скелетной симптоматики, у других детей двигательная активность вызывает улучшение

Среди школьников Финляндии 10–12 лет частота ГМС составляет 7,8 %. В Голландии среди детей 4–13 лет — 15,5 %, 12–17 лет — 13,4 %. В Египте среди детей начальных классов частота ГМС — 16,1 %. Распространенность ГМС в европейской популяции составляет 10 %, в африканской и азиатской — 15–20 %. Частота ПМК на фоне СГС достигает 91 % [143]. У взрослых пациентов с СГС выявлено незначительное снижение МПКТ, не коррелирующее со степенью ГМС [378].

По данным кардиологов из Исследовательского центра им. В. А. Алмазова, у молодых людей с различными фенотипами ДСТ снижены показатели качества жизни, характеризующие физический компонент здоровья. Наиболее выраженное снижение физического функционирования имеет место у лиц с гипермобильным элерсоподобным фенотипом [165].

В 2000-е гг. в Санкт-Петербурге была обследована группа детей школьного возраста с функциональными заболеваниями сердца и перинатальным поражением ЦНС в анамнезе. Выявлена высокая частота нейроортопедических нарушений: нестабильность шейного отдела позвоночника (ШОП) в 64,7 %, остеохондроз ШОП в 26,8 %, аномалии ШОП в 8,0 %. МАС выявлены у 55,2 % детей, из них эктопическая хорда ЛЖ в 77,7 %, ПМК в 46,7 %. У 30 % детей с МАС выявлялись признаки ДСТ, у этих детей МАС в 92,6 % были сочетанными,

чаще выявлялись ПМК (59,3 %) и аномалии подклапанных структур (18,5 %); у 84,4 % детей с МАС выявлены нарушения ритма сердца и проводимости: синусовая аритмия — 45,6 %, эктопические ритмы — 30,2 %, синусовая брадикардия — 26,7%, миграция водителя ритма — 24,4 %. У всех детей с МАС выявлены нарушения осанки: у 51 % сколиотическая деформация, у 53 % нестабильность ШОП, у 13 % малые аномалии ШОП, сочетание нарушений в ШОП со сколиотической деформацией в 67 %. На боли в области сердца достоверно чаще жаловались дети с сочетанием МАС и нарушениями в ШОП, у них же чаще встречались нарушения ритма сердца и проводимости (96 %), нарушения кровотока в каротидном и вертебро-базилярном бассейнах (85 %), по данным НСГ, чаще встречались резидуальные изменения ЦНС (15 %) [77].

Гиперрастяжимость кожи встречается у 11,4 % детей 4–6 лет и в 2 раза реже у детей в 12–17 лет. У детей пре- и пубертатного возраста происходит трансформация симптомов, основными органами-мишенями становятся позвоночник и орган зрения. Дошкольный и младший школьный возраст выделяются как критические периоды по формированию проявлений ДСТ [247].

Остеопения (ОП) и остеопороз (О). ВОЗ в 2005 г. официально определила О как одно из десяти важнейших хронических заболеваний человека, так как он очень широко распространен, имеет четкое определение, методы диагностики и возможности для профилактики и лечения. О — системное заболевание скелета, характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению ее прочности и повышению риска переломов. Согласно прогнозам, число пациентов будет возрастать вследствие увеличения продолжительности жизни и улучшения условий проживания. Оценка тенденции показала, что старение популяции приведет к двукратному увеличению числа переломов в период между 2005—2050 гг. [100].

По обобщенным данным, О — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое занимает ведущее место в мире по структуре заболеваемости и смертности населения. Он выявлен у 75 млн человек, живущих в США, Европе и Японии. Изучение эпидемиологии представляет определенные проблемы, так как снижение МПКТ не является причиной жалоб. Костная масса является главной детерминантой механических свойств костной ткани и определяет до 75 % ее прочности. Социальная значимость О определяется его последствиями — переломами позвонков и трубчатых костей. Ущерб от непродолжительного О огромен, стоимость лечения таких переломов в США составляет 10–13 млрд долларов, прогнозируется возрастание до 60 млрд в течение 30 лет [404]. Данные свидетельствуют о важности

профилактических мероприятий с целью снижения заболеваемости О и его своевременной диагностики [54].

Известно, что О по частоте занимает четвертое место среди инфекционной патологии взрослых в мире, уступая только сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям и сахарному диабету [404]. Неотложные попытки снижения лавины переломов костей в пожилом возрасте должны начинаться с подросткового возраста и преследовать предупреждение позднего О. Критическими периодами для формирования генетически запрограммированного пика костной массы являются первые три года жизни ребенка и препубертатный период. Упущенные в эти периоды возможности нарушают развитие скелета, исключают накопление максимальной костной массы. Высокая костная масса является лучшей защитой от критических воздействий возрастных костных потерь [147].

По данным Д. Е. Шилина, мальчики на 57–78 % больше подвержены переломам, кульминационный всплеск у них приходится на 6, у девочек на 7 лет. До начала пубертатного возраста костная ткань минимально минерализована из-за отсутствия анаболического влияния половых гормонов, сроки профилактики переломов должны быть перенесены на допубертатный период. Переломы чаще встречаются у детей, рожденных с большей длиной тела, у высокорослых и более длинноногих. Весомый вклад в развитие ОП вносит дефицит кальция и витамина D. В США и странах Европы витамин D добавлен в молоко, поэтому хорошо изучены его протективные свойства. В России неожиданно выявлен факт одинаково высокой частоты переломов, включая остеопоротические, независимо от молочного питания — от избегающих молока до пьющих его по 1 л в день, так как молоко не обогащено витамином D и поэтому лишено костно-протективных эффектов [261]. Доказано, что истоки О лежат в детском возрасте, так как именно в этот период накапливается до 90 % костной массы [436]. Особое значение имеет пубертатный период, так как к моменту его завершения уровень костной массы достигает 86 %. За это время МПКТ возрастает на 40–45 %. Согласно отечественным данным, в развитии О наследственные факторы, определяющие вариабельность костной массы, составляют 75–80 %, тогда как экзогенные 20–25 %. С 1994 г. по рекомендации ВОЗ частота встречаемости регистрируется только по результатам рентгеновской остеоденситометрии [135].

В табл. 14 представлена частота О среди женщин в США.

В соответствии с утвержденными критериями ВОЗ для диагностики ОП у детей используется Z-критерий — сравнение МПКТ с возрастной нормой. МПКТ при DEXA (dual energy x-ray absorbtometry) диагностируется: нормальные значения — Z-критерий более -1 STD;

остеопения – Z-критерий от –1 до –2,5 STD; О – Z-критерий менее –2,5 STD [82, 142, 263].

Таблица 14

Состояние МПКТ среди белых жительниц США, %

Состояние МПКТ	Возраст, лет			
	25	50	65	80
Норма	84	66	40	10
Остеопения	15	33	40	35
Остеопороз	1	1	13	27
Тяжелый остеопороз	1	1	7	27

В одном из первых исследований, проведенных в США, денситометрия проведена 95 детям, по Z-критерию у 11–30 % детей различного возраста классифицирована остеопения (Z-score < –2,0) [363]. В другом исследовании обследованы 201 здоровая девочка и 142 здоровых мальчика 5–19 лет, определены центильные значения МПКТ [381].

Темпы прироста МПКТ от 6 до 20 лет у девочек ниже, чем у мальчиков. При популяционном исследовании жителей Новосибирска в возрасте от 6 до 20 лет установлено, что распространенность ОП и О составляет 28,6 %, из них 11,8 % – мальчики (10,6 % – ОП и 1,2 % – О) и 16,8 % – девочки (13,1 % ОП и 3,7 % О). Наиболее высокая частота ОП у девочек отмечена в 16–18 лет и у мальчиков в 11 и 18–19 лет. О наиболее часто регистрируется у девочек в 12, 17–18 лет, у мальчиков – в 10–13 и 19–20 лет. Гимнасты имеют самую высокую МПКТ среди спортсменов, что можно объяснить высокими толчковыми нагрузками. У бегунов МПКТ ниже, у пловцов она еще меньше. Привычная нагрузка имеет более существенное влияние на пиковую костную массу, чем другие факторы, такие, как прием кальция [145].

По данным исследований, проведенных в Новосибирске, основными факторами риска О в детском возрасте являются изменение росто-весовых показателей по сравнению с половозрастной нормой, наличие отягощенного наследственного анамнеза, проживание на территории высокого техногенного риска, низкое употребление продуктов, содержащих кальций, позднее или раннее начало менструаций, наличие сколиотической деформации и компрессионных переломов позвоночника в анамнезе. Выявленные особенности минерализации костной ткани должны учитываться при разработке лечебно-профилактических мероприятий [241].

Детский и подростковый возраст привлекает внимание потому, что у детей процессы роста сочетаются с положительным балансом костной ткани. Накопление кальция является необходимым условием роста костей. Так, с 5 до 16 лет МПКТ возрастает в 3 раза, а с 10 до

16 лет — на 34,6–39,7 % [179]. Л. А. Щеплягиной и Т. Ю. Моисеевой МПКТ оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) в двух точках скелета. Дистальный отдел костей предплечья исследован у 248 детей (119 мальчиков и 129 девочек); поясничный (L_2-L_4) отдел позвоночника — у 357 детей (194 мальчиков и 163 девочки). Уровень минерализации скелета оценивался по содержанию минерала в костной ткани (ВМС) и показателю Z-score. Z-критерий используют исключительно для определения частоты встречаемости ОП и О у обследованных детей. Частота ОП у детей 11–16 лет от 29 до 59,2 %. В наибольшей степени при О изучен ГП гена VDR, описано 4 его типа [262, 263].

Физическая активность — важнейший фактор моделирования костной массы [349]. Роль выявления, предотвращения и лечения ОП особенно велика в детском возрасте, педиатры должны играть здесь активную роль [409]. Формирование пиковой костной массы, являющейся ключевым моментом, определяющим прочность кости, происходит в возрасте 10–14 лет. В немногих исследованиях было высказано предположение о высокой частоте ОП у детей с ДСТ, но частота ее не изучена. В группе детей с ревматоидным артритом частота ОП выше, что указывает на взаимосвязь этих явлений [60].

В работе, опубликованной в 2012 г. московскими педиатрами, у 100 подростков 11–15 лет, госпитализированных по поводу ВД, в 46 % случаев установлена ОП, в 30 % — ДСТ. Определена также частота факторов риска формирования ОП: избыточная МТ у 45 %, низкая физическая активность — у 65 %, пубертатный скачок роста у 40 %, костные переломы у родственников 1-й линии — 21 %. Одним из важных факторов формирования ОП авторы считают дефицит микроэлементов [105].

Позднее выявление О диктует необходимость более активного изучения данной проблемы в педиатрии с целью ранней диагностики ОП и профилактики патологического процесса. Группой исследователей из Владивостока обследовано 130 детей различного возраста I и II групп здоровья с ДТ от 25 до 95 центиля, средний возраст $12,3 \pm 0,32$ года. Состояние МПКТ оценивалось на денситометре Prodigy GE Lunar методом DEXA. Снижение темпов прироста МПКТ в 13–14 лет, в период вытягивания, надо рассматривать как фактор повышенного риска развития ОП и переломов. Наиболее часто переломы у детей возникают в 5–7 и 13–14 лет. Средние показатели Z-score в группе детей 14–15 лет самые низкие. У девочек годовой прирост МПКТ максимальный в 7–8 и 15–17 лет и минимальный — в 8–9 и 13–14 лет. У мальчиков прирост МПКТ происходит более равномерно. ОП в поясничных позвонках выявлена у 15,39 %, О — у 1,54 % с максимальной частотой в 12–13 лет. Частота выявления ОП не от-

личалась от показателей других регионов страны. Среди факторов риска названы возраст 12–14 лет, отягощенный наследственный анамнез по О и остеохондрозу, отказ от молочных продуктов, низкая двигательная активность, наличие ДСТ, курение [62].

В другом исследовании этими же авторами обследовано 120 детей в возрасте 5–17 лет. МПКТ определялась только в поясничном отделе, она существенно выше у детей с высоким физическим развитием. Детей с низким физическим развитием и избытком массы можно отнести в группу риска по снижению МПКТ. Факторами риска развития ОП у детей являются недостаточное потребление кальция и низкая физическая активность. Значения костной массы были достоверно ниже у детей с индексом Кетле II ниже 10-го центиля. Доказано, что недостаточное потребление кальция с питанием повышает риск развития ОП на 68 %. 61 % детей с ОП имели низкую физическую активность. Не замечено взаимосвязи снижения МПКТ у детей с симптомами нарушений опорно-двигательного аппарата (в их числе вялая осанка, сколиозы 1-й степени, плоскостопие, деформации грудной клетки). Физиологическое соотношение показателей кальция и фосфора сохранялось у детей независимо от возраста [60].

Г. В. Кузнецовой была выявлена частота ОП у здоровых детей 5–17 лет: 43 % (10 % – О) с нарастанием в пубертатный период. Значения Z-критерия выше у детей с высоким физическим развитием и нормальными показателями ИМТ. ОП не сопровождается нарушениями кальциево-фосфорного обмена, но вероятность ее у детей с недостаточным потреблением кальция составила 68 %. Влияние низкой физической активности на процесс накопления МПКТ было доказано путем расчета рисков. Недостаточная активность повышает вероятность ОП на 47 %. Низкое физическое развитие, дефицит или избыток МТ, недостаточное потребление кальция и низкая физическая активность являются показателями высокого риска формирования ОП и свидетельствуют о необходимости обследования ребенка, в том числе денситометрии [150].

В г. Иваново было обследовано 102 ребенка 9–14 лет, 65 из них с СГС. У 39 (60 %) выявлено снижение МПКТ ($Z < -1$ STD), в контрольной группе – 40,5 %. Тяжесть ГМС оценивали по Бейтону: легкая – 3–4 (ОП у 33,3 %); средняя – 5–8 (62,5 %); тяжелая – 9 баллов (71,4 %). В группе ГМС чаще выявлены гестозы (61,9 и 30 % в контроле) и ранний переход на искусственное вскармливание (42,6 и 22,2 %), переломы конечностей (9,5 и 0 %). У детей с ГМС чаще выявлялись гастродуоденит, пиелонефрит, БА. В группе детей со снижением МПКТ выше доля низкорослых детей с дефицитом МТ. Частота снижения МПКТ выше при большей выраженности ДСТ. В группе с ГМС чаще выявляется ПМК (77 и 66 %), открытое овальное окно

(30,8 и 3,7 %), ЭКХ ЛЖ (65,1 и 33,3 %), деформация ЖП (38,5 %), пиелозктазия (11,1 %). Повышен уровень маркеров остеорезорбции, повышено накопление алюминия [220, 235]. Той же группой исследователей у 60 % детей с СГС установлено снижение величины Z-критерия менее $-1,0$ STD, что достоверно превышает аналогичный показатель для группы сравнения (40,5 %). СГС у детей в 60 % случаев сопровождается снижением МПКТ, частота ОП увеличивается параллельно нарастанию выраженности СГС. Детальная оценка показала, что наиболее характерными были различия в частоте аллергической патологии (соответственно 14,3 против 0 %), сердечно-сосудистых заболеваний (в 2 раза — 66,7 и 30,0 %), патологии ЖКТ (47,6 и 30,0 %) и особенно болезней опорно-двигательного аппарата (почти в 3 раза — 28,6 и 10,0 %). Значимые различия касались наличия гестоза первой половины беременности (соответственно 61,9 против 30,0 %) и раннего перевода на искусственное вскармливание (42,6 и 22,2 %) [139].

Исследователями из Ярославля у детей с ДСТ выявлена частота ОП в 60 %. Факторами риска были наследственная отягощенность по хронической соматической патологии и заболеваниям опорно-двигательного аппарата, гестоз и ранний перевод на искусственное вскармливание [220].

В недавно опубликованной работе оренбургских педиатров, оценивавших МПКТ детей с ДСТС с помощью ультразвукового денситометра, распространенность снижения костной прочности в дистальном отделе лучевой кости в изучаемой группе составила 34 %, а частота О достигла 6 % [159].

Детскими ортопедами из Уфы выявлена высокая корреляция сколиоза с ДСТ у матери (при сколиозе 3—4-й степени МАС у родственников встречаются в 66,2 %), перенесенным рахитом. Степень прогрессирования сколиоза тесно коррелирует с нестабильностью ШОП, рахитом, ГМС [102].

2.7.2. Собственные результаты обследования системы органов опоры и движения

2.7.2.1. Оценка взаимосвязей дисплазий соединительной ткани с особенностями строения шейного отдела позвоночника

Рентгенография ШОП с выполнением функциональных проб проводилась детям 1—3-й групп по показаниям, при наличии головных болей и болей в шейном отделе. Рентгеновские исследования выполняли на аналоговом рентгенодиагностическом аппарате Multix Pro (Siemens). Использовали рентгенографию ШОП, для уменьшения лучевой нагрузки признаки нестабильности ШОП определяли после

снимка на УЗИ. УЗИ шейного отдела позвоночника проводились на диагностическом аппарате Omnia Sonoline (Siemens) по стандартным методикам.

У всех детей группы сравнения результаты рентгенографии ШОП были нормальными. Среди детей с ДСТ наиболее частыми рентгенологическими изменениями со стороны ШОП были подвывих C_1C_2 , гипоплазия C_1 , нестабильность и нарушение статики ШОП по типу кифоза и/или сколиоза. Количество изменений ШОП в группах детей с ДСТ составило 1,75–1,83 на одного ребенка. Явного параллелизма между тяжестью ДСТ и наличием особенностей строения на рентгенограммах не выявлено. Графически основные изменения представлены на рис. 24 (см. цв. вклейку).

В 1-й группе в $1/4$ случаев наблюдались подвывих C_1C_2 , в $1/4$ – гипоплазия C_1 (25,0 и 0 %), что значительно превышает результаты 3-й группы. Также значимо чаще в 1-й группе встречались гипоплазия зубовидного отростка C_2 (11,5 и 0 %), нестабильность ШОП (46,2 и 0 %), признаки остеохондроза (13,5 и 0 %), нарушение статики ШОП по типу кифоза и/или сколиоза (40,4 и 0 %), аномалия Киммерли (Kimmerle) – (9,6 и 0 %).

Во 2-й группе подвывих C_1C_2 встречается с той же частотой, что и в 1-й, – чаще, чем в 3-й (25,0 и 0 %). Также значимо чаще во 2-й группе отмечаются гипоплазия C_1 (25,0 и 0 %), нестабильность ШОП (70,8 и 0 %), нарушение статики ШОП по типу кифоза и / или сколиоза (41,7 и 0 %), аномалия Киммерли (25,0 и 0 %), *spina bifida* (8,3 и 0 %).

Из подгруппы 1а выполнена рентгенография ШОП 24 детям. В подгруппе частота изменений в целом выше, чем в группе, особенно это касается анатомических особенностей строения. Так, выше частота подвывихов C_1C_2 (41,7 и 25,0 %), гипоплазии C_1 (37,5 и 25,0 %), гипоплазии зубовидного отростка C_2 (16,7 и 11,5 %). По сравнению с данными 3-й группы практически по всем позициям различия значимы. У детей с ДСТ определяется параллелизм между количеством и выраженностью внешних признаков и частотой изменений при рентгенографии ШОП.

Рентгенография является доказательным и проверенным методом диагностики особенностей строения ШОП. УЗИ ШОП не обладает такой информативностью, но может быть выполнено всем детям ввиду безвредности и экономичности.

УЗИ ШОП можно проводить детям без наличия строгих показаний. Так, УЗИ было выполнено большинству детей 3-й группы. Варианты строения ШОП с помощью УЗИ были выявлены в более высоком проценте случаев, чем рентгенографически, это было особенно заметно в 3-й группе, однако число особенностей, выявляемых методом УЗИ, гораздо меньше. Так, не выявлялись подвывих C_1C_2 ,

гипоплазия С₁, гипоплазия зубовидного отростка С₂, признаки остеохондроза ШОП. И наоборот, признаки нестабильности ШОП выявлялись в гораздо большем проценте случаев, особенно в 3-й группе. Гораздо чаще, чем рентгенографическим методом, в 3-й группе были выявлены и нарушения статики ШОП. В целом на одного ребенка в группах ДСТ сонографически было выявлено меньше вариантов строения ШОП, чем рентгенографически (1,04 и 0,61), а в группе сравнения — значительно больше (0,9). Нормальные показатели отмечены в 1-й группе в 32 %, во 2-й — в 50 %, а в 3-й — всего в 30 %. Частота нестабильности ШОП в 1-й группе не отличалась от 3-й (56,0 и 70,0 %), значимо выше в 1-й группе были только нарушение статики ШОП по типу кифоза и/или сколиоза (38,0 и 20,0 %) и *spina bifida* (8,0 и 0 %). По результатам 2-й группы значимо ниже частота нестабильности (50,0 и 70,0 %) и выше — нормальных показателей (50,0 и 30,0 %). Результаты УЗИ ШОП представлены на рис. 25 (см. цв. вклейку).

22 детям из подгруппы 1а проведено УЗИ ШОП. По сравнению с данными группы существенных изменений не прослеживается, ниже частота *spina bifida* (0 и 8,0 %) и число УЗИ-изменений на одного ребенка (0,82 и 1,04); выше частота нормальных данных. По сравнению с данными 3-й группы частота нестабильности ШОП также ниже (45,5 и 70,0 %), частота нормальных показателей выше (45,5 и 30,0 %).

Эффективность рентгеновского диагностического метода является стандартом и не нуждается в доказательствах. Диагностические возможности УЗИ ШОП в вопросах диагностики особенностей строения ШОП несколько ниже. Так, УЗИ не выявляет морфологических изменений в шейных позвонках: подвывихов С₁С₂, гипоплазий С₁, гипоплазии зубовидного отростка С₂, признаков остеохондроза. С другой стороны, методом УЗИ выявлено высокое значение нестабильности ШОП в группе сравнения. Следовательно, метод УЗИ может применяться для диагностики нестабильности ШОП, но не позволяет выявить морфологических особенностей шейных позвонков.

В литературе отмечается высокая частота вегетативных жалоб и проявлений у детей с ДСТ. При этом причины называются предположительно и в общей форме (нарушение регуляции сосудистого тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки и т. п.). С целью выяснения конкретных причин мы провели анализ сочетаний наиболее распространенных жалоб (головные боли, боли в животе) и особенностей строения, выявляемых при рентгенографии ШОП, выбирая признаки, между которыми существует связь. У детей с ДСТ головные боли возникали чаще при наличии рентгенографически выявляемых особенностей строения ШОП: подвывиха С₁С₂, гипоплазии отрост-

ка S_2 , нестабильности ШОП, нарушения статики ШОП по типу кифоза/сколиоза. Результаты можно трактовать следующим образом. Достоверной связи частоты головных болей и рентгенографических особенностей ШОП в 1-й группе выявлено не было. Во 2-й группе лишь в одном случае была выявлена положительная связь, в случае с подвывихом C_1C_2 . Между нестабильностью ШОП, нарушением статики ШОП и аномалией Киммерли была выявлена отрицательная связь. В 1-й группе достоверной связи болей в животе и рентгенографических особенностей строения ШОП выявлено не было.

Кроме частотных характеристик, для статистической оценки нами были определены корреляционные взаимоотношения головных болей и изменений при рентгенографическом исследовании ШОП у детей 1-й и 2-й групп. Корреляционный анализ проводился при помощи пакета статистических программ Excel с вычислением коэффициента корреляции рангов Спирмена (r_s), который применяется к порядковым данным, т. е. является непараметрическим. Можно сделать вывод, что рентгенологические изменения ШОП не связаны с учащением головных болей у детей с ДСТ.

2.7.2.2. Результаты изучения минеральной плотности костной ткани у детей с дисплазиями соединительной ткани

Учитывая немногочисленные и не являющиеся доказательными данные о нарушениях МПКТ у пациентов с ДСТ, на втором этапе нами было проведено остеоденситометрическое исследование. Мы располагали данными о частоте снижения МПКТ у здоровых детей Приморского края [62], описанной в подразд. 2.7.1. Имеются данные о высокой частоте снижения костной массы детей Санкт-Петербурга (52 %), но полученные на менее точном приборе, без детализации степени снижения и на небольшом материале [175].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA, остеоденситометрия) с компьютерным анализом выполнялась на аппарате General Electric Medical Systems LUNAR PRODIGY Vision 4 (США). Суммарная доза облучения не превышала 0,04 мБэр. Минеральную плотность костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) в области поясничного отдела позвоночника и во всем скелете. Программное обеспечение остеоденситометра снабжено нормативными показателями по полу и возрасту. Наличие детской программы (начиная с 5 лет) позволило объективно сравнивать фактические показатели МПКТ с соответствующими значениями референтной базы для конкретного пола и возраста. Для проведения информативной денситометрии в базу прибора вводились данные обследуемых: пол, возраст,

длина и масса тела с оценкой физического развития, а также костный возраст.

Прибор определяет минеральную плотность кости (BMD — Bone Mineral Density; $BMD = BMC/Area, \text{ г/см}^2$) и суммарный показатель Z-score, который характеризует МПКТ ребенка по отношению к средневозрастной и выражается в единицах стандартных отклонений (STD, или σ). В педиатрической практике, в отличие от взрослых, диагностическое значение имеет только показатель Z-score, так как он зависит от календарного и костного возраста, пола, длины тела. Он имеет диагностическое значение для выявления О и ОП. Согласно рекомендациям группы экспертов ВОЗ по остеопорозу [281, 436], нормативные значения МПКТ в пределах STD от референтного значения ($Z\text{-score} > -1 \text{ SD}$), с остеопенией — $Z\text{-score} < -1 \text{ SD} > -2,5 \text{ SD}$, а с остеопорозом — снижение МПКТ до значений $Z\text{-score} < -2,5 \text{ SD}$ в сочетании с одним или более переломами [80, 194].

Остеоденситометрия проводилась в следующих зонах:

1) поясничный отдел позвоночника (оценка состояния кости с преимущественно трабекулярным типом строения);

2) весь скелет (оценка состояния кости с кортикальным типом строения) с одновременным определением композиционного состава тела.

Кроме показателей костной ткани, при денситометрии определялись: масса жировой ткани, тощая масса, процент жира в организме, процент распределения жировой ткани по андройдному и гиноидному типу.

В программное обеспечение денситометра входит нормативная база данных, так называемая детская программа. Так как референтная база прибора сформирована на американской детской популяции, а МПКТ детей на Северо-Западе России может отличаться от данных США, нами было принято решение о денситометрическом обследовании двух групп детей:

1) 72 ребенка 1-й группы, с выраженными фенотипическими признаками ДСТ (36 девочек, 36 мальчиков);

2) 36 детей 3-й группы (16 девочек, 20 мальчиков) — в качестве группы сравнения.

Дети 2-й группы в данное исследование не были включены.

Учитывая многофакторность влияния на цифровой показатель МПКТ (пол, возраст, длина и масса тела, костный возраст), показатель BMD в цифровом выражении у детей считается менее информативным, выводов по нему не делается.

Нарушения МПКТ чаще выявлялись в поясничных позвонках, состояние которых отражает минеральный обмен в губчатой костной ткани, данный показатель в рамках метода является более чув-

ствительным. Снижение МПКТ значительно больше -1 STD наблюдается у 52,8 % детей 1-й и 16,7 % детей 3-й группы (различия значимы), без существенных половых различий. У 16,7 % детей 1-й группы снижение было значительно больше $-2,5$ STD (что соответствует степени O), в 3-й группе таких детей не было. Лишь у 11,1 % детей 1-й группы МПКТ превышала средневозрастную; в 3-й группе таких детей было 41,7 %, значимо больше. Детей с МПКТ ниже возрастных референтных нормативов было 88,9 и 58,3 %, что также значимо. Среднее значение МПКТ 1-й группы в сигмальных отклонениях было отрицательным: $-1,15 \pm 1,31$, т. е. ниже возрастных нормативов, а в 3-й группе $-0,08 \pm 0,98$, т. е. близким к референтным значениям для США. Эти различия являются значимыми. Определялись и значения МПКТ в 1–4-м поясничных позвонках отдельно: по каждому из позвонков процент детей, имеющих снижение МПКТ, был значимо выше в 1-й группе, а среднее сигмальное значение ниже, чем в соответствующих показателях 3-й группы.

МПКТ всего скелета отражает плотность трубчатых костей, переломы которых чаще встречаются у детей. Процент снижения МПКТ всего скелета ниже, чем в поясничных позвонках, так как плотность трубчатых костей более высокая. Соответственно, данный показатель является менее чувствительным. Дети, имевшие снижение МПКТ во всем скелете, имели более значительное ее снижение и в поясничном отделе. Графическое изображение основных и наиболее наглядных показателей МПКТ в 1-й и 3-й группах представлено на рис. 26. МПКТ также различалась, в 1-й группе она значимо ниже.

В поясничном отделе 36,1 % детей 1-й группы против 16,7 % в 3-й группе имели снижение МПКТ от -1 до $-2,5$ STD (что соответствует ОП), различия значимы. Снижение МПКТ значительно больше $-2,5$ STD (что соответствует O) в 1-й группе наблюдалось значимо чаще (16,7 и 0 %). В сумме МПКТ поясничного отдела была снижена более -1 STD (ОП + O) также значимо чаще в 1-й группе (52,8 и 16,7 %).

Во всем скелете 38,9 % детей 1-й группы (с остеопенией и остеопорозом) имели снижение МПКТ значительно больше -1 STD, в 3-й группе таких детей не было, результат значимо отличается. Лишь 2,8 % детей 1-й группы имели снижение МПКТ значительно больше $-2,5$ STD, так как трубчатые кости позднее реагируют на формирование ОП. У 77,8 % детей 1-й группы МПКТ была ниже нормативной против 16,7 % в 3-й группе (различия значимы). Среднее значение МПКТ в STD по Z-критерию в 1-й группе составило отрицательное значение ($-0,63 \pm 1,0$), в 3-й группе значение было положительным ($0,87 \pm 0,84$), различия значимы. Следовательно, у детей с ДСТ показатели МПКТ всех отделов скелета с очень высокой значимостью ниже, чем в группе сравнения.

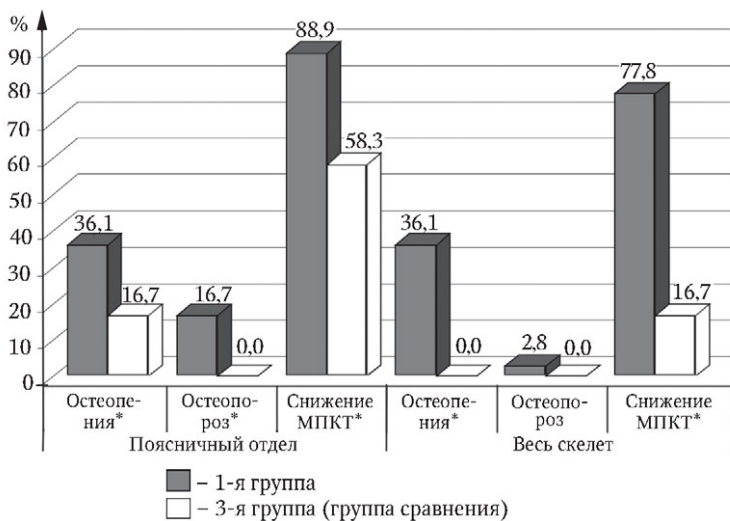


Рис. 26. Основные показатели минеральной плотности костной ткани в 1-й и 3-й группах (2-я группа не была включена в исследование)

Среди значений, регистрируемых денситометром, имеются и показатели жировоголожения. Процент и распределение жира в организме детей с ДСТ ранее не изучались, имелись лишь данные о снижении массы тела и формировании «мальчишеской» фигуры при ДСТ. Общий процент жира в организме в 1-й группе значительно ниже ($16,5 \pm 6,3$ и $26,7 \pm 7,1$), данная закономерность прослеживается у девочек и у мальчиков. Процент отложения жира по андроиному типу в 1-й группе также значительно ниже, как общий, так и отдельно у мальчиков и девочек. При этом процент жировоголожения по андроиному типу у мальчиков ниже, чем у девочек в обеих группах.

Общий процент отложения жира по гиноидному типу в группах не различался ($26,7 \pm 8,4$ и $34,1 \pm 7,9$), но в отдельности для мальчиков и девочек отложение жира по гиноидному типу в 1-й группе значительно ниже. Изучались и коэффициенты жировоголожения. Так, коэффициент отношения андроиного жировоголожения к гиноидному был ниже в 1-й группе с сохранением различий среди мальчиков и девочек. В связи с этим интересно то, что это соотношение в 1-й группе не имело половых различий – и у мальчиков и девочек было практически одинаковым. В 3-й группе соотношение имело половое различие ($0,76 \pm 0,18$ у мальчиков и $0,66 \pm 0,30$ у девочек), что демонстрирует отсутствие «мальчишеской» фигуры.

Коэффициент соотношения жираотложения на туловище к общему также отличался, он оказался ниже в 1-й группе ($0,37 \pm 0,05$ и $0,45 \pm 0,04$) с сохранением этого различия у мальчиков и у девочек. Здесь различий между полами внутри групп не наблюдалось.

Соотношение жираотложения на ногах к общему было выше в 1-й группе ($0,48 \pm 0,05$ и $0,43 \pm 0,04$) с сохранением различия у мальчиков и у девочек, различий между полами внутри групп также не наблюдалось. Соотношение жираотложения на конечностях к общему также было выше у детей 1-й группы ($1,50 \pm 0,29$ и $1,14 \pm 0,19$), данные различия сохранялись у мальчиков и у девочек между группами, без половых различий внутри групп.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1) У детей с ДСТ, по сравнению с детьми 3-й группы, определяется значительное количество изменений ШОП, выявляемых рентгенографически.

2) По результатам рентгенографии ШОП у детей с ДСТ наиболее частыми особенностями строения были подвывих C_1C_2 , гипоплазия C_1 , гипоплазия зубовидного отростка C_2 , нестабильность и нарушение статики по типу кифоза и/или сколиоза, ювенильный остеохондроз, аномалия Киммерли.

3) У детей с ДСТ определяется параллелизм между количеством и выраженностью внешних признаков и частотой изменений при рентгенографии ШОП.

4) Метод УЗИ ШОП не выявляет морфологических изменений в шейных позвонках: подвывихов C_1C_2 , гипоплазий C_1 , гипоплазий отростка C_2 , признаков остеохондроза. Также выявлено очень высокое значение нестабильности ШОП в группе сравнения.

5) У детей с ДСТ не доказана связь головных болей с вариантами строения ШОП: подвывихом C_1C_2 , гипоплазией зубовидного отростка C_2 , нестабильностью ШОП, нарушением статики ШОП по типу кифоза/сколиоза.

6) У большей части детей с ДСТ наблюдается снижение МПКТ в поясничных позвонках, при этом у трети из них снижение соответствует остеопорозу. У 38,9 % детей с ДСТ имеется снижение МПКТ во всем скелете. МПКТ детей с ДСТ ниже средневозрастных показателей.

7) Общий процент жира в организме у детей с ДСТ ниже, чем в группе сравнения. Доля жираотложения у детей с ДСТ меньше на теле и больше на конечностях.

2.8. Дисплазии соединительной ткани и особенности нервной системы

2.8.1. Особенности нервной системы и роль дисплазий соединительной ткани в их формировании

Исследователями Новосибирска в начале XXI в. была изучена патологическая извитость внутренней сонной артерии (ПИ ВСА) — одно из проявлений ДСТ. У 678 детей при осмотре определялись маркеры ДСТ. ГМС отмечена у 20,0 %, гиперрастяжимость кожи у 8,0 %, положительный симптом щипка у 24,0 %, мышечная гипотония у 57,0 %, сколиоз у 55,0 %, келоидные рубцы у 5,0 %, плоскостопие у 24,0 %, деформации ГК у 3,3 %, видимая сосудистая сеть у 32,0 %, неправильный прикус у 14,2 %, диастема у 8,25 %, аномалии ушных раковин у 15,0 %, грыжи у 7,96 %, изменения со стороны органов зрения у 52,2 %, патология сердца у 77,4 %. У детей установлена также взаимосвязь между фенотипическими маркерами ДСТ и выявленными на УЗИ изменениями во внутренних органах: ДБТ в 79,6 %, дисметаболическая нефропатия в 49,1 %, хронический пиелонефрит у 10 % девочек, деформация ЖП в 20 %, диффузные изменения поджелудочной железы в 25 %, печени в 28,6 %, нефроптоз в 5,4 %, диффузные изменения структуры почечных синусов в 6,7 %. Спонтанные носовые кровотечения наблюдаются у 10,5 %. Отмечено угнетение агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) у каждого $\frac{1}{5}$, с адреналином — у $\frac{1}{3}$. Для исследований был выбран ген транскрипционного маркера SP4 на 7p21-p13 — NCBI SNP (rs 1011168). Установлена ассоциация ГП A80807T гена маркера SP4 с патологической извитостью внутренней сонной артерии (ПИ ВСА) [213]. ПИ ВСА — наиболее часто встречающаяся наследственная ангиодисплазия у детей с ДСТ. Основным звеном патогенеза нарушений мозгового кровообращения у таких детей являются локальные нарушения гемодинамики с турбулентностью и увеличением скорости кровотока в зоне наибольшей деформации сосуда, со значительным снижением кровотока за зоной извитости, в том числе в средней мозговой артерии [214].

ПИ ВСА возникает в результате эмбриологического дефекта третьей жаберной дуги и может быть причиной ишемического поражения мозга детей — от минимального неврологического дефицита до ишемического инфаркта [213, 389, 439]. S. H. Zaidi [et al.] (2005) отмечали ПИ ВСА при синдроме Элерса — Данло [439]. Другие исследователи отмечали сочетание ее с проявлениями ДСТ [388].

Сведения об истинной распространенности сосудистых аномалий и их клинических особенностях в детском и подростковом воз-

расте немногочисленны и противоречивы. И. В. Ивановой [и др.] обследованы 240 подростков 12–13-летнего возраста, обследование включало изучение состояния церебральной гемодинамики и оценку функции равновесия. По результатам УЗДГ у 29,2 % школьников были выявлены отклонения в строении сосудов и/или изменения показателей церебральной гемодинамики, у 18,3 % — гемодинамически значимые. Изменения бассейна ВСА наблюдались у 12,5 % детей, преобладали патологическая извитость, S-образная ангиуляция, деформации по типу петлистости. Изменения со стороны позвоночных артерий были зарегистрированы у 21,3 %: гипоплазия, патологическая извитость, аномалии хода. Было отмечено отсутствие различий в частоте возникновения головокружений и нарушений координации у детей с отклонениями на УЗДГ. Наличие жалоб не имеет связи с особенностями церебральной гемодинамики; дети с аномалиями развития сосудов в значительном проценте случаев не предъявляли жалоб, что указывает на невысокую диагностическую значимость критерия. Выявлена тенденция к более высокой частоте нарушений функции равновесия у детей с аномалиями развития сосудов [113].

УЗДГ сосудов головного мозга, проведенная у подростков с ДСТ, выявила различия в частоте встречаемости повышенного артериального тонуса и гиперкинетического типа кровотока: 37 % в группе с выраженной ДСТ, 58 % в группе с ДСТ умеренной выраженности и 28 % в контроле [126].

По данным многих исследований, подавляющее большинство пациентов с ДСТ отмечают снижение настроения, потерю ощущения удовольствия и интереса к деятельности, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность. Следствием этого является ограничение социальной активности, ухудшение качества жизни и значительное снижение социальной адаптации [146, 267, 268].

Неврологами под руководством Т. И. Кадуриной и М. Л. Чухловой обследовано 119 детей с ДСТ, проходивших амбулаторное обследование в детских диагностических центрах Санкт-Петербурга. Наиболее частым фактором, отягощающим течение беременности, являлась угроза прерывания беременности на разных сроках (45,2 % — на ранних сроках и 54,2 % — на поздних). На первом году жизни 86,8 % детей наблюдались неврологом с диагнозом гипоксически-ишемической энцефалопатии. Синдром двигательных нарушений отмечался у 51 %, гипервозбудимости у 10,2 %, задержка психомоторного развития у 8,2 %, судорожные приступы различного генеза — у 8,2 %, задержка преречевого развития — у 12,3 % детей. В результате анализа родословных выяснено, что пациенты имеют достоверно более высокий обобщенный генетический риск развития сосудистой патологии. Так, риск возникновения ГБ у па-

циентов с ДСТ выше в 2,1 раза, ИБС в 6,4 раза, нарушения мозгового кровообращения в 3,3 раза, сахарного диабета в 6,4 раза, чем в контрольной группе. Синдром головной боли отмечался у 42,8 % пациентов. При проведении УЗДГ сосудов шеи и головного мозга выявлены следующие изменения: нарушения гемодинамики дизрегуляторного типа у 49 % пациентов, венозная дисгемия у 27,4 %, недостаточность позвоночных артерий у 23,5 %, гипертонус церебральных сосудов у 15,6 %, аномалии выхода позвоночных артерий у 7,8 %, вертеброгенные влияния на церебральную гемодинамику диагностировали у 11,7 % пациентов. При обследовании ШОП у пациентов с жалобами на головную боль у 45,1 % детей выявлена патология краниовертебральной области: аномалия Киммерли (Kimmerle), синостоз шейных позвонков, аномалия Арнольда — Киари, нестабильность ШОП. У детей до 12—13 лет изменения со стороны ШОП отмечались в 40,7 %, а у подростков более старшего возраста — в 53,8 % наблюдений. Патология краниовертебральной области являлась предрасполагающим фактором для развития дисциркуляции в позвоночных сосудах (что подтверждается и нашими данными). Наиболее частым симптомом у пациентов с ДСТ была мышечная гипотония. Неврологические жалобы предъявляют 94,9 % обследованных детей. При обследовании выявлен целый ряд наиболее часто встречающихся синдромов — головной боли, дорсопатий, мышечной гипотонии, ВД. Согласно международной классификации головной боли, 70,6 % обследованных детей имели боли сосудистого генеза. Выявлены изменения позвоночника: сколиоз у 60,0 %, ювенильный остеохондроз у 16,5 %, кифоз у 16,5 %, *spina bifida* у 9,6 %, нестабильность ШОП у 13,0 %, грыжи Шморля у 3,8 %, переходный люмбосакральный позвонок у 0,9 %, подвывих C_1C_2 у 0,9 %. Наряду с неврологическими проявлениями, при ДСТ отмечается патология опорно-двигательного аппарата в 96,6 %, ССС — 93,2 %, ЖКТ — 76,5 %, мочевыделительной — 32,7 %, дыхательной системы — 4,2 % [146].

По данным 2010 г., у 38 подростков с ДСТ диспластические изменения ШОП выявлены в 42,1 % случаев, аномалии Киммерли — в 15,8 %, диспластический ротационный подвывих — в 7,9 %, нестабильность ШОП — в 68,4 %. У 63,1 % детей отмечены признаки деформирующего спондилоартроза, у 34,2 % — ранние признаки межпозвоночного остеохондроза [258].

Особое место среди исследований ДСТ занимают труды представителей школы профессора З. С. Баркагана из Барнаула. В настоящее время научная работа проводится под руководством профессора А. В. Суворовой на стыке гемостазиологии, молекулярной генетики и неврологии. Сотрудничая с 1995 г., мы имеем возможность согласовывать свои действия, двигаясь во многом сходными, но все же разными

ми путями. Так, интересное исследование, законченное в 2010 г. [226], позволило сделать заключение о том, что цереброваскулярную патологию у детей с ДСТ формируют следующие основные компоненты: патология ШОП и асимметрия кровенаполнения с исходом в вертебробазиллярную и стволовую недостаточность; врожденная неполноценность коллагена и субэндотелия сосудистой стенки с исходом в венозную дисфункцию; ПИ ВСА, часто в сочетании с различными аномалиями позвоночных артерий и средней мозговой артерии с исходом в когнитивные расстройства и нарушения мозгового кровообращения; реализация наследственных тромбофилий и тромбоцитопатий с исходом в нарушения мозгового кровообращения.

2.8.2. Собственные результаты обследования нервной системы

2.8.2.1. Результаты неврологического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани

Среди детей 1-й и 2-й групп жалобы неврологического характера составляют около трети (30,1 в 1-й группе и 36,7 % во 2-й группе). Среди детей 3-й группы они составляют 58,1 %, что обусловлено высокой частотой цефалгий у детей при НЦД. Кроме НЦД (23,5 %), детям 1-й группы достаточно редко выставлялись основные неврологические диагнозы (10,8 %). Неврологическая патология нечасто превалирует в структуре ДСТ, но в ряде случаев становится сопутствующей.

При неврологическом обследовании детей с ДСТ нами выявлен ряд наиболее часто встречающихся синдромов — головной боли, мышечной гипотонии, вегетативной дисфункции. Всего неврологом осмотрено 123 ребенка 1-й группы. При неврологическом осмотре у большинства детей (58,5 %) выявлялась микросимптоматика резидуального генеза. Самым частым симптомом у пациентов с ДСТ была мышечная гипотония (42,3 %), чаще с признаками периферической цервикальной недостаточности, моторная неловкость, у детей до 8 лет — элементы стертой дизартрии (артикулярная диспраксия). Признаки ВД наблюдались у 84 детей (68,3 %): особенности дермографизма, метеозависимость, нарушения сна, липотимия.

2.8.2.2. Результаты ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов головы

подавляющему большинству детей 1–3-й групп выполнялась УЗДГ магистральных сосудов головы в экстракраниальном режиме. УЗДГ проводилась на диагностическом аппарате Omnia Sonoline по стандартным методикам. В группах детей с ДСТ выше частота особенностей УЗДГ, составившая 1,79–1,94 на одного ребенка. Самыми

частыми изменениями во всех группах были асимметрия и/или снижение скорости кровотока в позвоночных артериях (ПА), асимметрии кровотока по внутренней (ВСА) и общим сонным артериям (ОСА). В 1-й и 2-й группах часто наблюдались изгибы ПА, асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам. В качестве цифрового показателя, различия по которому необходимо было проверить, мы выбрали индекс резистентности сосудов, предположив, что в группе детей с ДСТ данный показатель может быть снижен вследствие уменьшения упругости сосудистой стенки. Графически показатели УЗДГ магистральных сосудов головы представлены на рис. 27 (см. цв. вклейку).

В 1-й группе значимо чаще встречалась асимметрия и/или снижение скорости кровотока в позвоночной артерии (ПА) (64,0 и 47,3 %), асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам (34,0 и 6,8 %). 2-я группа обнаружила ряд различий в сравнении с 3-й: чаще встречалась асимметрия кровотока по ВСА (44,1 и 27,3 %), дву- (8,8 и 0 %) и односторонний изгиб ПА (11,8 и 4,5 %), соответственно чаще оказалась и суммарная частота изгибов ПА (20,6 и 4,5 %). Значимо чаще отмечались асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам (23,5 и 6,8 %), нарушения гемодинамики функционального характера (17,6 и 6,8 %). Частота изменений на УЗДГ выше в группе детей с ДСТ, но параллелизма с тяжестью ДСТ не выявлено. Величины индекса резистентности в группах значимо не различались, их средние числовые значения в соответствующих отделах сосудов близки друг к другу.

В составе 1-й группы выделена подгруппа 1а с числом баллов 40 и более, значительной выраженностью признаков ДСТ. По результатам УЗДГ частота особенностей в подгруппе не отличается от группы в целом. По сравнению с данными 3-й группы значимо чаще выявлены односторонний изгиб ПА (13,5 и 4,5 %) и асимметрия/нарушение венозного оттока по яремным венам (21,6 и 6,8 %). Таким образом, увеличения степени изменений на УЗДГ в зависимости от числа фенотипических проявлений ДСТ не было выявлено.

С целью выяснения конкретных причин головных болей мы провели анализ их сочетаний с изменениями на УЗДГ, выбирая признаки, между которыми можно было предполагать наличие связи. Увеличения частоты головных болей при наличии изменений УЗДГ не выявлено. УЗДГ магистральных сосудов головы не является информативным для выяснения причин головных болей у детей с ДСТ.

Учитывая важность данных, результаты сопоставления частоты головных болей и результатов УЗДГ и рентгенографии были подвергнуты корреляционному анализу. Сходные данные по результатам рентгенографии ШОП представлены в подразд. 2.7.2.

Сопоставление сочетания головных болей и результатов УЗДГ магистральных сосудов головы не соответствует нормальному характеру распределения данных. Для записи мы использовали электронную таблицу с записью двоичного кода, поэтому корреляционный анализ проводился при помощи пакета статистических программ Excel с вычислением коэффициента корреляции рангов Спирмена (r_s), который применяется к порядковым данным, т. е. является непараметрическим.

Для анализа корреляционных взаимосвязей головных болей и данных УЗДГ были взяты результаты всех трех групп, так как число детей с головными болями и число детей с проведенной УЗДГ было достаточным для статистического анализа коэффициента корреляции рангов Спирмена. По 1-й и 2-й группам значимых корреляций выявлено не было. В случае 3-й группы установлена слабая отрицательная связь асимметрии кровотока по ВСА с частотой головных болей. Суммируя вышеописанное, можно сказать, что нами не выявлена положительная взаимосвязь частоты головных болей с изменениями при УЗДГ магистральных сосудов головы у детей с ДСТ.

2-я и 3-я группы более малочисленны, рентгенография ШОП в них выполнялась реже. В случае нормальных показателей гемодинамики и функциональных нарушениях гемодинамики связи не выявлено. Такой важный показатель, как асимметрия кровотока по ВСА, имеет среднюю положительную связь с подвывихом C_1C_2 и гипоплазией зубовидного отростка C_2 . Асимметрия кровотока по общей сонной артерии (ОСА) положительно связана с нестабильностью ШОП, асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам — с нарушением статики ШОП по типу кифоза/сколиоза.

Таким образом, положительная математическая связь асимметрии кровотока по ВСА с подвывихом C_1C_2 и гипоплазией зубовидного отростка C_2 является доказанной. Группе из 111 практически здоровых кадет также было проведено УЗДГ магистральных сосудов головы. Частота асимметрии кровотока на ОСА в группах кадет с функциональными жалобами и здоровых не различалась. Частота асимметрии кровотока на ОСА у кадет значимо ниже, чем у больных 1-й, 2-й и 3-й групп. Частота асимметрии кровотока на ВСА в группах кадет с функциональными жалобами и здоровых также не различалась. Суммарная частота асимметрий кровотока на ПА в группах кадет с функциональными жалобами (60,8 %) и здоровых (53,4 %), опять же, не значимо различалась. Данные показатели сопоставимы с результатами детей 1-й и 2-й групп. Частота изгибов артерий в группах кадет с функциональными жалобами и здоровых также не различалась. Суммарная частота изгибов ПА в группе здоровых кадет ниже, чем в 1-й и 2-й основных группах.

2.8.2.3. Результаты нейросонографического исследования

подавляющему большинству детей исследуемых групп выполнялось неинвазивное НСГ-исследование. Частота НСГ-нарушений на одного ребенка максимальна в 1-й группе (0,59) и минимальна в 3-й (0,15). Нормальные показатели чаще встречались среди детей 3-й группы. Самыми частыми изменениями были вентрикулодилатация (чаще двусторонняя), асимметрия боковых желудочков. В 1-й группе значимо чаще отмечались односторонняя (6,5 и 0 %) и двусторонняя вентрикулодилатация (16,5 и 6,1 %), кисты паренхимы (4,6 и 0 %).

Нормальная НСГ в 1-й группе встречалась значимо реже, чем в 3-й (59,6 и 81,8 %). Во 2-й группе значимо чаще встречаются двусторонняя вентрикулодилатация (18,8 и 6,1 %) и функциональная асимметрия полушарий ГМ (смещение срединных структур – 6,2 и 0 %). Существует определенный параллелизм между тяжестью ДСТ и частотой изменений на НСГ. Графически наиболее наглядные показатели НСГ детей исследуемых групп представлены на рис. 28 (см. цв. вклейку).

НСГ была выполнена 28 детям из подгруппы 1а. При сопоставлении данных подгрупп с группой сравнения, различия определяются в односторонней (7,1 и 0 %) и двусторонней вентрикулодилатации (17,9 и 6,1 %). Как и в предыдущих случаях, при ДСТ параллелизма увеличения нарушений НСГ при нарастании балльности не выявляется.

Частота вентрикулодилатации в группах кадет не различается, она сопоставима с суммарной частотой вентрикулодилатации в 1-й группе (23,0 %), но значительно превышает частоту в 3-й группе. Функциональная асимметрия полушарий (смещение срединных структур) в группе с наличием жалоб функционального характера значимо выше ($\chi^2 = 8,64$; $p < 0,005$), чем среди здоровых подростков. Функциональная асимметрия полушарий в 1-й группе встречается несколько реже, чем в группе кадет с наличием жалоб функционального характера ($\chi^2 = 5,56$; $p < 0,02$), а частота ее среди здоровых не отличается от таковой в 3-й группе.

2.8.2.4. Результаты электроэнцефалографического исследования

подавляющему большинству детей обследованных групп выполнялась ЭЭГ. Данный метод исследования был использован по следующим причинам: во-первых, в связи с выявленными нарушениями церебральной гемодинамики; во-вторых, из-за недостаточной изученности причин высокой частоты вегетативных нарушений у детей с ДСТ; в-третьих, мы учли наш опыт выполнения ЭЭГ у детей с НЦД, накопленный при выполнении кандидатской диссертации. ЭЭГ-ис-

следования проводились и расшифровывались доктором медицинских наук А. В. Миролюбовым, автором ряда руководств по данному вопросу [244]. Ряд заключений отражает его взгляд на расшифровку и трактовку результатов ЭЭГ.

Нормальная ЭЭГ чаще отмечалась у детей 3-й группы. Самыми частыми изменениями биоэлектрической активности в группах были дисфункция срединных структур, патологические изменения и изменения, пограничные между нормой и патологией. Несмотря на высокую частоту ЭЭГ-феноменов, значимых различий между группами не зарегистрировано. Распределение изменений на ЭЭГ графически представлено на рис. 29 (см. цв. вклейку).

По такому неспецифическому признаку, как дисфункция срединных структур, группы не различались (49,3; 51,4 и 38,9 % соответственно). Возможно, это объясняется сопряженностью с вегетативными нарушениями, одинаково частыми во всех группах.

1-я группа продемонстрировала резкие различия в частоте снижения толерантности к гипоксической нагрузке (41,8 и 5,6 %), чаще встречалась ирритация корковых структур (10,4 и 2,8 %). Во 2-й группе, как и в 1-й, значительно чаще снижена толерантность к гипоксической нагрузке (34,3 и 5,6 %), ниже частота сниженного активационного тонуса (8,6 и 16,7 %).

ЭЭГ была выполнена 26 детям подгруппы 1а, в этой подгруппе ниже частота патологических изменений ЭЭГ и изменений, пограничных между нормой и патологией; выше частота других изменений (по функционально-органическому типу) и особенно снижения толерантности к гипоксической нагрузке. Последнее является наиболее значимым различием и по данным предыдущих сопоставлений. По сравнению с данными 3-й группы ниже частота дисфункции срединных структур (11,5 и 38,9 %), изменений по органическому и функциональному типу, значимо выше — других изменений (38,5 и 11,1 %), особенно значимым является снижение толерантности к гипоксической нагрузке (76,9 и 5,6 %).

Параллелизм изменений на ЭЭГ в сопоставлении с увеличением фенотипических проявлений ДСТ прослеживается только по одному показателю — снижению толерантности к гипоксической нагрузке.

ЭЭГ проводилась и в группе кадет. Частота изменений ЭЭГ в группах детей с жалобами функционального характера и здоровых кадет практически не различалась. Нет значимых различий и с данными 1-й, 2-й и 3-й основных групп. Частота пограничных между нормой и патологией изменений ЭЭГ в группе функциональных нарушений значимо выше, чем у здоровых кадет ($\chi^2 = 8,74$; $p < 0,005$). В группе кадет частота пограничных функциональных нарушений выше, чем у представителей трех основных групп (между ними различий не

было выявлено). Результаты в этих группах сопоставимы с таковыми у здоровых кадет. Частота дисфункции срединных структур в обеих подгруппах кадет не различается. Однако частота данной дисфункции в трех основных группах значительно выше, что можно объяснить значительно большей выраженностью вегетативных нарушений в группах госпитализированных детей.

Были высчитаны коэффициенты корреляции наиболее частых изменений на ЭЭГ и изменений на УЗДГ магистральных сосудов головы среди детей 1-й группы. Корреляции изменений на ЭЭГ и на УЗДГ магистральных сосудов головы среди детей 1-й группы не выявлено.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1) В группе детей с ДСТ, по сравнению с данными 3-й группы, чаще встречаются артериальные и венозные гемодинамические изменения в экстракраниальных отделах магистральных сосудов головы: асимметрия и/или снижение скорости кровотока по ПА, асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам. Менее характерны асимметрия кровотока по ВСА и изгибы ПА. Частота особенностей на УЗДГ выше в группе детей с ДСТ, но параллелизма с тяжестью ДСТ не выявлено.

2) У детей с ДСТ не прослеживается учащения головных болей при изменениях на УЗДГ магистральных сосудов головы.

3) Выявлена значимая положительная корреляционная связь асимметрии кровотока ВСА с подвывихом C_1C_2 и гипоплазией зубо-видного отростка C_2 у детей с ДСТ.

4) У детей с ДСТ выше, чем у детей 3-й группы, частота нейросонографических изменений: одно- и двусторонней вентрикулодилатации, кист паренхимы.

5) В группах детей с ДСТ чаще, чем у детей 3-й группы, встречаются нарушения ЭЭГ. Наиболее важным различием является сниженная толерантность к гипоксической нагрузке.

2.9. Дисплазии соединительной ткани и нарушения систем крови и иммунитета

2.9.1. Связь дисплазий соединительной ткани и нарушений систем крови и иммунитета

Геморрагический синдром. Число сочетаний аномалий костно-суставного аппарата, ССС, нервной системы, зрения (эктопия и вывихи хрусталика и др.) с кровоточивостью, нарушениями функции тромбоцитов и сосудистого гемостаза огромно. При наличии кровоточивости необходимо обращать внимание на физический статус

больных, наличие скелетных, суставных, мышечных и кожных аномалий. Одним из первых это заметил профессор Зиновий Соломонович Баркаган, предложивший термин «геморрагические мезенхимальные дисплазии» (ГМД) [42, 43]. Дальнейшее развитие это учение получило в трудах его учеников и последователей [224].

ГМД являются группой геморрагических диатезов, отличающейся от коагулопатий, вазопатий и тромбоцитопатий. Важнейшей отличительной чертой является сочетанный характер нарушений при первичной роли неполноценности мезенхимального листка, в частности стенок сосудов, при этом поражаются все звенья системы гемостаза. Частыми проявлениями ГМД являются слабость связочно-го аппарата, гиперэластоз кожи, пролабирование створок клапанов сердца, нарушения скелета. Особенно для ГМД характерно сочетание нескольких типов кровоточивости [42].

Геморрагические проявления являются одним из облигатных синдромов системных мезенхимальных дисплазий, характеризуются ранним дебютом и рецидивирующим течением. По структуре нарушений в системе гемостаза они весьма неоднородны (ангиопатии — 12,3 %, тромбоцитопатии — 25,5 %, синдром Виллебранда — 11,5 %, гемофилия — 4,3 %, их комбинации — 45 %). Клиническими эквивалентами указанных нарушений в 88,5 % случаев являются рецидивирующие геморрагические проявления. У больных с ДСТ были описаны тромбоцитарные дисфункции, проявлявшиеся клинически в виде легкого геморрагического синдрома, а лабораторно — как нарушения реакции высвобождения и снижения агрегации тромбоцитов под действием коллагена. С возрастом повышается частота тромбоцитических осложнений. Хорошо известные клиницистам проявления микроциркуляторного типа кровоточивости: петехии и склонность к образованию экхимозов, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровоизлияния в склеры и на видимых слизистых оболочках, менорагии, микрогематурия встречаются у больных с ДСТ с наибольшей частотой. Кроме того, вероятны продолжительные кровотечения при мелких повреждениях, а также нарушение их заживления, поскольку процессы регенерации непосредственно зависят от функциональной активности тромбоцитов. Появилось достаточно большое число наблюдений повышенной кровоточивости у новорожденных в виде описанных выше кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, а также внутричерепных кровоизлияний и кровоточивости пупочной ранки. Частота подобного сочетания, по данным литературы, колеблется в широких пределах и составляет от 20,2 до 76–78,9 % [224].

У пациентов с ДСТ второе место по частоте занимает смешанный, микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости. Он наблюдается при сочетании ДСТ и синдрома Виллебранда. Фактор

Виллебранда (ФВ) участвует как в тромбоцитарных, так и в плазменных реакциях гемостаза, поэтому в подобных случаях, кроме перечисленных выше симптомов микроциркуляторного типа кровоточивости, отмечается склонность к образованию гематом, в том числе кефалогематом у новорожденных. Кровотечения могут быть обильными, продолжительными и часто имеют рецидивирующий характер.

При одном из типов СЭД описано явление дерматоспараксиса — отслаивающаяся рвущаяся кожа, спонтанные кровотечения и кровоизлияния [232]. Для иллюстрации характера геморрагического синдрома у 326 детей с ДСТ в табл. 15 приводим наблюдения А. В. Суворовой [16].

Таблица 15

Клиническая характеристика геморрагического синдрома у детей с ДСТ

Клинические проявления	Кол-во больных	%
Носовые кровотечения продолжительностью до 3 ч	287	88,0
Носовые кровотечения, остановленные с помощью тампонады, продолжительностью более 3 ч	6	1,8
Кровотечения из десен	6	1,8
Меноррагии	13	4,0
Кровотечения из лунки удаленного зуба	4	1,2
Микрогематурия	37	11,4
Контактные кровотечения при эндоскопии	3	0,9
Длительные кровотечения при ранениях языка	2	0,6
Послеоперационный гемоторакс после торакопластики	4	1,2
Петехии и экхимозы	164	50,5
Кровоизлияния в склеру	4	1,2
Гематомы	10	3,0
Гемартрозы	3	0,9
Значительные кровопотери во время операций	2	0,6

По результатам исследования 243 взрослых пациентов с ГМД, носовые кровотечения отмечались у 75,7 %, меноррагии — у 34,6 %, у 2,5 % больных было кровохарканье и у 2,1 % — кровоизлияния в сетчатку глаза. Носовые кровотечения преобладают в структуре геморрагического синдрома при ДСТ — по данным практически всех исследователей данной проблемы. Примерно у трети пациентов отмечался смешанный тип кровоточивости [230].

Основу кровоточивости при ГМД составляют нарушения звеньев гемостаза, включая дисфункцию эндотелия, дефицит или аномалию структуры ФВ, дисфункцию тромбоцитов и патологию конечной фазы свертывания крови, чаще связанную с замедлением полимеризации фибрина [232]. Г. А. Сухановой предложена патогенетическая классификация геморрагического синдрома при ГМД [231].

I. Геморрагическая телеангиэктазия без других нарушений гемостаза.

II. Нарушения тромбоцитарного гемостаза:

а) дисфункция тромбоцитов

1) дизарегационные тромбоцитопатии, в том числе:

- с нарушением реакции высвобождения;
- с нарушением адгезии тромбоцитов;
- с нарушением ретракции сгустка;
- с тромбоцитопенией;

2) изолированное нарушение адгезии тромбоцитов;

3) изолированное нарушение доступности ПФ-3;

4) изолированное нарушение ретракции кровяного сгустка;

б) тромбоцитопения.

III. Дефицит ФВ, в том числе:

– с телеангиэктазией (синдром Квика);

– с нарушением доступности ПФ-3 (синдром Виллебранда – Юргенса);

– с тромбоцитопенией.

IV. Нарушения коагуляционного гемостаза:

1) дефицит факторов свертывания крови, в том числе дефицит фактора X или VII при ТАР-синдроме;

2) диспротромбинемии;

3) дисфибриногемии, в том числе с нарушением полимеризации фибрин-мономеров.

V. Комбинированные нарушения в разных звеньях системы гемостаза:

1) сочетание тромбоцитопатии с нарушением конечного этапа свертывания крови;

2) сочетание дефицита ФВ с тромбоцитопатиями;

3) сочетание дефицита ФВ с нарушением полимеризации фибрин-мономеров.

Если применить принцип ранжирования, то первое место занимают тромбоцитопатии, второе — дефицит фактора Виллебранда (ФВ) или аномалии его структуры, третье — нарушения на конечном этапе свертывания.

При обследовании 270 детей, страдающих наследственными тромбоцитопатиями (НТП), у 72 (27 %) выявлено наличие системной ГМД. Геморрагические проявления возникали в среднем до 1,5 лет,

у детей с наследственной тромбоцитопатией (НТП) — в 3–4,5 года. Преобладают сочетанные нарушения в системе гемостаза, в плазме отмечен дефицит Са, Мп, Мг. Описаны признаки ГМД [252]:

1) геморрагический синдром смешанного и микроциркуляторного типов;

2) наличие более 5 стигм дизэмбриогенеза;

3) УЗИ-критерии, подтверждающие наличие ДСТ;

4) комбинированные лабораторные сдвиги.

Данный вопрос исследовался в Санкт-Петербурге К. И. Пшеничной. К факторам, отягощающим тромбоцитарные нарушения, относят синдром ВД, который часто отмечается у детей с НТП. ВД чаще обнаруживается при тромбоцитопатиях высвобождения. ВД может усиливать тяжесть геморрагических проявлений. У 18 % детей с НТП имела место ДСТ [202].

Г. А. Сухановой при ПМК тромбоцитопатии выявлены в 66,7 %, в 40 % — снижение ФВ, у 43,3 % — нарушения конечного этапа свертывания. При диспластическом сколиозе дисфункция тромбоцитов выявлена в 54,8 %, снижение ФВ — в 19,4 %. У больных с ГМД в $\frac{1}{3}$ случаев выявлена кровоточивость у родственников [229, 230]. В другом исследовании, проведенном в Барнауле у 72,5 % детей с тромбоцитопатиями, качественные дефекты тромбоцитов связаны с ДСТ. Развитие геморрагического синдрома связано не только с неполноценностью СТ, но и с несостоятельностью сократительного миофибрилярного аппарата тромбоцитов и ассоциировано с вегетативными нарушениями. При этом наиболее характерными являются нарушения на такой индуктор агрегации, как коллаген [237].

Одним из распространенных синдромов при ДСТ является комплекс вегетативных дисфункций. Это служит принципиально важным фактом при рассмотрении и механизмов развития гемостазиопатий. Хорошо известна связь функциональной активности тромбоцитов и состояния вегетативного отдела нервной системы [9, 10, 22, 237]. Было показано, что различные варианты синдрома ВД у детей с НТП встречаются с частотой 51,9 %, в то время как в среднем у детей России эта величина составляла 19,9 %, достигая у подростков 25 % [201]. Известно также, что наличие синдрома ВД способствует развитию тромбоцитарных дисфункций даже у лиц без тромбоцитопатии, по типу приобретенных тромбоцитопатий [10, 237]. Поскольку синдром ВД является одним из основных клинических симптомокомплексов у пациентов с ДСТ, можно ожидать у них опосредованного действия на систему гемостаза с преобладанием процессов угнетения механизмов первичного гемостаза. Это является еще одним из путей взаимодействия механизмов системы гемостаза с нарушениями, типичными для ДСТ.

Во всех случаях врожденных аномалий костей и суставов, сердца и сосудов, эластичности и пигментации кожи, неправильного развития мускулатуры и врожденных неврологических расстройств необходимо тщательно собирать индивидуальный и семейный гемостазиологический анамнез, проверять состояние гемостаза. И наоборот, при наличии кровоточивости необходимо обращать внимание на физический статус больных, наличие скелетных, суставных, мышечных и кожных аномалий. Можно предполагать, что при нарушениях в структуре коллагена I и III типов процесс тромбоцитарной адгезии будет нарушен. Известно также, что коллаген активирует ФВ, находящийся непосредственно в сосудистой стенке. Если учесть, что именно его значение наиболее существенно в формировании первичного тромба, то можно ожидать нарушений функциональной активности тромбоцитов при ДСТ и подобным косвенным путем.

Механизмы снижения функциональной активности тромбоцитов вследствие измененной структуры коллагена не исчерпывают весь комплекс нарушений первичного звена гемостаза у больных ДСТ. Описаны дефекты мембранных и цитоплазматических механизмов проведения сигнала непосредственно в самом тромбоците, приводящие к нарушениям агрегации. Показано наличие самостоятельного мембранного дефекта тромбоцитов при ДСТ, протекающего с нарушением реакций высвобождения и транспорта внутриклеточного кальция. Отмечена роль гормонального дисбаланса в развитии и усугублении дефектов СТ. Предложено включить в комплексное обследование больных с наследственными тромбоцитопатиями определение маркеров ДСТ. Примечательно, что гипермобильность суставов чаще отмечали у гиперэстрогенных девушек. По мере нарастания тяжести ДСТ в структуре овариальных дисфункций увеличивался удельный вес задержки полового развития и ювенильных маточных кровотечений. Впервые появляющийся геморрагический синдром у подростков часто обусловлен вторичными нарушениями гемостаза. Для его устранения требуется лечение основного заболевания — ВД и гормональных нарушений [224].

Если геморрагические проявления были описаны уже давно, то тромбоцистические — сравнительно недавно [230]. Первоначально они объяснялись нарушениями реологии крови в патологически извитых сосудах брахиоцефальной зоны. По мере возрастания интереса к проблеме уточняются новые аспекты патогенеза тромбообразования. Реализация наследственных тромбофилий у детей с ДСТ клинически включает ишемический инсульт, инфаркт головного мозга, транзиторные ишемические атаки, тромбоз центрального венозного синуса и периферических сосудов. Наиболее опасны в плане реализации тромбофилии гетерозиготные и гомозиготные мутации факто-

ра V (Лейден), гомозиготные мутации генов фолатного цикла, гетерозиготные и гомозиготные мутации гена — ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и особенно их сочетания [116, 180]. Из критериев риска реализации тромбофилии у детей весьма эффективными оказались следующие: заболевания почек, нарушения ритма сердца, врожденные пороки сердца. Среди лабораторных критериев, предложенных для подростков, наиболее высока эффективность такого критерия, как полиглобулия (концентрация гемоглобина > 140 г/л). Высокие значения относительного риска и отношения шансов для группы высокого риска показали такие критерии, как судороги (в том числе в анамнезе), преходящие нарушения зрения, цереброваскулярные аномалии, гипергомоцистеинемия и мужской пол ребенка [227]. Тромбоцитопатия и тромбофилия у детей с ДСТ не являются взаимоисключающими диагнозами [203]. Это патология различных звеньев гемостаза, и при преобладании эндо- или экзогенных факторов (гормональный фон, оперативные вмешательства, катетеризации, лекарственные средства) кровоточивость у больного может сменяться тромбофилией и тромбообразованием.

Эластические волокна СТ имеют вполне определенные механизмы участия в системе гемостаза. Это позволяет ожидать геморрагических проявлений у лиц с соответствующим дефектом СТ. В сосудах с низкой скоростью сдвига происходит адгезия тромбоцитов к эластину через фибронектин. Отмечено отчетливое снижение его уровня в крови больных с ДСТ. Фибронектин, в свою очередь, образуется в клетках эндотелия и участвует в последующих репаративных реакциях, создавая субстрат для пролиферации другого компонента СТ — фибробластов. Таким образом, совершенно очевидно участие сосудистой стенки в реакциях гемостаза и неизбежен вывод о возможных нарушениях течения нормальных гемостатических процессов при изменениях состояния ее структурных компонентов и процессов сосудистой регуляции.

Практически все исследователи отмечают нарушения на конечном этапе свертывания крови у больных с ДСТ, причем эти нарушения изменяли клиническое течение других заболеваний [232, 252]. Так как при геморрагическом синдроме отмечались удлинение тромбинового времени, изменения ядовитых проб (эхитоксовое и анцистро-доновое время), замедление полимеризации фибрин-мономеров; такие изменения трактуются как дисфибриногенемия, т. е. нарушения структуры и функции фибриногена. Аномальные фибриногены представляют собой редкие, генетические варианты этого белка с аминокислотными заменами. Установлено замедление процесса полимеризации фибрин-мономеров при избытке остатков сиаловой кислоты. Именно такой вариант молекулы фибриногена характерен для его

фетального варианта со сниженной чувствительностью к тромбину. Фибриноген синтезируется в печени и представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 34 кД, печень также является местом синтеза и распада коллагена. СТ — система интенсивно функционирующая, генетически обусловленное изменение структуры и функции коллагена при ДСТ не может не повлечь за собой изменений межклеточного матрикса. Все три типа цепей фибриногена кодируются генами в 4-й хромосоме, следовательно, функциональная связь между ними осуществляется в печени. Установлено, однако, что гены α_1 - и α_2 -цепей коллагена IV и гены факторов свертывания VII и X картированы рядом на 13q34, поэтому не исключено, что аномалии экспрессии генов могут сопровождаться сочетанными нарушениями развития СТ и дефицитом VII и X факторов. Больные с ГМД относятся к группам риска по кровоточивости, что необходимо учитывать в ортопедических центрах, так как им часто проводятся корригирующие ортопедические вмешательства.

Диагностика нарушений гемостаза у детей с ДСТ может и должна осуществляться на ранних этапах болезни. Лечебные мероприятия, направленные на купирование и профилактику геморрагического синдрома, следует рассматривать как неперенную составляющую в комплексном лечении детей с ДСТ.

Рекомендации пациентам с ДСТ, имеющим также признаки повышенной кровоточивости, должны ограничивать использование медикаментозных средств, подавляющих активность гемостатических процессов. Основные группы препаратов, вызывающих неадекватную реакцию со стороны системы гемостаза у больных с ДСТ, включают нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы кальциевых каналов, ноотропы с дезагрегантными свойствами, блокаторы обратного захвата серотонина (антидепрессанты) и дезагреганты. Основные методы лечения геморрагического синдрома у пациентов с ДСТ основаны на использовании средств местного и общего действия. Многие из медикаментозных препаратов в равной мере могут быть использованы в комплексной терапии ДСТ и гемостазиопатии. Большинство из них являются неспецифическими гемостатиками, многие используются в комплексном лечении ДСТ. Эти данные демонстрируют единство процессов, происходящих в организме, обуславливающих и единство терапевтических подходов. По основному механизму действия гемостатические средства подразделяются на ангиопротекторы (доксидин, препараты кальция, троксевазин, аскорбиновая кислота, рутин и др.), препараты антифибринолитического действия (ϵ -аминокапроновая кислота, амбен, апротинин), стабилизаторы биологических мембран (препараты кальция и магния, этамзилат (дицинон), средства, стимулирующие внутриклеточные

биоэнергетические процессы (витамины А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, В_С, Е, рутин, липоевая кислота, оротат калия, глютаминовая кислота) и др. К последним относят различные препараты, влияющие на реакции гемостаза: растительные сборы (крапива, тысячелистник, красный клевер, водяной перец, плоды шиповника, душица, спорыш и др.), комплексные препараты (олиогогал-S, триовит, окситекс, селцинк-плюс, аевит и др.). Имеются основания рекомендовать пациентам модуляторы синтеза глюкозаминогликанов и стимуляторы коллагенообразования.

Лечение проводится курсами продолжительностью от 2 нед. и более с частотой, определяемой индивидуально для каждого пациента в зависимости от частоты и тяжести геморрагических проявлений. Предпочтительнее включать в лечебную программу препараты из нескольких групп, с разными механизмами действия. Гемостатические средства представлены также препаратами, назначаемыми в urgentных ситуациях, оказывающими быстрый гемостатический эффект (свежезамороженная плазма, аргинин-вазопрессин, дицинон парентерально, рекомбинантный активированный фактор VII — новосевен), и средствами, перечисленными выше, для курсового использования как с лечебной, так и с профилактической целью.

Рабочая гипотеза нарушений гемостаза при ДСТ сводится к следующему:

1) изменения цитоскелета тромбоцитов, связанные с деполяризацией актина, а также с нарушением кальциевого гомеостаза в клетке, сопровождаются нарушением преагрегационной трансформации тромбоцитов и высвобождения серотонина. Наследственный дефект синтеза опорно-сократительных белков — один из компонентов механизма тромбоцитарных дисфункций при ДСТ;

2) формируется системная мембранопатия в клетках, осуществляющих активный фосфорно-кальциевый обмен (тромбоциты, эндотелиоциты, остеобласты, эпителии канальцевого аппарата почек и т. д.) [225];

3) наблюдается феномен «преждевременного высвобождения» кальция из тромбоцитов в плазму при центрифугировании (swelling-эффект) — маркер мембранопатии с формированием спонтанной агрегации на фоне высокой скорости сдвига при увеличении скорости кровотока в суженных и деформированных сосудах;

4) меняется обусловленная генетически и приобретенная при стойких реологических нарушениях плотность адренорецепторов на мембранах тромбоцитов;

5) отмечаются стойкие нарушения реологии при ангиодисплазиях, повышенной трабекулярности, ложных хордах, дубликатурах клапанов, которые способствуют формированию дефектов эндотелия, гиперагрегации тромбоцитов;

б) в связи с изменением атромбогенных свойств эндотелия отмечается смещение динамического равновесия между синтезом тромбосана и простагличина с переходом от геморрагий до тромбозов [214].

По результатам наших исследований и литературным данным можно сделать следующее заключение: только дерматоспараксис — характерное клиническое проявление геморрагического характера при ДСТ. В подавляющем большинстве клинические проявления геморрагического характера и тромбозы, а также их лабораторные маркеры неспецифичны. Они не ассоциируются с определенным вариантом ДСТ.

2.9.2. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе метаболизма и гемостаза

Детям обследованных групп проводились биохимические исследования сыворотки крови. Исследования проходили в Центральной клиничко-диагностической лаборатории на автоанализаторе Abbott (США). Соответствующие показатели сравнивались с помощью двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с различными дисперсиями из статистического пакета программы Excel, который позволяет выявить более тонкие различия, чем стандартный подсчет.

Практически у всех детей биохимические показатели находились в пределах референтных для возраста значений. Уровни натрия и хлора сыворотки в группах не различались. В пределах нормальных результатов выявлен ряд межгрупповых различий. Так, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) была наибольшей в 1-й группе, значимо выше показателей 3-й группы (здесь и далее $M \pm STD$; $237,2 \pm 118,4$ МЕ/л и $172,0 \pm 73,3$). Концентрация холестерина ($4,4 \pm 6 \pm 0,80$ мМ и $4,96 \pm 0,83$), общего кальция ($2,34 \pm 0,09$ мМ и $2,43 \pm 0,14$) и фосфора ($1,55 \pm 0,19$ мМ и $1,71 \pm 0,28$) в 1-й группе значимо ниже, чем в 3-й. Наши результаты согласуются с последними данными С. Е. Лебедьковой [и др.], установивших тенденцию к гипокальциемии и гипофосфатемии у детей с ДСТС [159].

Всем обследованным выполнялся клинический анализ крови с автоматическим подсчетом форменных элементов, в частности тромбоцитов.

Во всех группах среднее число тромбоцитов в капиллярной крови было в нормальных пределах. Функция тромбоцитов изучалась с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола LA230», основанного на принципе флюктуации светопропускания, более информативном по сравнению с турбидометрическим, с цифровой обработкой и записью на жесткий диск. Прибор

определяет не только коэффициент светопропускания, но и средний диаметр агрегатов, выраженный в относительных единицах (одна единица соответствует диаметру тромбоцита). Такой показатель наиболее точно, динамично и полно отражает динамику процесса агрегации *in vitro*. Агрегация тромбоцитов является конечным этапом цепи биохимических процессов, включающих рецепцию индуктора на внешней мембране клетки, передачу сигнала по системе вторичных посредников, активацию рецепторов фибриногена и образование межклеточных фибриновых мостиков.

При оценке агрегатограмм наиболее чувствительным индуктором, как и в наших более ранних исследованиях, был АДФ в концентрации 1,25 мкМ в системе теста. Именно эта концентрация позволяет выявлять минимальные нарушения агрегационной функции тромбоцитов (АФТ). Результаты исследования АФТ сравнивали с референтными пределами, установленными ранее нами для данного прибора. В 1-й группе выявлены нарушения АФТ с АДФ в концентрации 1,25 мкМ у 64 из 89 обследованных — 71,9 %. Установлено значимое снижение амплитуды и скорости агрегации с АДФ 1,25 мкМ. С адреналином выявлено снижение скорости агрегации. Указанные нарушения агрегационной функции тромбоцитов обусловлены комплексным дефектом системы гемостаза, в первую очередь тромбоцитарного ее звена [17].

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

- 1) У детей с ДСТ число тромбоцитов остается в пределах референтных значений.
- 2) Вследствие парциальной тромбоцитопатии у детей с ДСТ отмечается снижение агрегационной функции тромбоцитов при низких концентрациях АДФ.
- 3) У детей с ДСТ определяется (в пределах нормальных значений) более высокая, чем в группе сравнения, активность ЩФ, сниженный титр холестерина, а также электролитов — общего кальция и фосфора.

2.9.3. Нарушения иммунологической компетентности при дисплазиях соединительной ткани

За неспецифическую иммунологическую реактивность, реализуемую через воспаление, целиком ответственна СТ. Морфологическим субстратом иммуногенеза являются моноциты / макрофаги (в качестве антигенпрезентирующих) и лимфоциты (Т-лимфоциты в качестве хелперов, киллеров и регуляторных клеток и В-лимфоциты как антителопродукенты). Все они являются производными мезенхимы.

Нарушения иммунологической компетентности считаются следствием дистрофических изменений лимфоидной ткани [96]. Больные с ДСТ характеризуются иммунокомпрометированностью, которая проявляется рецидивирующими и хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, легких, почек и кожи [268]. Они составляют определенную часть группы наблюдения «часто, длительно болеющие дети».

Не случайно значительная часть мультифакторных заболеваний (МФЗ) — иммунопатологические заболевания, среди которых большая группа аутоиммунных. Напомним, что системные аутоиммунные заболевания, к которым относят ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, узелковый периартериит и другие, ранее именовались коллагенозами. Среди наследственных гемостазиопатий профессор З. С. Баркаган [46] выделил ГМД, среди которых синдром Чедиака — Хигаси, Дубовица, Шимке, Луи — Бар и ряд других одновременно являются первичными иммунодефицитами.

С пониманием роли антител как биорегуляторов связана концепция нарушения антенатального морфогенеза, высказанная еще в 60-х гг. прошлого века Л. С. Волковой и О. Е. Вязовым, в которой авторы доказали наличие у плода стадий-специфических органоспецифических антител (выработанных матерью), регулирующих переключения клеток органа эмбриона-плода на новый этап дифференцировки. Предполагалось, что при наличии у матери патологических антикардиальных антител (например, вследствие ревматического процесса) возможно нарушение морфогенеза данного органа и формирование врожденного порока сердца у плода. На связь приобретенных форм патологии с пороками развития той же системы указал в 1960-е гг. акушер-гинеколог М. А. Петров-Маслаков. Позднее это подтвердилось и нашими наблюдениями [257].

Анализ частоты и характера сопутствующей соматической патологии у детей с врожденными пороками органов мочевыделительной системы на фоне ДСТ выявил высокую частоту аллергических заболеваний (23,8 %), патологии ЛОР-органов (23,8 %), ЖКТ (28,8 %), функциональной патологии со стороны ЦНС (36,3 %), подверженность частым острым респираторно-вирусным инфекциям (40,0 %), что указывает на своеобразие иммунологической реактивности детей с ДСТ [162, 163].

Хотелось бы также обратить особое внимание на семейный анамнез не только с позиции подтверждения диагноза ДСТ, но и с точки зрения частоты заболеваний, связанных с вторичными иммунодефицитными состояниями и другими формами иммунопатологии (аутоиммунные, аллергические, онкологические), характеризующими семейную склонность к нарушениям СТ, но проявляющимися не со

стороны скелета, суставов, мышц, кожи, миопии, пороков развития, (т. е. морфогенетической функции СТ), а со стороны ее защитной, трофической, обменной и других функций. Это проявилось и в исходно неблагоприятном иммунно-эндокринном статусе матерей, дети которых родились с пороками развития органов мочевой системы, в виде высокой частоты хронических инфекций, аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также частых спонтанных абортов, выкидышей и поражения одноименных органов матери и плода [162–164].

Особую ценность для педиатра, по нашему мнению, имеют исследования отдаленного катамнеза у детей с различными формами перинатальной патологии. У новорожденных структурные аномалии СТ (кроме врожденных пороков развития) не выявляются, однако полифункциональность СТ и мультифакторная природа ДСТ могут проявиться уже в раннем постнатальном периоде в виде генерализованного течения инфекций, повышенной частоты геморрагического синдрома, длительности заживления операционных ран и общей адаптационной способности организма. В этом отношении необходимо отметить исследования, выполненные коллективом врачей под руководством Д. О. Иванова на базе детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга [153–155].

Наряду с изменениями в системе гемостаза у детей с дисплазией СТ и воспалительными заболеваниями пищеварительного тракта выявлены различные иммунологические особенности: снижение концентрации IgG, В-лимфоцитов и повышение концентрации Т-лимфоцитов. Несмотря на значимые различия между группами, значения всех показателей находились в референтных пределах [158]. О. Е. Челпаченко обнаружила иммунный дефицит 2-й и 3-й степени у 74,5 % детей с ДСТ, более выраженный у пациентов младшей и старшей возрастных групп. Степень нарушения иммунного статуса коррелировала со степенью тяжести ДСТ [246].

Анализ амбулаторных карт выявил высокую заболеваемость респираторными инфекциями у детей с ДСТ: 46,3 % (10,3 % в группе сравнения) [126]. В работе, проведенной ревматологами Ярославля, у взрослых пациентов с ДСТ выявлена иммунологическая недостаточность, о чем свидетельствует высокий балл анкеты диагностики иммунологической недостаточности. На этом фоне при ДСТ достоверно выше заболеваемость ОРЗ (85,8 и 21,6 % в группе сравнения), катаральной ангиной (54,1 и 3,9 %), бронхитом (34 и 0 %), гастритом, дуоденитом или язвенной болезнью (48,6 и 33 %), а также частота аллергических реакций (19,9 и 7,8 %) [92].

2.10. Генетические аспекты диагностики дисплазий соединительной ткани и их проявлений

2.10.1. Генетическая диагностика дисплазий соединительной ткани и остеопении

Наследственная природа ДСТ изучена недостаточно из-за отсутствия четких критериев диагностики, клинической «размытости», отсутствия точных лабораторных тестов, позволяющих выделять отдельные нозологические формы. Многочисленные и протяженные гены коллагенов, особенности структуры и регуляции функции генов, контролирующих синтез белков соединительной ткани и гликопротеинов внеклеточного матрикса, при весьма сходных конечных клинических проявлениях их мутаций создают серьезные методические трудности для молекулярной диагностики ДСТ.

ДСТ — аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в уменьшении содержания отдельных типов коллагена или нарушении их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ. Инсерция, делеция цепи коллагена, разнообразные точечные мутации вызывают нарушения образования поперечных связей в молекуле. Уникальность структуры и функции СТ создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных дефектами, имеющими определенный тип наследования или возникающими в результате внешних воздействий в фетальном периоде [264].

Сложности выявления типа наследования, неопределенность симптоматики дают основания рассматривать ДСТ как гетерогенную группу мультифакторных заболеваний, обусловленных действием повреждающих факторов внешней среды на фоне неблагоприятных аллельных вариантов «генов предрасположенности» [34, 41]. Это подтверждается более частым выявлением астенизации телосложения детей в химически загрязненных районах [148, 270].

Известно, что характерным для генома человека является качественный и количественный ГП (вариации в первичной структуре ДНК), который затрагивает все, в том числе и жизненно важные, гены, определяющие наследственную предрасположенность к мультифакторным заболеваниям. Исследования фенотипической ассоциации таких генов привели к появлению нового научного направления — персонализированная предиктивная превентивная медицина (ПППМ) [34, 37, 38]. Согласно ПППМ все хронические заболевания являются результатом неблагоприятного сочетания функционально неполноценных аллелей генов «предрасположенности», патологический эффект которых усугубляется провоцирующими (повреждающими) факторами внешней среды. Успехи молекулярной биологии и в разработке эффективных

методов идентификации таких генов — кандидатов МФЗ, основанных на полногеномном скрининге аллельных ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS) и технологиях секвенирования (прочтения первичной нуклеотидной последовательности ДНК) нового поколения (Ntw Sequence Technology — NET), позволяют надеяться на то, что в обозримом будущем генетические основы ДСТ будут расшифрованы.

На молекулярном уровне ГП проявляется небольшими отклонениями нуклеотидной последовательности, которые совместимы с выживаемостью особи, но часто приводят к определенным вариациям структуры и функции соответствующих белков. Являясь зачастую нейтральными, изменения ДНК происходят не только в кодирующих, но и в некодирующих частях генома. ГП меньше подвергается естественному отбору, а потому его частота в популяциях весьма значительна. Аллельные варианты отдельных генов встречаются с частотой около 5 %, т. е. присутствуют у значительной части популяции [37, 38, 40, 41]. Гены, аллельные варианты которых предрасполагают к развитию частых мультифакторных заболеваний (МФЗ), получили название «генов предрасположенности». Как уже отмечалось, возникновение конкретного МФЗ определяется мутациями или ГП не в одном, а во многих «генах предрасположенности», патологический эффект которых усугубляется провоцирующими заболевание неблагоприятными факторами внешней среды [34].

База для медико-генетических исследований при ДСТ была обоснована в работах И. Ю. Торшина и О. А. Громовой [236]. В исследовании О. А. Геновой при обследовании подростков с ДСТ в сельских районах Хабаровского края были выявлены особенности генов и 1-й фазы системы детоксикации — накопление функционально активных ГП гена цитохромов (*CYP1A1*) и накопление функционально неполноценных аллельных вариантов ряда генов 2-й фазы (*GST T1*; *NAT2*) [73].

Лучше изучены такие синтропные с ДСТ состояния, как пролапс тазовых органов (ПТО) и постменопаузальный О, несколько хуже — СГС. Изучение других аспектов мультифакторных ДСТ находится в начальном состоянии.

Генетическая диагностика пролапса тазовых органов. Исследованиями гинекологов показана причинно-следственная связь ПТО с ДСТ [94, 215, 216]. В совместных исследованиях гинекологов и генетиков НИИ им. Д. О. Отта было установлено, что наследственным фактором, способствующим формированию и прогрессированию ПТО, является дефект генов фазы II системы детоксикации (*NAT2*, *GST T1* и *GST M1*). При этом генотип «медленного» N-ацетилирования является независимым фактором формирования

пролапса тазовых органов. Двойной «нулевой» генотип по генам глутатионтрансфераз *GST T1* и *GST M1* является фактором, усугубляющим тяжесть заболевания. Полученные данные показали определенную патогенетическую связь функционально ослабленных аллелей генов глутатионтрансфераз (*GST T1*, *GST M1*) и ариламин-N-ацетилтрансферазы (*NAT2*) с несостоятельностью СТ. Аллельные варианты гена *NAT2* связаны с точковыми мутациями, большинство из которых нарушает каталитические функции и / или стабильность фермента. Генетический дефект ферментов биосинтеза и регенерации компонентов экстрацеллюлярного матрикса СТ, в частности «медленный» генотип N-ацетилирования, является важным патогенетическим условием формирования ПТО [94]. Существует по крайней мере 13 аллельных вариантов гена *NAT2*. Различают медленные ацетиляторы — гомозиготы по мутантному гену и быстрые — гомозиготы либо гетерозиготы по исходному аллелю [72].

Высокий популяционный полиморфизм характерен и для других генов 2-й фазы системы детоксикации. Так, частота нулевого генотипа *GST T1* 0/0 в европейских популяциях составляет 15–20 %, в азиатских — от 11 % у индийцев до 58 % у китайцев [34, 37, 38, 72].

Выраженный полиморфизм характерен и для коллагеновых генов. По некоторым данным, ГП этих генов также ассоциирован с ПТО. Так, в Нидерландах ГП гена *COL3A1* 2209G > A (rs 1800255) выявлен у 13 % женщин с ПТО и у 3 % в группе сравнения. Данный ГП считают релевантным фактором риска ПТО [358]. В популяции китайцев на Тайване тот же ГП гена *COL3A1* выявлен как фактор риска ПТО. В случае ГП *COL3A1* (rs 1801184) такой закономерности выявить не удалось [301]. У пожилых корейских женщин с ПТО чаще выявляется ГП экзона 31-го гена *COL3A1* G ε A. Этот ГП также считается одним из факторов риска ПТО [350].

В России у женщин с ПТО изучалась ассоциация заболевания с G → T ГП в регуляторной области гена *COL1A1* в сайте узнавания фактором транскрипции Sp1, с Alu и VNTR ГП повторами в гене *COL3A1*, FokI ГП гена *VDR*, PvuII и XbaI ГП в гене *ER-α*. Высказано предположение, что ген коллагена 3-го типа *COL3A1*, генотип FokI гена *VDR* являются кандидатными аллелями, участвующими в патогенезе ПТО [271].

Генетическая диагностика остеопороза. О — поражение скелета, характеризующееся снижением МПКТ, изменениями архитектуры кости, приводящими к деформации и повышенной ломкости. Остеопороз как мультифакторное заболевание является результатом взаимодействия многих наследственных и средовых факторов. Согласно отечественным данным, процессы ремоделирования кости и костеобразования на 75–85 % находятся под генетическим конт-

ролем. Роль каждого из генов-кандидатов в этиологии заболевания определена недостаточно четко [72]. По данным исследований, проведенных в Хорватии, частота наследования уровня МПКТ ниже — 22—42 % в зависимости от локализации. Самая высокая частота — в трабекулярной части позвонков, самая низкая — в лучевой кости. МПКТ зависит и от уровня физической активности [307].

В генной сети, связанной с формированием О у взрослых, основную роль играет ряд генов, ответственных за разные звенья метаболизма костной ткани [34, 104]. По данным лаборатории пренатальной диагностики наследственных заболеваний ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН», основными генами-кандидатами О для населения Санкт-Петербурга являются *COL1A1* и *VDR*. Выявление гетеро- и особенно гомозигот по патологическим аллелям этих генов, у которых вероятность О в 10—15 раз выше, чем в популяции, позволяет своевременно начать лечебные и профилактические мероприятия по предотвращению О. Кандидатные гены по его формированию представлены в табл. 16 [104].

Прогностически неблагоприятными для жителей Северо-Западного региона являются s-аллель гена *COL1A1* и t-аллель гена *VDR*. Тестирование ГП генов *COL1A1* и *VDR* до наступления менопаузы позволяет выявлять женщин с наследственной предрасположенностью к О. Именно у таких лиц профилактику надо начинать рано и проводить особенно интенсивно.

Белок коллагена типа 1 состоит из двух цепей проколлагена α_1 и одной цепи проколлагена α_2 . Их структура кодируется соответственно двумя очень сходными между собой генами *COL1A1* и *COL1A2*. Коллаген типа 1 — мажорный белок матрикса рыхлой соединительной (до 25—30 %) и костной (90 %) тканей. При дисбалансе соотношения α_1 - и α_2 -цепей (2 : 1) структура волокна нарушается. В гене *COL1A1* идентифицировано несколько вариантов ГП, однако ассоциация с О доказана только для G → Т полиморфизма в положении + 1245 [37]. Вследствие этой мутации, расположенной в регуляторной (промоторной) области гена *COL1A1*, синтезируется избыточное число цепей проколлагена α_1 , что ведет к дисбалансу исходных полипептидных цепей коллагена и к появлению функционально неполноценных волокон (молекула состоит из трех цепей проколлагена α_1). Установлено, что наличие G → Т ГП в регуляторной области гена *COL1A1* связано с уменьшением МПКТ и нередко ассоциировано с переломами костей, пораженных О. Генотип S/s встречается вдвое чаще у больных с его тяжелыми формами О. МПКТ у гетерозигот G/T (S/s-генотип) ниже, чем у гомозигот G/G (S/S), а у гомозигот T/T (s/s) ниже, чем у индивидуумов с генотипами S/s и S/S [72].

Основные гены, мутации в которых могут вызывать развитие остеопороза

Гены	Название гена	ОМIM	Символ гена	Локализация
Гены, ответственные за гомеостаз кальция	Рецептор витамина D	601769	VDR	12q12-q14
	Кальцитонин	114130	CALCA	11p15.2-p15.1
Гены, ответственные за метаболизм и регуляцию остеобластов и остеокластов	Рецептор кальцитонина	114131	CALCR	7q21.3
	Ca-чувствительный рецептор	601199	CASR	3q21-24
	Паратгормон	168450	PTH	11p15.3-p15.1
	Иннерлейкин 6	147620	IL-6	7p21
	Рецептор антагониста ингерлейкина 6	147679	IL-1RN	2q14.2
	Фактор роста фибробластов $\beta 1$	190180	TGF $\beta 1$	19q13.1-13.3
Гены, мутации в которых приводят к гормональной дисфункции	$\alpha 2$ -HS-гликопротеин	138680	AHSG	3q27
	Инсулинзависимый фактор роста 1	147440	IGF1	12q22-q24/1
	Рецептор эстрогена α	133430	ER1	6q25.1
	Рецептор андрогена	313700	AR	Xq11-q12
Гены, белковые продукты которых входят в матрикс костной ткани	Ароматаза (цитохром P450)	107910	CYP19	15q21.1
	Коллаген 1 типа α_1	120150	COL1A1	17q21.31-q22.05
	Коллаген 1 типа α_2	120160	COL1A2	7q21.3-q22.1
	Коллаген 2 типа α_1	120140	COL2A1	12q13.11-q13.2
Гены обмена липопротеинов	Коллагеназа	120353	MMP1	11q22-q23
	Остеокальцин	112260	BGLAP	1q25-q31
	Катепсин К	601105	CTSK	1q21
	Аполипопротеин	107741	APOE	19q13.2

По имеющимся данным, в Северо-Западном регионе России частота генотипа S/s у женщин с признаками постменопаузального О достоверно отличалась от таковой в популяции (19,4 и 29,3 %). В группе женщин с тяжелым О частота пациентов с генотипом s/s в 10 раз превысила таковую в группе сравнения [34, 104].

Первичный продукт трансляции гена *VDR*, белок рецептора витамина D, состоит из 467 аминокислот и является внутриядерным рецептором, относящимся к группе ДНК-связывающих белков. Наибольшее число исследований посвящено анализу BsmI-ГП и неравновесно сцепленного с ним TaqI-ГП. В последнем случае в белке наблюдается замена изолейцина на метионин. Результаты генетического тестирования свидетельствуют о том, что у больных с О частота неполноценного *t*-аллеля в 2 раза превышает популяционную. Частота *t*-гомозигот в Северо-Западном регионе составляет около 5 %, что в 4 раза ниже таковой в Великобритании. Тестирование аллельных вариантов генов позволяет с большой долей вероятности выявить лиц с наследственной предрасположенностью к О [72]. Таким образом, сравнения и анализ аллельных частот однозначно показали наличие четкой ассоциации О с наличием функционально неполноценных аллелей генов *COL1A1* и *VDR3* [34, 37, 38, 72, 104].

Генетиками Приморского края также показано, что ГП генов *VDR* (BsmI) и *COL1A1* (Sp1) играет важную роль в процессе остеогенеза, эти гены ассоциированы с маркерами костного обмена, что свидетельствует об их функциональной значимости в развитии остеопенического синдрома [61]. Известно, что исследованная при О мутация в гене *VDR* определяет повышенную устойчивость к туберкулезу [291]. Не исключено, что естественный отбор по признаку устойчивости к туберкулезу и был причиной массового распространения аллельного варианта гена, ассоциированного с О [324].

По данным петербургских эндокринологов, аллель *s*-гена *COL1A1* и FF-генотип *VDR* ассоциированы с остеопоротическими переломами, BAtBAt- и FF- генотипы *VDR* — с сенильными. Значимыми факторами в развитии О являются также низкая физическая активность, обедненная кальцием диета, лактация на протяжении более 18 мес. Выявление генетических маркеров О может быть полезным при выборе профилактических мероприятий О. В частности, BAtBAt- и FF-генотипы *VDR* являются факторами риска развития сенильного О, *s*-аллель гена *COL1A1*, FF- генотип *VDR* и хх- генотип гена эстрогенового рецептора — постменопаузального О [178].

Согласно данным итальянских авторов, ВВ-генотип ГПBsmI гена *VDR* у девочек допубертатного возраста ассоциирован с большим приростом костной массы при дотации кальция 850 мг в сутки в течение года, чем таковой у девочек с Вb-генотипом. У детей с bb-

генотипом отмечался наименьший прирост костной массы. ГП гена *VDR* отводится важное место в возникновении постменопаузального О [405].

СГС. Наибольшую роль играют изменения генов коллагена I типа α_1 и α_2 [369]. Исследованиями в ЮАР выявлен вклад *sp1*-ГП в интроне 1 гена *COL1A1* в формирование разрыва передней крестовидной связки коленного сустава. Среди спортсменов с разрывом этих связок ТТ-генотип встречался реже, чем в группе сравнения [398]. Тестирование ГП *COL1A1* широко используется в современной спортивной медицине для выявления лиц с высокой наследственной предрасположенностью к разрыву крестообразных связок и отрыву ахиллова сухожилия.

2.10.2. Собственные результаты молекулярно-генетического обследования

Анализ полиморфизма генов коллагена I типа (*COL1A1*, rs 1800012) и рецептора витамина D (*VDR*, rs 731236) проводили у детей 1-й группы и у детей группы сравнения, включающей 82 здоровых ребенка без признаков ДСТ. У детей с ДСТ (группа 1) изучены также особенности ГП генов 2-й фазы системы детоксикации ксенобиотиков (*GST T1*, *GST M1* и *NAT2*). У 20 детей подгруппы 1а были также определены генотипы и аллели одного из генов матричных металлопротеиназ — ингибитора активатора плазминогена типа I (*PAI1*).

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний в ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН на образцах ДНК из лейкоцитов периферической крови. Кровь для молекулярно-генетического исследования забиралась в ходе выполнения клинического анализа в количестве 0,3 мл, смешивалась с 0,2 мл ЭДТА и замораживалась при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. ДНК выделялась, замораживалась и сохранялась по стандартной методике.

Обследование включало определение:

1) ГП в положении +1245 гена коллагена I типа α_1 (*COL1A1*, rs 1800012), в результате которого возникает функционально неполноценный аллель s, ассоциированный со снижением МПКТ у взрослых [181];

2) *TaqI* ГП в гене рецептора витамина D (*VDR* на 12q12–q14, rs 731236), редкий t-аллель которого ассоциирован со снижением МПКТ у взрослых [181];

3) частоты нулевых генотипов генов 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков — гены глутатионтрансфераз (*GST T1*, *GST M1*); распре-

деление генотипов и частот нормального (F) и функционально ослабленных (s1, s2, s3) аллелей гена ариламин-N-ацетилтрансферазы (NAT2) [72];

4) частоты 4G и 5G аллелей ГП гена матричной металлопротеиназы (MAP9) – ингибитора активатора плазминогена типа I (PAII).

Популяционные частоты ГП генов NAT2 (N-ацетилтрансфераза; GST T1 (del) (глутатион-S-трансфераза T1); GST M1 (del) (глутатион-S-трансфераза M1) и MAP9 ранее были изучены в НИИАГ им. Д. О. Отта, поэтому сравнение частот ГП этих генов у больных с ДСТ проводилось с соответствующими популяционными данными для жителей Северо-Западного региона РФ [36–38, 94].

2.10.2.1. Результаты определения полиморфизмов генов COL1A1 и VDR

Сравнение частот аллелей у больных и здоровых индивидуумов позволяет оценить степень ассоциации ГП исследуемых генов с заболеванием, т. е. в нашем случае – их вовлеченность в генез ДСТ. Графически распределение частот генотипов в исследованных группах приведено на рис. 30, распределение аллелей в 1-й группе и группе сравнения – на рис. 31.

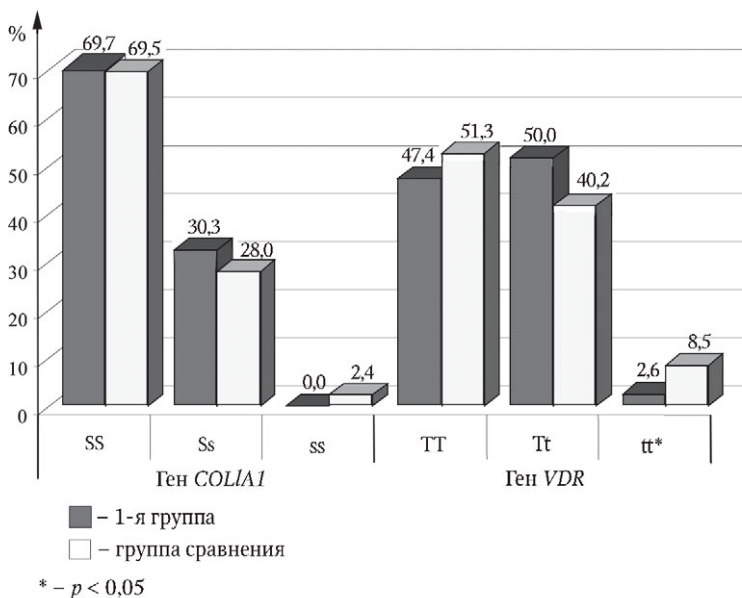


Рис. 30. Распределение генотипов в исследуемых группах

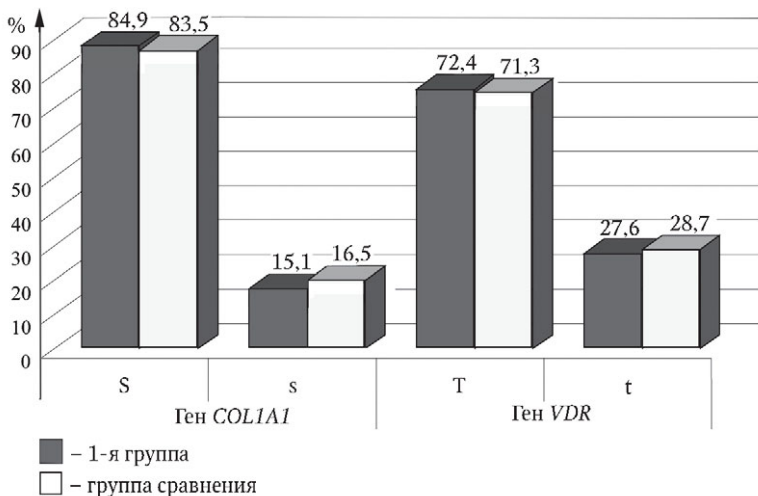


Рис. 31. Частота аллелей в исследуемых группах

Как следует из приведенных данных, частоты редких генотипов *ss* (*COL1A1*) и *tt* (*VDR*) в 1-й группе были меньше, чем в группе сравнения. При этом частоты соответствующих аллелей в обеих группах были примерно одинаковыми. Генотип *ss* среди детей с ДСТ вообще не обнаружен, а генотип *tt* в основной группе встречался в 3 раза реже, чем в группе сравнения (2,6 и 8,5 % соответственно).

2.10.2.2. Оценка взаимосвязи полиморфизмов генов *COL1A1* и *VDR* и снижения минеральной плотности костной ткани

Среди 70 детей с ДСТ 1-й группы, у которых было проведено генетическое тестирование и определена МПКТ, генотип *ss* определялся реже (0 и 5,6 %), тогда как по остальным процентным показателям различия по частотам ГП между исследованными группами были недостоверны.

Особенности сочетания аллелей и генотипов изучались у детей со снижением МПКТ. Снижение МПКТ во всем скелете отмечено у 37 % детей с ДСТ (27 из 70), и не было зарегистрировано ни у одного из 36 детей группы сравнения. При этом генотип *ss* гена *COL1A1* в 1-й группе не определялся, а в группе сравнения он был зарегистрирован в 5,6 %. Распределение генотипов и аллелей ГП rs 1800012 гена *COL1A1* у детей 1-й группы и группы сравнения с МПКТ в поясничном отделе ниже -1 STD (остеопения + остеопороз) представлено на рис. 32. Как следует из диаграммы, у детей 1-й группы частота geno-

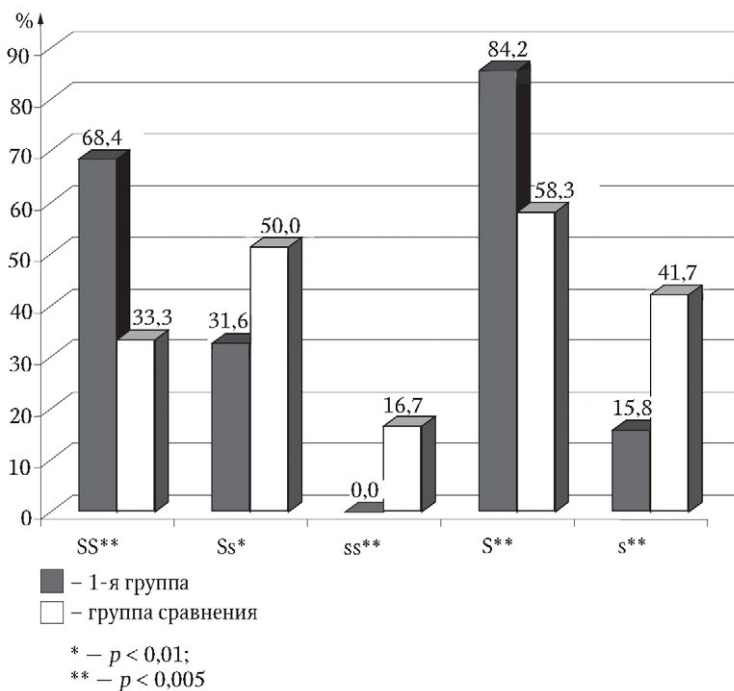


Рис. 32. Частота генотипов и аллелей GT-полиморфизма гена COL1A1 у детей, имеющих снижение МПКТ значительнее -1 STD в поясничном отделе позвоночника (остеопения + остеопороз)

типа SS значимо выше, а Ss и ss, соответственно, ниже, чем в группе сравнения.

Частота мажорного аллеля S у детей с ДСТ значимо выше, а минорного s – ниже, чем в группе сравнения. Среди 38 детей 1-й группы с МПКТ в поясничном отделе менее -1 STD (остеопения + остеопороз) генотип SS определялся значимо чаще, чем у детей группы сравнения (68,4 и 33,3 %), генотип Ss – реже (31,6 и 50,0 %), ss не был выявлен (0,0 и 16,7 %). Распределение генотипов и аллелей изученных генов у детей с МПКТ в поясничном отделе ниже медианы для данного пола, возраста и физического развития представлено на рис. 33. И в этом случае генотип ss не был обнаружен, аллель S встречается значимо чаще, а s – реже, чем в группе сравнения. Тенденции и изменения сходны с вышеописанными, но выражены менее резко.

У детей 1-й группы с МПКТ в поясничном отделе выше медианы различий в частотах генотипов SS, Ss и ss не было выявлено. У 62 детей 1-й группы с МПКТ в поясничном отделе ниже медианы значимо

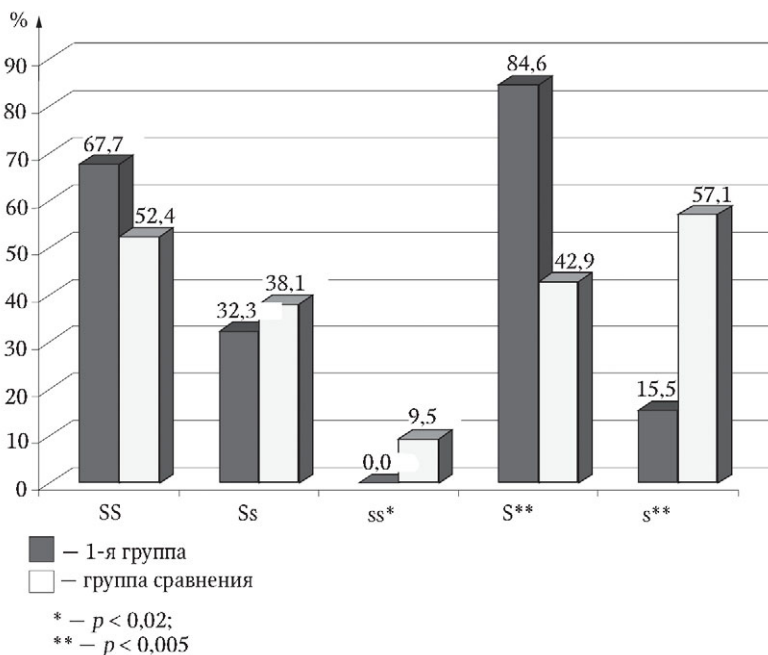


Рис. 33. Частота генотипов и аллелей полиморфизма гена COL1A1 у детей, имеющих снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника ниже медианы

реже встречался генотип ss (0,0 и 9,5 %). Детей, имеющих снижение МПКТ во всем скелете значительно больше – 1 STD (остеопения + остеопороз), в группе сравнения не выявлено, тогда как в 1-й группе таких было больше половины (37 из 62). Распределение генотипов SS, Ss и ss у 26 детей 1-й группы составило 53,8, 46,2 и 0 %, а частота минорного аллеля s достигала 23 %. Среди детей 1-й группы, у которых МПКТ во всем скелете была выше средневозрастной, различий в частотном распределении генотипов SS, Ss и ss выявлено не было. Среди 52 детей 1-й группы с МПКТ во всем скелете ниже медианы выявлена достоверно более высокая частота генотипа SS (65,4 и 33,3 %) и низкая – генотипа ss (0 и 33,3 %). Дети 1-й группы со снижением МПКТ чаще имели генотип SS и реже оказывались гетерозиготами (генотип Ss), чем дети группы сравнения. Очевидно, данный ген не играет существенной роли в формировании ОП с ДСТ у детей.

На рис. 34 представлено распределение генотипов и аллелей ГП гена COL1A1 у детей с МПКТ во всем скелете ниже медианы. И в этом случае частота генотипа SS в 1-й группе оказалась выше, а ss – ниже.

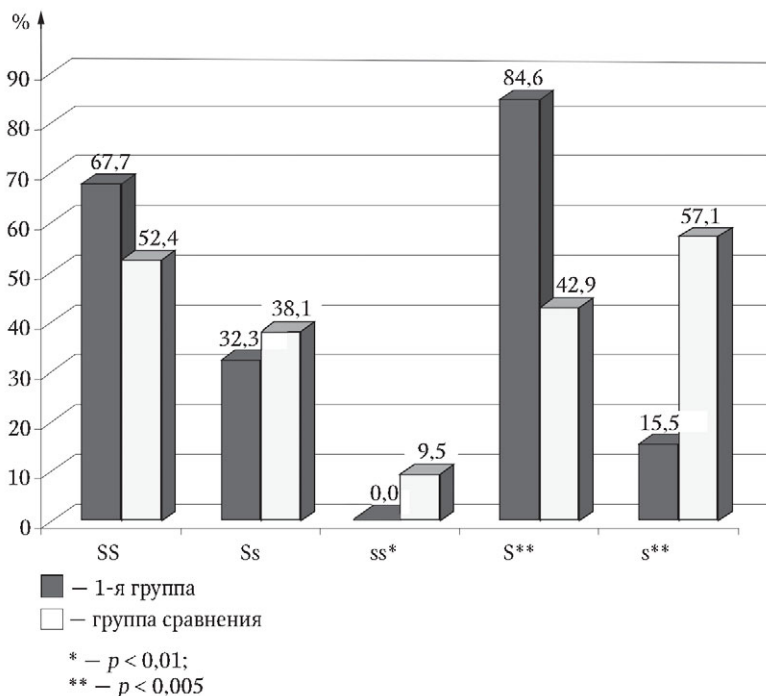


Рис. 34. Частота генотипов и аллелей полиморфизма гена *COL1A1* у детей, имеющих снижение МПКТ во всем скелете ниже медианы

Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод о более высокой частоте генотипа SS гена *COL1A1* у детей с ДСТ и снижением МПКТ. По всей вероятности, снижение МПКТ у детей с ДСТ не ассоциировано с данным полиморфизмом гена *COL1A1* и обусловлено другими причинами.

Среди 70 детей 1-й группы, у которых было проведено генетическое тестирование и определена МПКТ, генотип ТТ гена *VDR* встречался несколько реже, чем в группе сравнения (45,7 и 61,1 % соответственно), а Тt – чаще (51,4 и 33,3 %). Из 38 детей 1-й группы, МПКТ у которых была снижена в поясничном отделе значительно более –1 STD (остеопения + + остеопороз), частоты генотипов ТТ и Тt соответствовали показателям группы сравнения, а генотип tt встречался чаще (5,3 и 0 %). Соотношение генотипов и аллелей по Таq1-полиморфизму гена *VDR* у детей, имеющих значительное снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (остеопения + остеопороз), представлено на рис. 35. Частота генотипа tt среди детей 1-й группы выше, чем в группе сравнения.

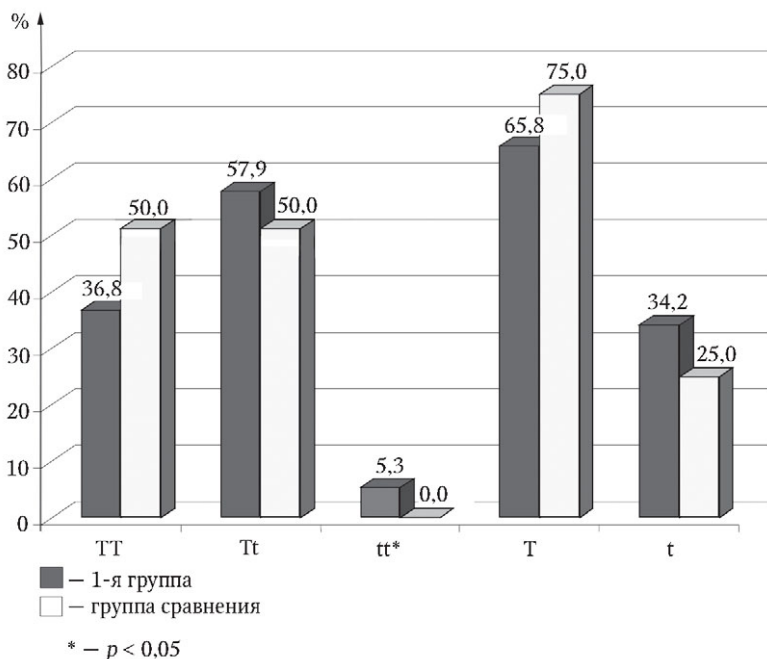


Рис. 35. Частота генотипов и аллелей по Taq1-полиморфизму гена VDR у детей, имеющих снижение МПКТ значительное – 1STD в поясничном отделе позвоночника (остеопения + остеопороз)

У детей 1-й группы с МПКТ в поясничном отделе выше медианы различия в распределении генотипов TT, Tt и tt отсутствовали. У 62 детей 1-й группы, МПКТ в поясничном отделе которых была ниже медианы, отмечалось достоверное уменьшение в сравнении с контролем частоты генотипов TT (46,8 и 71,4 % соответственно) и tt (3,2 и 9,5 %) при возрастании более чем в 2 раза частоты гетерозигот – генотипа Tt (50,0 и 19,0 % соответственно).

На рис. 36 представлена диаграмма распределения генотипов и аллелей по Taq1-полиморфизму гена VDR у детей с МПКТ в поясничном отделе позвоночника ниже медианы.

Генотип TT у детей 1-й группы встречался достоверно реже, а генотип Tt соответственно чаще, чем у детей с такими же особенностями МПКТ из группы сравнения. Только среди детей 1-й группы отмечены случаи снижения МПКТ во всем скелете значительнее –1 STD (остеопения + остеопороз). При этом соотношение генотипов TT, Tt и tt сохранялось примерно таким же, как и у детей со снижением МПКТ только в поясничном отделе позвоночника. Среди детей 1-й группы,

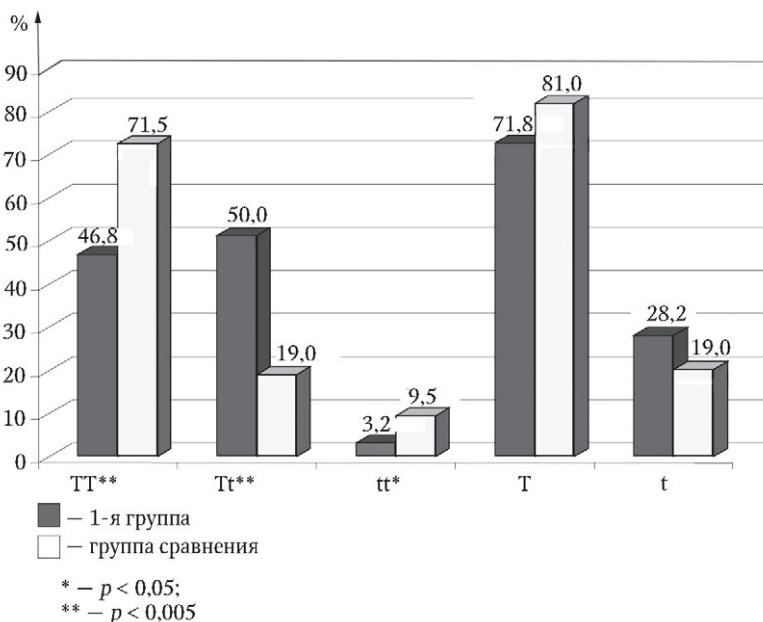


Рис. 36. Частота генотипов и аллелей по полиморфизму гена *VDR* у детей, имеющих снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника ниже медианы

у которых МПКТ во всем скелете была выше средневозрастной, частота генотипа *TT* была ниже (37,5 и 60,0 % соответственно), а генотипа *Tt* – выше (62,5 и 40,0 %), чем у детей группы сравнения. Среди 54 детей 1-й группы, МПКТ которых во всем скелете была ниже средневозрастной, частота генотипа *Tt* выше (48,1 и 33,3 %).

Распределение генотипов и аллелей *Taq1*-полиморфизма гена *VDR* у детей с низким МПКТ во всем скелете, представлено на рис. 37. Частота *tt*-генотипа в 1-й группе оказалась достоверно сниженной. Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что у детей 1-й группы со снижением МПКТ функционально неполноценные генотипы *Tt* встречаются чаще, чем в группе сравнения. Следовательно, наличие аллеля *t* ассоциировано с развитием остеопении у детей с ДСТ.

Среди 70 детей 1-й группы, у которых было проведено генетическое тестирование и определена МПКТ, генотип *TT* встречался реже, чем в группе сравнения (45,7 и 61,1 %), а *Tt* – чаще (51,4 и 33,3 %). Из 38 детей 1-й группы, МПКТ в поясничном отделе у которых была снижена значительнонее –1 STD (osteopenia + osteoporosis), частоты генотипов *TT* и *Tt* соответствовали показателям группы сравнения,

а генотип *tt* встречался чаще (5,3 и 0 %). Частота генотипа *tt* у детей 1-й группы выше, чем в группе сравнения.

У детей 1-й группы с МПКТ в поясничном отделе выше медианы различий в распределении генотипов *TT*, *Tt* и *tt* не выявлено. У 62 детей 1-й группы, МПКТ в поясничном отделе которых было ниже медианы, отмечалось достоверное уменьшение в сравнении с контролем частоты генотипов *TT* (46,8 и 71,5 % соответственно) и *tt* (3,2 и 9,5 % соответственно), при этом частоты гетерозигот (генотип *Tt*) возрастали более чем в 2 раза (50,0 и 19,0 % соответственно). Генотип *TT* в 1-й группе встречался значимо реже, а генотип *Tt* — чаще, чем у детей с такими же особенностями МПКТ в группе сравнения. Только среди детей 1-й группы отмечены случаи снижения МПКТ во всем скелете значительно более -1 STD (остеопения + остеопороз). При этом соотношение генотипов *TT*, *Tt* и *tt* сохранялось примерно таким же, как и у детей со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника.

Среди детей 1-й группы, МПКТ которых во всем скелете была выше средневозрастной, частота генотипа *TT* была ниже (37,5

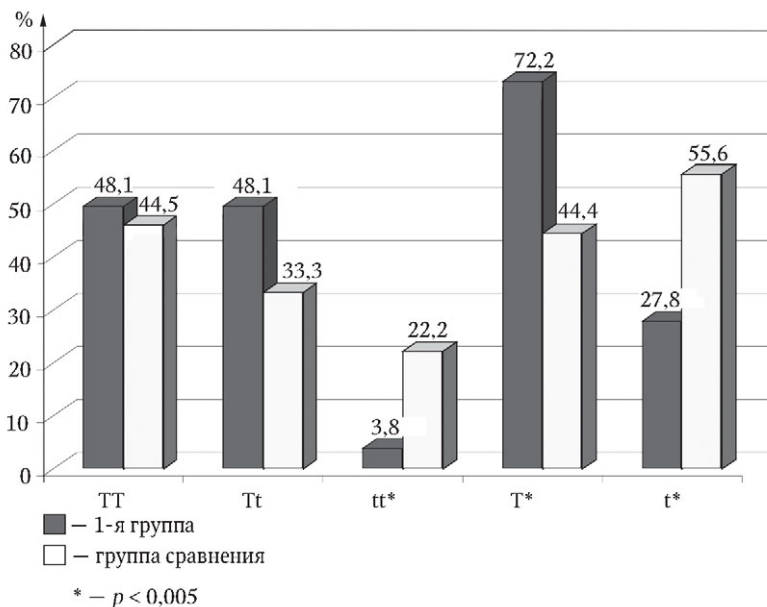


Рис. 37. Частота генотипов и аллелей по полиморфизму гена *VDR* у детей, имеющих снижение МПКТ во всем скелете ниже медианы

и 60,0 %), а генотипа Tt — выше (62,5 и 40,0 % соответственно), чем в группе сравнения. Среди 54 детей 1-й группы, у которых МПКТ во всем скелете была ниже средневозрастной, частота генотипа Tt оказалась выше (48,1 и 33,3 % соответственно).

Суммируя можно отметить, что у детей 1-й группы со снижением МПКТ генотипы Tt и tt встречались чаще, чем в группе сравнения. Следовательно, наличие аллеля t гена *VDR* может играть роль в развитии остеопении у детей с ДСТ.

2.10.2.3. Результаты определения полиморфизмов генов *COL1A1* и *VDR* в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом

Среди 70 детей с ДСТ, обследованных генетически и денситометрически, выделены 22 ребенка с марфаноподобным фенотипом. Подгруппы с другими фенотипами выделить не удалось из-за малочисленности и сложности дифференцировки фенотипов у детей.

На рис. 38 представлено распределение генотипов и аллелей по GT-полиморфизму гена *COL1A1* (rs 1800012) в подгруппе с марфаноподобным генотипом и в группе сравнения.

Частота ss-генотипа в данной подгруппе была значимо снижена. Частоты других генотипов и аллелей данного полиморфизма между группами не различались. В подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом частота генотипа SS и соответственно аллеля S выше, а ss-генотипа и аллеля s ниже, чем в контрольной группе. Снижение МПКТ в L₂L₄ у детей с марфаноподобным фенотипом встречалось в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (59,0 и 16,7 % соответственно), но не отличалось от 1-й группы. При этом частота генотипов SS и Ss гена *COL1A1* не отличалась от результатов группы сравнения. В данной подгруппе в случаях снижения МПКТ в поясничном отделе значительно чаще выявлялся генотип SS (53,8 и 33,3 %).

На рис. 39 представлено распределение генотипов и аллелей GT-полиморфизма гена *COL1A1* (rs 1800012) у детей со снижением МПКТ в поясничном отделе более чем –1 STD в подгруппе с марфаноподобным фенотипом по сравнению с таковыми группы сравнения.

Tt-генотип гена *VDR* в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом встречался значимо чаще (54,6 и 33,3 %). Частота снижения МПКТ в этой подгруппе не отличалась в целом от данных в 1-й группе, но была значимо выше, чем в группе сравнения. МПКТ снижена в поясничном отделе значительно чаще –1 STD у 59,1 и 16,7 % соответственно. Низкие показатели МПКТ во всем скелете (–1 STD) у 18,2 и 0,0 %. При этом распределение генотипов и аллелей по гену *COL1A1* в 1-й группе и группе сравнения не отличалось.

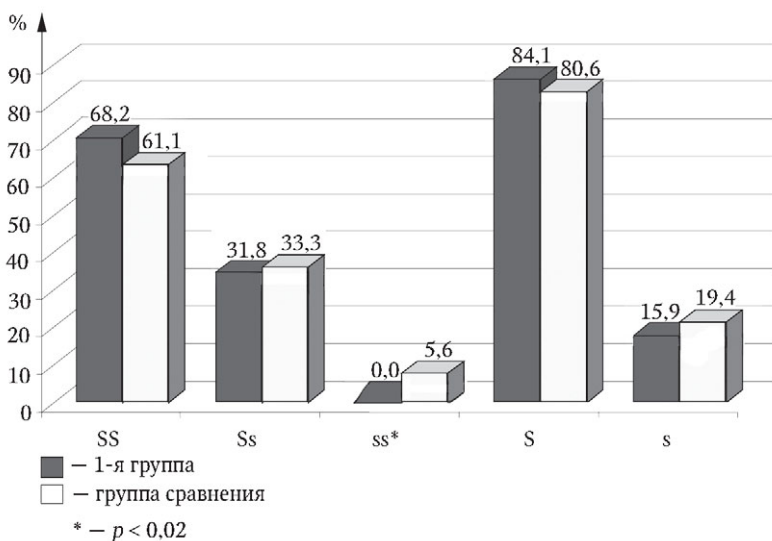


Рис. 38. Частота генотипов и аллелей по GT-полиморфизму гена *COL1A1* (rs 1800012) в подгруппе с марфаноподобным фенотипом

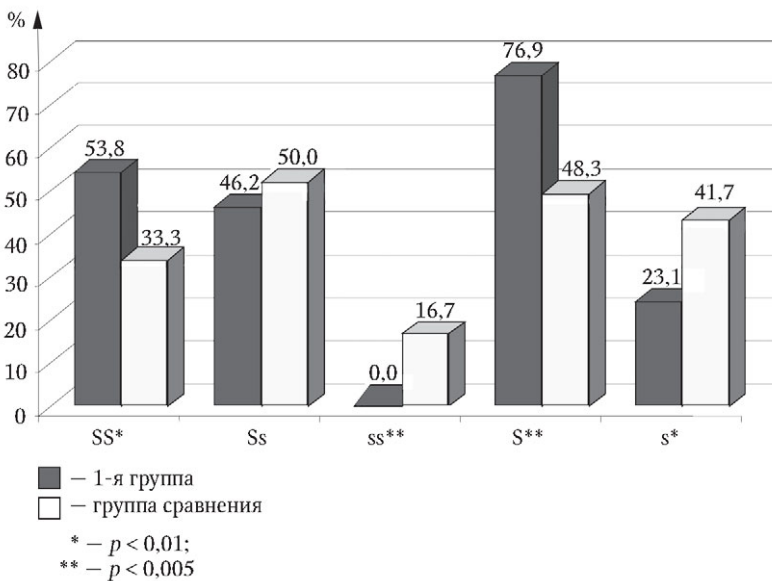


Рис. 39. Частота генотипов и аллелей по полиморфизму гена *COL1A1* у детей со снижением МПКТ значительнее –1 STD в поясничном отделе в подгруппе с марфаноподобным фенотипом

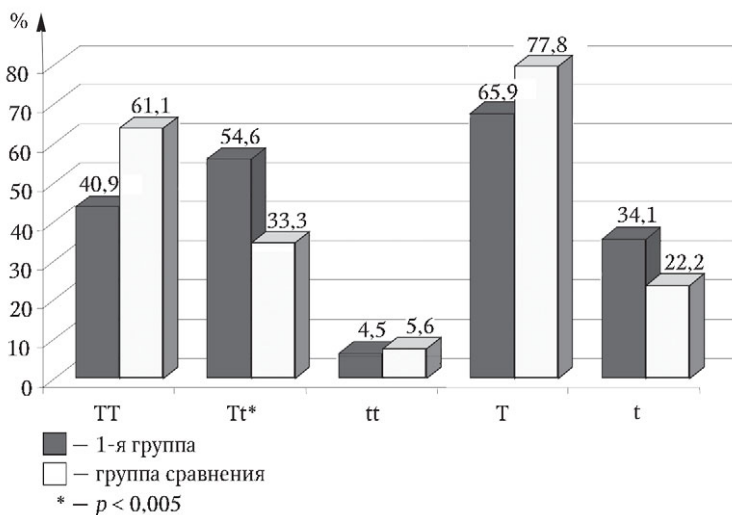


Рис. 40. Частота генотипов и аллелей по Таq1-полиморфизму гена VDR (rs 731236) в подгруппе с марфаноподобным фенотипом

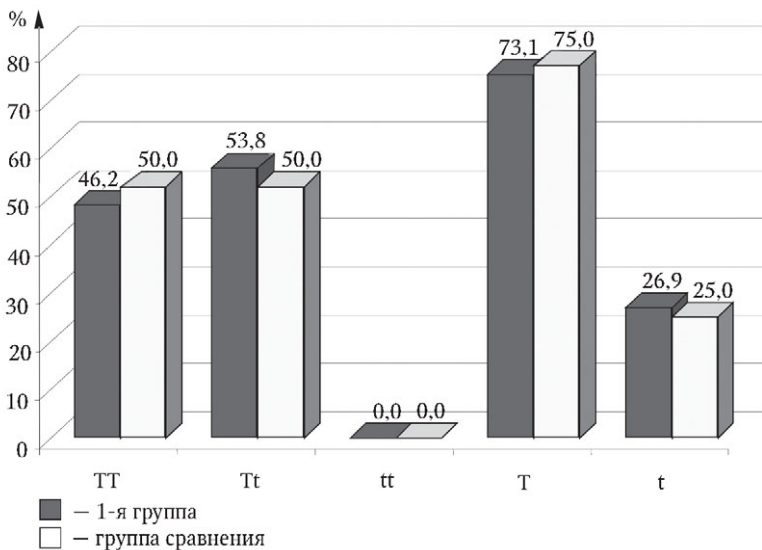


Рис. 41. Частота генотипов и аллелей по полиморфизму гена VDR у детей со снижением МПКТ значительнее – 1 STD в поясничном отделе подгруппы с марфаноподобным фенотипом

На рис. 40 представлено распределение генотипов и аллелей Taq1-полиморфизма гена *VDR* в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом в сопоставлении с данными группы сравнения. Частота гетерозигот (генотипа Tt) значимо выше в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом. Частотные характеристики остальных показателей генного полиморфизма существенно не различаются.

На рис. 41 представлено распределение генотипов и аллелей по Taq1-полиморфизму гена *VDR* у детей с марфаноподобным фенотипом, имеющих выраженное снижение МПКТ (более -1 STD) в поясничном отделе в сравнении с аналогичными показателями группы сравнения. Значимых различий между группами не выявлено.

2.10.2.4. Анализ генов системы детоксикации ксенобиотиков и металлопротеиназ

Исследование полиморфизма трех генов 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков (*GST T1*, *GST M1* и *NAT2*) проводилось у 68 детей 1-й группы. В генах глутатионтрансфераз *GST T1* и *GST M1* оценивалась частота нулевых генотипов. Результаты сравнивали с частотами соответствующих генотипов в популяции Северо-Западного региона РФ [72, 94]. Частота «нулевых» генотипов (*GST M1* 0/0) в 1-й группе не отличалась от популяционной, тогда как «нулевые» генотипы по гену *GST T1* (0/0) у детей 1-й группы встречались достоверно чаще. Различий в частоте нулевых и положительных значений генов *GST M1* не выявлено. Имеются значимые различия в частоте значений генов *GST T1*. Частота нулевых и положительных значений гена *GST T1* среди детей 1-й группы значимо выше популяционных. Результаты определения частоты генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* в 1-й группе в сравнении с популяционными данными представлены на рис. 42.

Результаты распределения генотипов и аллелей гена арилами-*N*-ацетилтрансферазы (*NAT2*) у детей 1-й группы в сравнении с популяционными данными представлены на рис. 43. Частота гомозигот по мутантному гену и частота мутантных аллелей в 1-й группе не отличаются от популяционных.

Учитывая особую роль генов детоксикации ксенобиотиков в этиологии бронхиальной астмы (БА), было изучено распределение генотипов по этим генам у 18 детей (6 девочек и 12 мальчиков) 1-й группы с сопутствующим диагнозом БА. Результаты представлены на рис. 44. У больных детей 1-й группы с БА выявлена более высокая частота нулевых генотипов генов *GST M1* и *GST T1*, чем в популяции: *GST M1* 0/0 (88,9 и 65,9 %) и *GST T1* 0/0 (33,3 и 19,3 %). При этом у детей с БА, по сравнению с 1-й группой в целом, частота нулевых генотипов генов *GST M1* была несколько выше (88,9 и 57,4 %), а *GST T1* — ниже

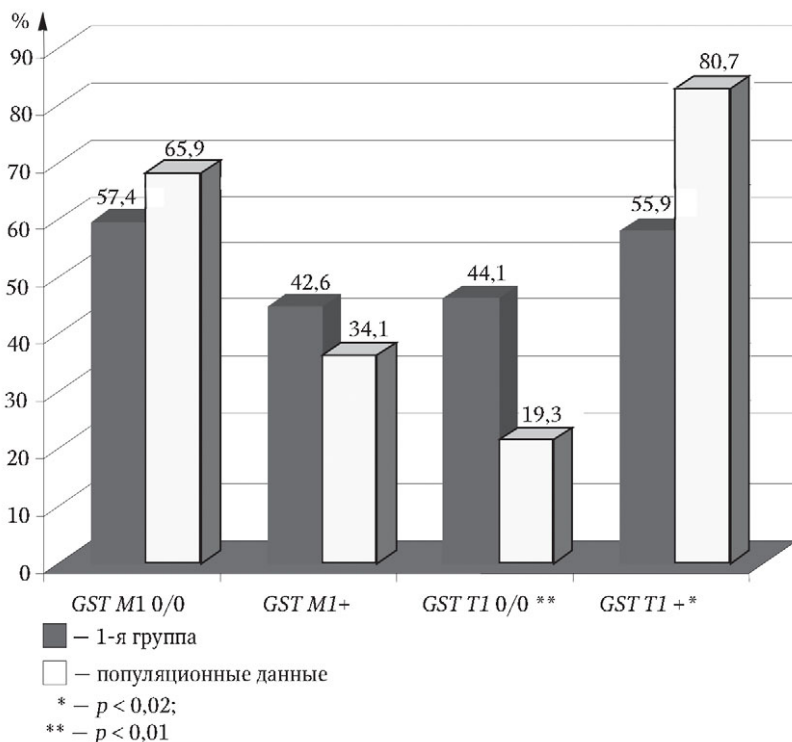


Рис. 42. Частота генотипов генов *GST M1* и *GST T1* у детей с ДСТ и в популяционных исследованиях

(33,3 и 44,1 %). По генотипам и аллелям гена *NAT2* различий не прослеживается.

В составе 1-й группы было выделено 22 ребенка с марфаноподобным фенотипом, у 20 из которых были исследованы генотипы и аллели генов *GST M1*, *GST T1* и *NAT2*. У детей 1-й группы с марфаноподобным фенотипом выявлена более высокая частота нулевых генотипов гена *GST T1*, чем в популяции: 40 и 19,3 %. Частоты нулевых генотипов по гену *GST M1* и «медленного» генотипа по гену *NAT2* в обследованной выборке больных и в популяции не отличались.

Полиморфизм гена — ингибитора активатора плазминогена типа I (*PAI1*) был изучен у 20 детей подгруппы 1a (более 40 баллов).

Распределение частоты аллелей в подгруппе 1a представлено на рис. 45. Частотное распределение аллелей гена *PAI1* в подгруппе 1a не отличается от популяционных данных.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1) В группе детей с ДСТ при снижении МПКТ генотип SS поли-

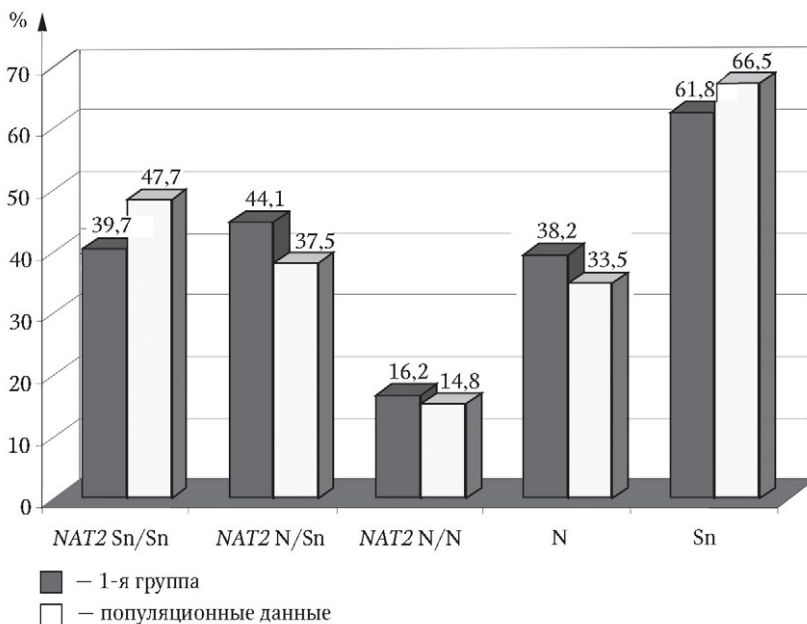


Рис. 43. Частота генотипов и аллелей гена *NAT2* по данным 1-й группы и популяционных исследований

морфизма +1245 гена *COL1A1* (rs 1800012) выявлялся чаще, а генотип *Ss* реже, чем у детей группы сравнения. При нормальной МПКТ в группе детей с ДСТ такой закономерности не отмечается.

2) У детей с ДСТ независимо от показателя МПКТ генотип *TT* полиморфизма гена *VDR* (rs 731236) встречался реже, а генотипы *Tt* и *t/t* — чаще, чем у детей группы сравнения.

3) В подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом со снижением МПКТ в поясничном отделе значимо чаще выявлялся генотип *SS* гена *COL1A1* (rs 1800012), чем у детей группы сравнения.

4) *Tt*-генотип гена *VDR* (rs 731236) в подгруппе детей с марфаноподобным фенотипом встречается достоверно чаще, чем в группе сравнения.

5) Частота нулевых значений гена *GST T1* среди детей 1-й группы значимо выше, чем в популяции Северо-Западного региона РФ (44,1 и 19,3 % для нулевых значений).

6) При сочетании ДСТ и БА частота нулевых генотипов *GST M1* 0/0 и *GST T1* 0/0 значимо выше популяционных значений (88,9 и 65,9 %; 33,3 и 19,3 % соответственно).

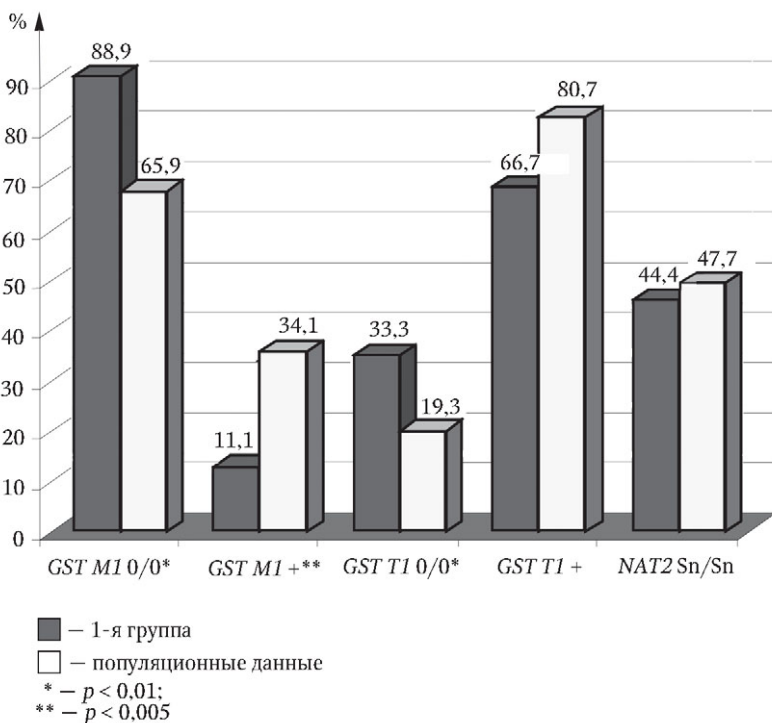


Рис. 44. Частоты генотипов генов детоксикации у детей 1-й группы с бронхиальной астмой

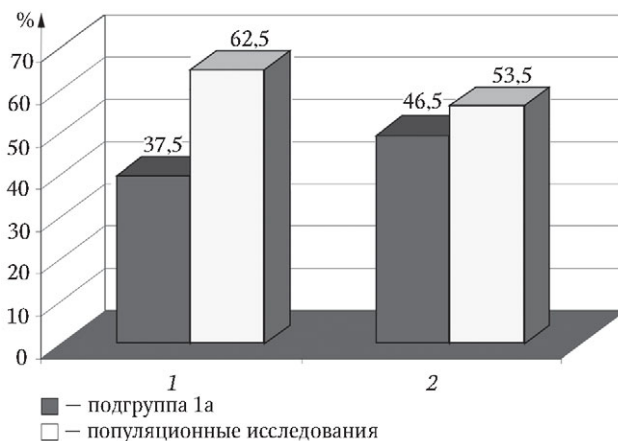


Рис. 45. Распределение аллелей гена PAII по данным подгруппы 1а и популяционных исследований (1 – аллель 5G; 2 – 4G)

2.11. Лечение и катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани

2.11.1. Лечение детей с дисплазиями соединительной ткани

Лечение детей с ДСТ представляет собой сложную и мало разработанную задачу. Как и при большинстве МФЗ, этиологическое лечение не разработано, лечебные курсы патогенетической терапии чрезвычайно длительны, за ними никогда не следует быстрого эффекта. Поэтому объективно оценить эффективность терапии ДСТ с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования на данном этапе не представляется возможным. В доступной литературе мы не встретили ни подобных работ, ни соответствующих мета-анализов. Исходя из особенностей патологии, можно высказать предположение, что скорое их появление вряд ли возможно. В главе предпринята попытка описать применяемый в клинике курс лечения и зарегистрировать имеющуюся динамику. В клинике и после выписки на амбулаторном этапе всегда проводилось лечение основного (бронхиальная астма, НЦД и т. д.) и сопутствующих заболеваний в соответствии с общепринятыми стандартами.

При решении проблемы терапии больных ДСТ большое внимание уделяется разработке вопросов немедикаментозного лечения — режима, диеты, физио- и психотерапии. Преимущественно немедикаментозные методы воздействия положены в основу существующих программ диспансерного наблюдения за больными детьми. Опыт наблюдения и лечения больных с различными вариантами ННСТ и ДСТ позволил сформулировать основные принципы лечения этих пациентов [123]:

1) **немедикаментозная терапия** (адекватный двигательный режим, лечебная физкультура, массаж, физиолечение, ортопедическая коррекция, профессиональная ориентация);

2) **диетотерапия** (использование продуктов питания, обогащенных белком, витаминами, микроэлементами);

3) **медикаментозная симптоматическая терапия** (лечение болевого синдрома, улучшение венозного оттока, прием β -блокаторов, адаптогенов, седативных, вегетотропных препаратов);

4) **патогенетическая терапия** (стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушения синтеза гликозаминогликанов, стабилизация витаминного и минерального обмена).

В большинстве случаев рекомендуется совместное наблюдение педиатром и ортопедом, рациональный образ жизни и регулярные физические тренировки. Реальная помощь пациентам сегодня лежит в сфере практической медицины и заключается в разработке общих

мероприятий по диагностике и лечению ДСТ в целом и методов лечения отдельных форм.

Основные принципы немедикаментозной терапии. Рекомендуется пища, обогащенная белком, витаминами, микроэлементами, жирными кислотами. Пациентам показан активный двигательный режим с ограничением резких и толчковых нагрузок, поднятия тяжестей. Лечебная физкультура показана всем пациентам. Противопоказаны профессиональные занятия спортом и балетом. Большинству пациентов противопоказаны висы и вытяжения, разновидности контактного спорта, тяжелая атлетика, ношение больших грузов, изометрические тренировки. Хороший эффект оказывают гидропроцедуры, плавание. Показан лечебный массаж, массажированию подлежат преимущественно область позвоночника и шейно-воротниковая зона.

Важными разделами программы немедикаментозной реабилитации является физиотерапевтическое, санаторно-курортное лечение и психотерапия. Физиотерапевтическое лечение используют по показаниям. Достаточно широко используют магнито-, индукто- и лазеротерапию. Физиотерапевтическое лечение детей со сколиозом, кифосколиозом должно включать КВЧ-терапию на болевые зоны (№ 10 ежедневно или через день), электрофорез микроэлементов, спазмолитиков, амплипульс или ДДТ-стимуляцию ослабленных групп мышц; локальное лечение ультразвуком, курс вакуумного и ручного массажа, лечебную гимнастику и плавание, направленные на укрепление мышц.

Показано санаторное лечение, заключающееся в следующем:

1) режим щадяще-тренирующий. Необходимо исключить осевые перегрузки на позвоночник (поднятие тяжести, прыжки, рывковые нагрузки);

2) массаж мышц спины релаксирующе-тонизирующий, № 10;

3) бальнеолечение (углекислосероводородные ванны по 10–12 мин, 37 °С, № 10);

4) пеллоидотерапия (грязевые аппликации) на мышцы вдоль позвоночника (10–12 мин, 38 °С, № 8–10);

5) ЛФК, специальный комплекс упражнений для укрепления мышц спины и плечевого пояса (№ 18–21), часть из которых проводится в положении лежа, чтобы исключить перегрузки позвоночника.

В сотрудничестве со специалистами Пятигорского детского военного санатория были разработаны лечебные комплексы физиотерапевтического и санаторного лечения при НЦД и неврозах, часто сопутствующих ДСТ (табл. 17) [14].

Комплексы физиотерапевтического лечения при сопутствующих заболеваниях ЖКТ изложены нами в руководстве «Детская гастроэнтерология» [97].

Лечебные комплексы при нейрорегуляторной дисфункции и неврозах у детей

<i>Лечебные комплексы при нейрорегуляторной дисфункции</i>								
Комплекс и показания	Режим лечения. Диета	Внутреннее применение минеральных вод	Наружное применение минеральных вод	Грязелечение	Физиотерапия	Климатотерапия	ЛФК	Занятия у психолога и логопеда
Комплекс № 1. Показан при НЦД на фоне нестабильности ШОП	Щадяще-тренирующий, № 15	—	Радоновые ванны, 20 нКи/л, 37 °С, 6–14 мин, № 6–8	Грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону, 38 °С, 6–14 мин, № 6–8	Щадящий массаж шейного отдела, № 10. ОВТ шейного отдела, № 10. Иглорефлексотерапия	Средний режим холодной нагрузки	Утренняя гимнастика. ЛФК (укреплительные мышцы шеи)	Групповые
Комплекс № 2. Показан при остальных формах НЦД	Щадяще-тренирующий, № 15	По показаниям	Радоновые ванны, 20 нКи/л, 37 °С, 6–14 мин, № 6–8	Грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону, 38 °С, 6–14 мин, № 6–8	Массаж шейно-воротниковой зоны, № 10. Магнитно-инфракрасная лазерная терапия аппаратом «РИКТА», № 6–8. Иглорефлексотерапия	Средний режим холодной нагрузки	Утренняя гимнастика. Терренкур, маршрут № 1	Групповые

<i>Лежбные комплексы при неврозах и неврозоподобных состояниях у детей</i>								
Комплексы № 1. Показан для лечения детей с невращстениями	Шадяще-тренирующии, №15	По показаниам. Седативные фитосборы	Радоновые ванны 40 нКи/л, 37 °С, от 6 до 14 мин, № 6—8	Грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону, 38 °С, от 6 до 14 мин, № 6—8	Массаж шейно-воротниковой зоны, № 10. Электросон № 6—8. ЭЛФ с бромом по Щербаку, № 6—8	Режим средней холодовой нагрузки	Утренняя гимнастика. Прогрулки — терренкур, маршрут № 1. Специальный комплекс ЛФК	Индивидуальные и групповые занятия у психолога
Комплексы № 2. Показан для детей с невращстениями навязчивых движений (тики, логоневроз)	Шадяще-тренирующии, № 15	По показаниам седативные фитосборы	Радоновые ванны, 40 нКи/л, 37 °С, от 6 до 14 мин, № 6—8	—	Массаж шейно-воротниковой зоны, № 10. Лазеротерапия на кубитальную вену, № 6—10	Режим средней холодовой нагрузки	Утренняя гимнастика. Терренкур, маршрут № 1	Занятия у логопеда, индивидуальные занятия у психолога

2.11.2. Медикаментозная терапия

Несмотря на низкий уровень доказательности (С или D), всем пациентам с ДСТ рекомендуется проводить курсы приема основных групп патогенетических препаратов, прямо и/или опосредованно воздействующих на метаболизм СТ:

1-я группа: **стимуляторы коллагенообразования** — L-карнитин в сочетании с витаминами E, C, B₁, B₂, B₆, фолиевой кислотой в лечебных дозах и микроэlementными добавками, содержащими ионы Cu²⁺, Zn²⁺ и др.;

2-я группа: **корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов** — хондроитина сульфат и гликозаминогликаны;

3-я группа: **стабилизаторы минерального обмена**: кальций и витамин D₃; препараты полиненасыщенных жирных кислот, калия (*панангин*), Mg²⁺ (*магнерот*; кальций магний хелат; *магне В₆*) и др.;

4-я группа: **корректоры биоэнергетического состояния организма** — витаминно-минеральные, аминокислотные комплексы рибоксин, лецитин, *янтарный эликсир*; биологически активные добавки, содержащие комплексы эссенциальных аминокислот, коэнзим Q₁₀.

К 1-й группе препаратов относится препарат *L-карнитин (левокарнитин, элькар)*. L-карнитин участвует в процессах обмена в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием АТФ и ацетилкоэнзима А. Является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности коэнзима А. *Элькар* детям в возрасте от 1 года до 6 лет назначают по 14 капель, детям школьного возраста — по 1/4 чайной ложки 2–3 раза в сутки. Курс лечения 1 мес.

Вместе с *элькаром* назначают профилактические дозы микроэлементов и лечебные дозы витаминов.

Комплексный поливитаминный препарат *нейромультивит*. 1 таб. содержит 100 мг тиамин (витамин B₁); 200 мг пиридоксина (витамин B₆) и 200 мкг цианокобаламина (витамин B₁₂). Формально 1 таб. препарата назначается детям начиная с 12 лет. По опыту нашей клиники назначается 1/4 таб. 1 раз в день детям от 3 до 6 лет и 1/2 — детям от 6 до 12 лет, продолжительность курса 1 мес.

В известной степени альтернативным препаратом является *мильгамма композитум*, 1 драже которого содержит: бенфотиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг. 1 ампула раствора для инъекций *мильгамма* (2 мл) содержит: тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мкг. Формально (в связи с отсутствием данных клинических ис-

пытаний) препарат разрешен с 16 лет. Наш опыт также свидетельствует об успешном пероральном применении, так как по отдельности все компоненты детям не противопоказаны. Курс лечения 1 мес., дозировки соответствующие. Инъекционную форму препарата мы не применяли из-за высоких дозировок цианокобаламина.

На применении хондропротекторов, препаратов 2-й группы, необходимо остановиться особо в связи с высокой частотой и доказанной эффективностью применения. Показанием для их применения служит не ДСТ сами по себе, а наличие суставных болей, вызванных нагрузочной артропатией. Наиболее изученными и эффективными хондропротекторами являются **хондроитина сульфат** и **глюкозамин сульфат**. Доказано их участие в регуляции метаболизма хондроцитов; подавлении синтеза ферментов, повреждающих суставной хрящ, и увеличении резистентности к ним; активации анаболических процессов в матриксе хряща.

Эффективность перорального приема *хондроитина сульфата* при артрозах была надежно доказана французскими ревматологами в 90-е гг. XX в. после проведения многомесячных плацебо-контролируемых исследований [305, 375]. Имеется большое количество авторитетных отечественных исследований по применению *хондроитина сульфата* при остеоартрите, в первую очередь коленных суставов [4, 184]. Показано, что терапия *хондроитина сульфатом* в дозе 800 мг/сут в течение 2 лет оказывает стабилизирующее влияние на ширину суставной щели у взрослых, больных артрозом коленных суставов [123]. При проведении 2-летних исследований разница в уменьшении изменений величины суставной щели между пациентами, принимавшими *хондроитина сульфат* и плацебо, оказалась статистически значимой: 0,16 и 0,23 мм соответственно. Хондроитина сульфат значимо уменьшал припухание суставов в сравнении с плацебо. В начале исследования этот симптом отмечался у 28,3 % пациентов, к завершению 24 нед. — только у 12,4 %, в группе плацебо снижение было недостоверным у 28,1 и 19,9 % соответственно [91].

Мета-анализ эффективности хондроитина сульфата, который включал 7 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, определил его эффективность, равную 0,9 для лечения боли и 0,74 для функции суставов [160]. Ни один из 6 пунктов рекомендованной лекарственной терапии остеоартритов не обладает столь высокой степенью безопасности при длительном применении [339]. По оценке Европейской ассоциации ревматологов (EULAR), хондропротекторы являются одними из самых безопасных средств, значение токсичности *хондроитина сульфата* составляет 6, *глюкозамин сульфата* — 5 по 100-балльной шкале (для сравнения уровень «токсичности» образовательных программ по этой шкале 1, физиче-

ских упражнений — 12) [352]. Вместе с тем степень их доказательности при остеоартрите у взрослых очень высока и достигает IА, особенно в части, касающейся купирования болевого синдрома, а уровень рекомендаций — А [352, 403].

Понимая всю относительность переноса эффектов хондропротекторов при остеоартрите у взрослых на детей с нагрузочной артропатией, полагаем, что патогенез этих заболеваний и болей в данном случае общий, в процесс вовлекаются одни и те же суставы, следовательно, и патогенетическое лечение должно быть сходным. К тому же в литературе неоднократно подчеркивается их эффективность именно на начальных стадиях повреждения хряща и большая выраженность профилактического действия.

В начале XX в. структурно-модифицирующее действие *глюкозамина сульфата* в суточной дозе 1500 мг/сут у больных артрозом подтверждено в ряде рандомизированных исследований [317, 341, 401]. Структурно-модифицирующее действие *глюкозамина сульфата* в суточной дозе 1500 мг у больных артрозом коленного сустава подтверждено в двойных слепых плацебо-контролируемых 3-летних исследованиях. Анализ результатов показал, что через 3 года у больных, леченных глюкозамина сульфатом, не было выявлено статистически значимого сужения суставной щели, в отличие от пациентов, получающих плацебо [408]. Экономическую эффективность применения препарата на 2007 г. доказывает J.-Y. Reginster [403]. Мета-анализ, проведенный итальянскими авторами и убедительно доказывающий терапевтическую эффективность *глюкозамина сульфата*, опубликован в 2012 г. [408].

Принимая во внимание, что *хондроитин* и *глюкозамин* оказывают разнообразное фармакологическое воздействие на метаболизм хряща, уже в начале нашего века появились исследования по сочетанному применению этих препаратов, доказавших перспективность такого использования, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными. Так, в 2006 г. в одном из авторитетных американских журналов было опубликовано многоцентровое плацебо-контролируемое исследование на 1583 больных, продолжавшееся 4 года и доказавшее эффективность совместного применения *хондроитина* и *глюкозамина* у больных остеоартритом коленного сустава [303]. В недавно опубликованных руководящих указаниях (Guidelines) Американской ассоциации ревматологов (ACR) в качестве основных средств лечения остеоартритов, кроме нестероидных противовоспалительных средств, неизменно называется именно совместное пероральное применение *хондроитина сульфата* и *глюкозамина сульфата* [343]. Поэтому наиболее перспективным и признанным является применение хондропротекторов комбинированного действия для пе-

рорального применения: *хондроитина сульфат + глюкозамина сульфат* (*артра, терафлекс, артрофлекс, остеохелл, артроцин*).

По способу применения выделяют хондропротекторы пероральные, парентеральные и местные. Перорально *хондроитина сульфат* (*структурм, хондроитин-АКОС*) применяют детям от 1 до 5 лет в дозе 500 мг, детям старше 5 лет – 500–750 мг, подросткам – 750–1000 мг 2 раза в день курсом продолжительностью 3–6–12 мес. Парентеральный *хондроитина сульфат* (*адгелон, алфлутоп, артрон, мукартин*) применяется внутрисуставно и внутримышечно; у детей используется редко. Смещение в сторону применения пероральных лекарственных форм *хондроитина* произошло в связи с удобством их применения, отсутствием рисков, характерных для инъекционного введения, и результатами фармакокинетических исследований. В работах, посвященных изучению биодоступности пероральных форм, было показано, что в системный кровоток поступает около 12–15 % *хондроитина*, что достаточно для ожидания реализации его фармакологических свойств. Суточная доза в 800–1200 мг для приема внутрь позволяет доставить большее количество препарата в системную циркуляцию, чем при однократном внутримышечном введении 100 мг [91].

Местные формы используют часто: *хондроксид мазь 5 %*, *хондроитин мазь 5 %*. Оригинальным решением возможности применения препаратов *хондроитина* явилось создание лекарственных форм для наружного применения. Возможность проникновения полимерных молекул в подкожную клетчатку и более глубокие мягкие ткани была показана для ряда соединений, в том числе гликополисахаридов [286]. В присутствии проводящих молекул проникновение усиливается, однако количественная оценка этого процесса крайне затруднена. Широко используемый в клинической практике препарат *хондроксид* (ОАО «Нижфарм») представляет собой **комбинацию хондроитина сульфата и диметилсульфоксида** в виде мази для наружного применения. В начале 2008 г. на рынке появилась гелевая форма данного лекарственного препарата, которая обладает отличными потребительскими качествами: быстро впитывается, не оставляет следов на коже, не пачкает одежду, приятно пахнет. *Диметилсульфоксид* традиционно используется в качестве самостоятельного противовоспалительного лекарственного средства для симптоматического лечения остеоартрита. Эффективность терапии препаратами *диметилсульфоксида* давно подтверждена результатами двойного слепого контролируемого исследования [312]. Включение в состав препарата позволяет увеличить вероятность проникновения молекул *хондроитина сульфата* в околосуставные ткани. *Диметилсульфоксид* изменяет свойства липидных мембран, создавая каналы для прохожде-

ния крупных молекул [387]. Клиническая эффективность подобных лекарственных форм доказана в ряде отечественных исследований. Терапевтические возможности *хондроксида* в качестве компонента для проведения физиотерапевтических процедур последние годы активно изучались отечественными исследователями. Основным патогенетическим обоснованием его применения в комбинации с ультрафонофорезом и магнитофорезом стало усиление микроциркуляции в зоне нанесения препарата и увеличение проницаемости клеточных мембран под воздействием физических факторов. Была доказана эффективность применения ультрафонофореза *хондроксида* у пациентов с остеоартритом, которая была не ниже таковой для геля с пироксикамом. Фонофорез осуществляется следующим образом: мазь *хондроксида* 5 % наносится по окружности пораженного сустава и втирается в течение 2–3 мин до полного впитывания, далее проводится ультразвуковое воздействие (интенсивность ультразвука – 0,40 Вт/см², методика – лабильная, режим – непрерывный, 3–5 мин на поле). Сходные данные были получены при применении комбинированного терапевтического воздействия магнитофореза и *хондроксида* [91]. Исследование в параллельных группах пациентов с остеоартритом коленных суставов при применении магнитофореза с препаратом и без проведения физиопроцедур свидетельствовало о значимом влиянии физиотерапии на скорость и частоту наступления обезболивающего эффекта.

В результате исследования было показано, что *хондроксид гель* обладает выраженной обезболивающей активностью и хорошей переносимостью, оказывает более быстрый анальгетический эффект и имеет более выраженный эффект последствия по сравнению с *пироксикамом*. На фоне терапии *хондроксидом* отмечается улучшение показателей функционального состояния суставов и суммарного индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Таким образом, *хондроксид гель* не уступает по скорости наступления и силе обезболивающего эффекта местным противовоспалительным средствам, что позволяет снизить потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах у пациентов с остеоартрозом коленных суставов [91].

Хондропротекторы из группы гликозаминогликанов: пероральные (*ДОНА, юниум*); парентеральные (*ДОНА, артепарон*); местно не применяются. Местных форм комбинированных хондропротекторов также не представлено.

Артра, комбинированный препарат *хондроитина сульфата* и *глюкозамина сульфата* применяется внутрь. 1 таб. содержит 500 мг хондроитина сульфата натрия и 500 мг глюкозамина гидрохлорида. Клинические данные об эффективности и безопасности применения

у детей в возрасте до 15 лет отсутствуют, что является вопросом времени, так как компоненты препарата безопасны. Внутрь детям старше 15 лет назначают по 1 таб. 2 раза в сутки в течение трех первых недель, по 1 таб. 1 раз в сутки в течение последующих недель и месяцев. Устойчивый лечебный эффект доказан при приеме не менее 6 мес. По отечественным данным, *артра* уменьшает боль, улучшает функцию суставов, что продемонстрировано в контролируемом отечественном исследовании. Систематический прием позволяет снизить дозу принимаемых нестероидных противовоспалительных средств или же во многих случаях полностью отказаться от их приема. Артра характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, а также длительным последствием [4].

Терафлекс (в 1-й капсуле содержится *хондроитина сульфат* — 400 мг и *глюкозамина гидрохлорид* — 500 мг) разрешен к применению также с 15 лет.

Артроцин. 1 таб. содержит *хондроитина сульфат* — 300 мг; *глюкозамина* — 300 мг; *дигидрокверцетина* — 10 мг; *аскорбиновой кислоты* — 10 мг; экстракта хвоща полевого — 10 мг; экстракта корня одуванчика — 10 мг; экстракта коры белой ивы — 10 мг; *токоферола ацетата* (витамин Е) — 5 мг; *кальция карбоната* в качестве наполнителя. Разрешен к применению у детей старше 12 лет, назначается по 1 таб. 1–2 раза в день во время еды курсом до 6 мес.

1 капсула *артроцин* 0,5 содержит: *хондроитина сульфата* — 200 мг; *глюкозамина* — 150 мг; экстракта коры белой ивы — 20 мг; экстракта хвоща полевого — 10 мг; *кверцетина* — 10 мг; *витамина Е* — 5 мг; *витамина С* — 5 мг. Назначается по 1 таб. 1–3 раза в день во время еды. Продолжительность приема 1–3 мес., при необходимости курс может быть продлен до 6 мес.

Артроцин в виде крема и геля имеет совершенно другой состав и относится к фитопрепаратам.

К комбинированным биологически активным добавкам относится также *остеомакс* (не путать с *остемаксом*, препаратом аледроновой кислоты из группы бифосфонатов). Состав одной капсулы: *витамин D₃* — 66,7 МЕ; *глюкозамина сульфат* — 250 мг; *люцерна* — 100 мг; *хондротина сульфат* — 65 мг; *магний* — 50 мг; *бромелайн* — 25 мг; *гортензия древовидная* — 25 мг; *калий* — 25 мг; *юкка* — 25 мг; *ладанное дерево* — 16,7 мг; *кора белой ивы* — 8,4 мг; *кукурузные рыльца* — 8,4 мг; *семена сельдерея* — 8,4 мг; *семена фенхеля* — 8,4 мг; *толокнянка* — 8,4 мг; *корневище имбиря* — 8,4 мг; *витамин В₅* — 4,2 мг; *витамин В₆* — 4,2 мг; *куркума обыкновенная* — 3,3 мг. Не отмечено возрастных ограничений. Доза для детей в возрасте от 1 года до 5 лет — 2 капсулы, от 6 до 12 лет — 2–3 капсулы, подросткам — 4–6 капсул в сутки. Принимать во время еды или сразу после приема пищи, запивая

большим количеством воды. Кратность приема 1–2 раза в день. Курс 2–6 мес. [123].

Остеохелл, таб. 0,45 имеет состав: глюкозамин — 75 мг; хондроитин — 80 мг; цинк — 4 мг; кальций — 35 мг; витамины С — 7 мг; витамин Е — 2,5 мг.

Нередко при суставных болях курс лечения начинают с применения **нестероидных противовоспалительных препаратов** в качестве симптоматического средства. Особенности применения является частое использование и высокая эффективность гелевых форм для местного применения: *диклофенака*, *кетопрофена*, *нимесулида*. Уровень токсичности местных форм нестероидных противовоспалительных средств не превышает 15 из 100 (при пероральном приеме 50 и более) [352], они также входят в перечень обязательных средств руководящих указаний Европейской ассоциации ревматологов (EULAR). Многие годы золотым стандартом в лечении синовитов считался *диклофенак*, формы которого для локального применения хорошо известны врачам (*эмульгель*, *диклоран*, *дикловит*, *диклоген* и т. д.). Наиболее удачной формой для противовоспалительной локальной терапии является гель. Кроме *диклофенака*, в состав локальных средств, имеющих в отечественной аптечной сети, входят *ибупрофен (долгит-крем)*, *кетопрофен (кетонал-крем, фастум-гель)*, *индометацин*, *бутадион*, *пироксикам (финал-гель, пироксикам-гель)*. Возможно использование этих препаратов при проведении фонофореза, что также обеспечивает более надежное проникновение действующего вещества к очагу воспаления. Данные многих клинических испытаний показали, что минимальным является четырехкратное нанесение локального средства в день, а при активном воспалении частота нанесения препарата может увеличиваться до 5–6 раз в день. Количество наносимого препарата зависит от величины сустава: на область крупных суставов (коленный, плечевой) однократно следует наносить полоску мази или геля длиной от 5 до 10 см, на область средних по величине суставов (голеностопный, лучезапястный, локтевой) — от 3 до 5 см [250].

Для улучшения состояния минерального обмена у детей с ДСТ в первую очередь используются препараты, нормализующие фосфорно-кальциевый обмен, чаще всего комбинированные формы, содержащие кальций и витамин D в профилактических дозах, а также магний.

Кальций-D₃ никомед назначался чаще других, он показан при ДСТ, но главным образом его получали дети с выявленным снижением МПКТ. Имеются данные о его положительном воздействии при назначении детям с нарушением осанки в условиях низкой инсоляции [149]. Препарат назначался всегда длительным курсом, выбор

его зачастую обусловлен низкой стоимостью и наличием во всех аптеках. Назначается по 1–2 таб. в сутки длительно.

Витрум кальциум с витамином D, 1 таб. содержит 500 мг кальция карбоната (устричный кальций) и 200 МЕ витамина D₃. Принимается по 1–2 таб. в день.

Упсавит кальций, жевательная или растворимая таблетка содержит 500 мг кальция в виде карбоната. Принимается по 1 таб. в день с большим количеством жидкости, необходимо назначение профилактических доз витамина D.

Кальций магний хелат, 1 таб. содержит: кальций (хелат, цитрат) – 250 мг; магний (хелат, оксид) – 125 мг; витамин D₃ – 133 МЕ; фосфор (хелат) – 100 мг. Данная БАД имеет преимущества: наличие магния и повышенная биодоступность минералов в форме хелатов, недостатком является высокая стоимость.

Также из 3-й группы используются препараты полиненасыщенных жирных кислот (*рыбий жир*), калия (*панангин*), магния (*магнерот*, *магне В₆*).

Магнерот (в таблетке магния оротата 500 мг, что соответствует 32,8 мг магния). *Магнерот* принимают внутрь, для подростков – по 0,5–1,5 г/сут в 2–3 приема (по 1/2–1 таб. 2–3 раза в день) за 1 ч до или через 4 ч после еды. Курс лечения – 20–40 дней. При необходимости повторяют через 1 мес. Детям – по 10–20 мг/кг/сут магния оротата (за 2–3 приема). Курс лечения – 3–5 дней.

Магне В₆ (таблетка в оболочке): магния лактата – 470 мг (соответствует 48 мг магния Mg²⁺); пиридоксин – 5 мг. Подросткам рекомендуется принимать по 6–8 таб./сут, детям старше 6 лет (с массой тела более 20 кг) – 4–6 таб./сут.

Магне В₆ раствор для приема внутрь: в 1 ампуле – магния лактата 186 мг, магния пидолата – 936 мг (соответствует 100 мг суммарного содержания Mg²⁺), пиридоксина гидрохлорид – 10 мг. Подросткам принимать 3–4 амп./сут; для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10–30 мг/кг и равняется 1–4 амп. Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Курс лечения – 1 мес.

Для коррекции биоэнергетического состояния организма применяются витамины в профилактических дозах – витаминно-минеральные комплексы: *юникап*, *супрадин*, *дуовит*, *олиговит*, *компливит*, *коэнзим Q₁₀*.

Коэнзим Q₁₀ (*кудесан*, *убихинон*). Формы выпуска:

– *кудесан для детей*, капли 3 % (убихинон – 30 мг, токоферол – 4,5 мг в 1 мл раствора). Профилактическая дозировка: 1–3 года – 2–4 капли (3–6 мг убихинона); 3–7 лет – 4–8 капель (6–12 мг); 7–12 лет – 8–12 капель (12–18 мг); старше 12 лет – 12–24 капель

(18–30 мг). Лечебная дозировка: 1–3 года – 4–10 капель (6–15 мг); 3–7 лет – 10–16 капель (15–24 мг); 7–12 лет – 16–20 капель (24–30 мг); старше 12 лет – 20–60 капель (30–90 мг);

– *кудесан форте, раствор* (убихинон – 60,0 мг, токоферол – 6,8 мг в 1 мл);

– *кудесан, таблетки жевательные для детей* (убихинон – 7,5 мг, токоферол – 1 мг). Предназначены для детей от 3 лет, дозировка от 3 до 7 лет – по 1 таб. однократно в сутки; от 7 до 14 лет – по 1–2 таб. однократно в сутки; после 14 лет – по 2 таб. однократно в сутки;

– *кудесан форте, таблетки* (убихинон – 30 мг, токоферол – 4,5 мг). Детям в возрасте старше 14 лет – 1 таб. однократно в сутки (вместе с приемом пищи);

– *кудесан с калием и магнием* (убихинон – 7,5 мг, магния аспарагината – 250 мг, магния 16 мг, калия аспарагината – 450 мг, калия – 97 мг).

Курс терапии *кудесаном* должен продолжаться не менее 1–2 мес., необходимо не менее двух курсов препарата в год.

Акти 5, сироп. 100 мл сиропа содержит глутамата диметиламиноэтанола – 1,0; монохлоргидрата лизина – 4,0; глюконоглюкогептоната кальция – 3,0; фосфорной кислоты – 0,5 мл; сорбитола – 15,0. Детям в возрасте от 2–6 лет назначают по 2–3 чайные ложки в сутки; детям старше 6 лет – по 4–6 чайных ложек сиропа в сутки.

Примерная схема медикаментозной терапии для подростка при ДСТ с нагрузочной артропатией коленных суставов, в расчете на год:

1-й курс (1–3-й мес.):

– *вольтарен эмульгель* на коленные суставы 4 раза в день в течение 3 нед.;

– *артра* по 1 таб. 2 раза в сутки – 21 день; по 1 таб. 1 раз в сутки в течение 2 мес. и 10 дней;

– *элькар* по $\frac{1}{4}$ чайной ложки 2–3 раза в сутки в течение 1 мес.;

– *нейромультивит* по 1 таб. в день в течение 1 мес.

4-й мес. – курс физиолечения.

2-й курс (5–7-й месяц):

– витаминно-минеральный комплекс *супрадин* в течение 2 мес.;

– *кальций-D₃ никомед* по 1 таб. 2 раза в день в течение 3 мес.;

– *кудесан форте* по 1 таб. в день в течение 1 мес.

8-й мес. – курс санаторно-курортного лечения.

3-й курс (10–12-й мес.):

– *артра* по 1 таб. 2 раза в сутки – 3 нед.; по 1 таб. 1 раз в сутки в течение 2 мес. и 1 нед.;

– *магнеВ₆ таб.* по 1 таб. 4 раза в день – 1 мес.;

– *акти 5*, по 1 чайной ложке 4 раза в день – 6 нед.

ДСТ в большинстве случаев устанавливались в качестве сопутствующего диагноза, практически всегда им сопутствовали другие заболевания. По результатам лечения основного заболевания складывается впечатление о том, что на фоне ДСТ на терапию необходимо затрачивать больше усилий.

В частности, при БА наличие ДСТ считается дополнительным показанием для усиления терапии, назначения топических стероидов и антилейкотриеновых препаратов в случае диагностики средней тяжести заболевания.

В случае **лечения НЦД** задачи терапии во многом совпадали, так как ДСТ практически всегда сопровождается явлениями ВД. В ряде случаев одни и те же препараты были показаны для лечения основного заболевания и для терапии ДСТ. Например, по двойным показаниям назначаются поливитаминные, микроэлементные препараты (*магне В₆*, *нейромультивит*), препараты для коррекции ВД (*желудочные капли*, *гастрогуттал*). Практически в каждом случае при ДСТ была необходима вегетотропная терапия, нередко **ноотропы** (*пиррацетам*, *фенибут*, *пантогам*).

В случае лечения функциональной диспепсии предусматривалось лечение сопутствующих воспалительных изменений в антральном отделе желудка, в первую очередь — терапия патологических рефлюксов [97].

Таким образом, ДСТ могут оказывать отягощающее влияние на течение соматических заболеваний и наличие их должно быть рассмотрено в лечении.

2.11.3. Катамнестическое обследование детей с дисплазиями соединительной ткани

Нами было предпринято катамнестическое обследование 36 детей 1-й группы (20 девочек и 16 мальчиков) в ходе повторных госпитализаций. Среднее время, прошедшее между первым и последующим обследованиями, — $31,89 \pm 15,30$ мес. Средний возраст детей при первичном обследовании $136,22 \pm 34,80$ мес., при катамнестическом — $166,22 \pm 26,08$ мес. В подавляющем большинстве случаев происходило уменьшение выраженности и числа жалоб, что особенно характерно для головной боли и болей в животе.

Были оценены изменения балльных показателей ДСТ. Подавляющее большинство признаков остались без значимых изменений, что говорит, с одной стороны, о воспроизводимости методики, а с другой — о некоторой стабильности балльных характеристик. Можно предположить, что те признаки, которые претерпели изменения, менее специфичны и в большей степени зависят от возраста,

и наоборот. Так, анамнестические признаки, характеристики туловища, лица и рук и подсчет в целом изменений не претерпели.

Наибольшее количество изменений наблюдалось в разделе «Общий осмотр», в нем выявлена статистическая значимость различий при оценке астенического телосложения, гипоплазии мышечной и жировой ткани и по разделу в целом, причем каждое — в сторону уменьшения проявлений. Также уменьшились проявления гиперрастяжимости кожи и деформации грудной клетки, по которым имеются многочисленные литературные сведения об их нивелировании с течением времени. В наибольшей степени снизилась гипермобильность суставов, что также описано в литературе. Незначимо повысилась балльность анамнестических показателей и характеристик лица. Большинство показателей имели тенденцию к снижению. Все статистически значимые показатели изменились за счет снижения.

Катамнестическое инструментальное обследование выполнялось по той же программе, кроме инвазивных методов и генетических исследований. Результаты ЭхоКГ, НСГ, рентгенографии ШОП практически не изменились.

УЗИ органов брюшной полости было выполнено в катамнезе 34 детям. Нормальные результаты первично регистрировались у 58,8 %; перегиб ЖП, трактованный как стойкий, — у 23,6 %. В большинстве случаев (58,8 %) при нормальных первичных результатах УЗИ органов брюшной полости, при катамнестическом обследовании они оставались без изменений. В 11,8 % случаев стойкий перегиб ЖП сохранился, в таком же проценте — не выявился при повторном обследовании. Таким образом, при катамнестическом УЗИ-обследовании со стороны органов брюшной полости в ряде случаев было выявлено: нормальные показатели УЗИ, как правило, сохраняются; с течением времени имеется тенденция к уменьшению числа перегибов ЖП и уменьшению избыточной подвижности печени.

Нормальная УЗИ-картина почек при первичном обследовании регистрировалась в 73,6 %. В 35,3 % случаев она сохранялась при повторном исследовании. Практически с той же частотой (32,4 %) гиперподвижность выявлялась впервые при повторном исследовании. В меньшем проценте случаев (17,6 %) гиперподвижность фиксировалась при обоих исследованиях. Выявленная пиелоктазия сохранялась. В 5,9 % при повторном обследовании впервые выявилась поясничная дистопия почек. При катамнестическом УЗИ-обследовании было выявлено, что, в отличие от результатов УЗИ внутренних органов, первичные нормальные результаты сохраняются лишь в половине случаев.

УЗДГ магистральных сосудов головы выполнялось 27 детям. Результаты УЗДГ сложнее подвергаются трактовке из-за большого

разнообразия. Данный метод отражает мобильные функциональные показатели, и результаты его меняются быстрее. При первичном обследовании нормальные показатели УЗДГ были выявлены в 40,7 % случаев, асимметрия ПА с нарушением венозного оттока в 18,5 %, асимметрия ВСА с нарушением венозного оттока в 37,0 %. Повторно нормальные показатели УЗДГ были выявлены лишь в 18,5 % случаев. В 22,2 % случаев при повторном обследовании показатели ухудшились от нормальных до появления асимметрий кровотока и нарушений венозного оттока. Суммарно в 55,5 % показатели УЗДГ существенно не изменились. Интересно, что при первичном выявлении нарушения венозного оттока он практически всегда выявлялся позднее. Таким образом, полной воспроизводимости показателей УЗДГ магистральных сосудов головы выявить не удалось, за исключением нарушений венозного оттока, которые практически всегда выявляются и при повторном обследовании. Некоторое ухудшение показателей происходит приблизительно в $\frac{1}{5}$ части случаев (22,2 %), приблизительно в половине случаев (55,5 %) показатели существенно не меняются.

10 детям 1-й группы (5 мальчиков, 5 девочек) было проведено катанестическое остеоденситометрическое обследование. Отбирались дети, которым это исследование было показано повторно, т. е. с ОП и переломами в анамнезе для оценки динамики. Значимых изменений МПКТ в поясничном отделе и во всем скелете не произошло. В половине случаев МПКТ в поясничном отделе увеличилась, при этом все эти дети имели генотипы SS и TT генов *COL1A1* и *VDR*. Снижение МПКТ произошло в 4 случаях из 10, в одном случае – без изменений. Произошло незначимое увеличение BMD, но данный показатель должен увеличиваться с возрастом. Степень снижения МПКТ по Z-критерию несколько уменьшилась. Дети, у которых было зарегистрировано снижение по Z-критерию, обладали генотипом Ss и/или Tt. Во всем скелете увеличения BMD практически не произошло. Степень снижения МПКТ по Z-критерию также практически не изменилась. Таким образом, МПКТ не имеет однозначных тенденций развития с течением времени. Для оценки динамики необходим больший период времени и большая группа обследованных.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности:

1) DST могут оказывать отягощающее влияние на течение соматических заболеваний и наличие их должно быть предусмотрено в лечении.

2) При катанестическом обследовании детей с DST некоторые показатели диагностических баллов имеют тенденцию к снижению. Особенно это касается астенического телосложения, гипоплазии мышечной и жировой ткани, гиперрастяжимости кожи, деформации грудной клетки и особенно гипермобильности суставов.

3) При оценке изменений со стороны органов брюшной полости у детей с ДСТ имеется тенденция к уменьшению частоты деформаций желчного пузыря. Гиперподвижность почек в ряде случаев впервые проявляется с возрастом и выявляется при повторных УЗИ.

4) Для оценки динамики изменений детям с ДСТ и снижением МПКТ необходимо повторное проведение остеоденситометрии через несколько лет.

Исходя из материалов, изложенных в главе 2, и учитывая наличие полиорганных нарушений для детей с ДСТ, сформулированы следующие рекомендации.

1) Скрининговая диагностика дисплазий соединительной ткани у детей старше 5 лет может быть проведена с помощью разработанной нами диагностической таблицы. Нозологическая диагностика форм и фенотипов должна проводиться с применением утвержденных критериев. Диагностическая таблица может быть применена при объективном обследовании, во время профилактических осмотров и диспансеризации для комплексной оценки выраженности дисплазий соединительной ткани у детей старше 5 лет.

2) Для выявления соматических нарушений в план обследования детей с дисплазиями соединительной ткани необходимо включать: электрокардиографию, эхокардиографию, кардиоинтервалографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек в динамике, электроэнцефалографию.

3) Для выявления особенностей строения шейного отдела позвоночника в план обследования детей с дисплазиями соединительной ткани необходимо включить рентгенографию и ультразвуковое исследование шейного отдела позвоночника. С целью оценки кровотока магистральных сосудов головы показана ультразвуковая доплерография.

4) В программу обследования детей с дисплазиями соединительной ткани целесообразно включение рентгеновской остеоденситометрии, особенно при наличии переломов костей в анамнезе. При снижении минеральной плотности костной ткани необходима повторная остеоденситометрия через 2—3 года.

5) Наблюдение детей с дисплазиями соединительной ткани должен осуществлять педиатр с привлечением невролога, офтальмолога, кардиолога. В наиболее тяжелых случаях целесообразно ведение таких детей совместно с ортопедом. В лечении необходимо включать профилактику остеопении, физиотерапию, лечебную физкультуру и занятия атравматичными видами спорта.

Перспективы молекулярно-генетической диагностики наследственных нарушений соединительной ткани

В апреле 2003 г. мир узнал об успешном завершении международной программы «Геном человека». Это означало, что с помощью новых молекулярных технологий удалось расшифровать (прочитать) молекулу ДНК человека — его геном. Последовавшие за этим события ознаменовались новыми генетическими направлениями в эволюции человека, его филогенезе и этногенезе (этногеномика, сравнительная геномика), в понимании работы генов (функциональная геномика) и процессах реализации генетической информации (транскриптомика, протеомика, метаболомика) [35, 40].

Особенно большое значение расшифровка генома имела для медицины. Было не только установлено число генов (21 000), но и идентифицированы более 1500 генов, мутации которых приводят к тяжелым наследственным заболеваниям. Благодаря этой информации удалось достичь значительного прогресса в диагностике, профилактике и лечении наследственных болезней, разработать научные основы и начать клинические испытания по генной терапии. Начался масштабный поиск генов — кандидатов мультифакторных болезней. Возникло и получило стремительное развитие новое многообещающее направление — ПППМ, — базирующееся на данных о структуре и функциях генома человека [37, 40, 41, 72]. Уместно отметить, что именно ПППМ является приоритетным направлением медицинской науки нашей страны, как прозвучало на 90-й сессии общего собрания РАМН 19–20 декабря 2012 г.

Таким образом, современная генетика, а точнее, геномика активно внедряется во все разделы клинической медицины, составляет основу методологии фундаментальных исследований в области медицины. Практический вклад геномики особенно значителен в онкологии, фармакологии и педиатрии [41, 72].

Гены и болезни. Известно, что мутации единичных генов определяют только 1,5 % всех болезней. В настоящее время идентифицированы практически все гены, ответственные за возникновение тяжелых наследственных болезней, разработаны и постоянно совершенствуются технологии идентификации мутаций в этих генах. Точность диагностики большинства наследственных заболеваний уже приближается к 100 %.

Все остальные болезни (98,5 %), в том числе такие частые, как сердечно-сосудистые, онкологические, психические и даже инфекционные, являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, повышающих чувствительность человека к этим заболеваниям. Отсюда и их название — мультифакторные (сочетанные или комплексные) заболевания (МФЗ) [200].

В последние годы успехи цивилизации, связанные с научным и техническим прогрессом, существенно усилили влияние неблагоприятных экологических факторов на здоровье человека. Появилась большая группа заболеваний, в патогенезе которых влияние токсических пищевых, техногенных и других вредных факторов прослеживается особенно отчетливо. К ним относятся сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные заболевания, болезни обмена, на долю которых приходится до 70 % смертности. Их часто называют «экогенетическими болезнями». Причина их широкого распространения не только в прогрессирующем ухудшении экологических условий, но и в повышенной индивидуальной чувствительности к действию повреждающих факторов. Мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью, но при неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного МФЗ, получили название *генов «предрасположенности»* [34, 37, 72].

Сочетания различных генов, обеспечивающих метаболические процессы в норме или вовлеченных в развитие конкретной комплексной патологии, получили название «генных сетей». В каждой из таких сетей выделяют главные (центральные) гены и дополнительные (вспомогательные) гены, так называемые гены-модификаторы. Дальнейшее развитие концепция генных сетей получила в исследованиях функциональных генетических модулей (ФГМ), определяющих состояние и эффективность работы всех метаболических систем организма. С помощью биоинформатики установлены ФГМ для различных МФЗ и определены гены, вовлеченные в их патогенез [37, 38, 200]. Дальнейший анализ показал, что ФГМ разных болезней имеют много общих генов. Мутации разных генов могут вызывать фенотипически сходные МФЗ, а мутации одного гена могут быть причиной разных МФЗ. Мутации центральных генов ФГМ чаще связаны с опухолями и с ранней смертностью; мутации (полиморфизмы) периферических генов ФГМ играют основную роль в фенотипической изменчивости и развитии МФЗ. Наличие общих генов при разных МФЗ доказывает их патогенетическую близость, т. е. свидетельствует об общих молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе такого явления, как «синтропия», — существование патогенетически родственных кластеров заболевания [196—198]. Совпадение многих

МФЗ по большому числу генов наглядно продемонстрировано при сравнении генов-кандидатов, ассоциированных с различными аутоиммунными заболеваниями. Наличие общих генов-кандидатов, ассоциированных с целиакией, болезнью Крона, рассеянным склерозом, псориазом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, сахарным диабетом I типа, неспецифическим язвенным колитом, доказывает патогенетическое сходство (родство) этих аутоиммунных болезней [442].

Ярким примером синтропных заболеваний могут служить и ДСТ. Причиной многих из них являются мутации одних и тех же генов, а разные клинические типы — результат особенностей их экспрессии и действия генов-модификаторов. По сути, кластеры ДСТ — фенотипические проявления клинической гетерогенности, обусловленной разными мутациями в одном и том же или в разных генах [256, 266].

Выяснение ФГМ каждого МФЗ, идентификация в нем центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их аллелей с заболеванием, оценка вклада неблагоприятных экзогенных факторов и разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для лиц, относящихся к группе высокого риска, а впоследствии и для конкретного пациента, — главная задача ПППМ [40].

МФЗ с дисплазией соединительной ткани. ДСТ являются самой многочисленной и одной из наиболее сложных для точной клинической диагностики групп заболеваний. Повсеместное присутствие СТ объясняет разнообразие клинической патологии, связанной с ее дефектами, а трудности диагностики и малая эффективность лечения — повышенный интерес к этой проблеме со стороны специалистов, работающих в самых разных областях медицины. Очень полиморфная по клиническим проявлениям ДСТ, по определению профессора Э. В. Земцовского, представляет собой «наследуемые или врожденные нарушения СТ мультифакторной природы, характеризующиеся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков». Для этих заболеваний в практике педиатрии характерны: высокая частота, выраженный клинический полиморфизм, сложность диагностики и лечения [186]. Клинические проявления ДСТ имеют полиорганный и прогрессивный характер. Максимальный прирост признаков наблюдается в подростковом возрасте. По данным ряда исследований, наибольшую диагностическую ценность имеют костные признаки. Высокая частота однотипных сочетаний таких нарушений свидетельствует об их патогенетической общности и позволяет рассматривать их как синтропные, т. е. имеющие одинаковую или сходную молекулярно-генетическую основу патогенеза.

Выделено множество фенотипических проявлений (симптомов) ДСТ и микроаномалий, которые подразделяют на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние, т. е. органичные [30]. В семьях детей с ДСТ часто отмечается отягощенность по заболеваниям ЖКТ, аллергическим болезням, варикозной болезни, остеохондрозу позвоночника. Таким образом, ДСТ являются фоновой мультифакторной патологией, образуют клинические синтропии и служат конституциональной основой полиорганных нарушений у детей [16, 30, 254].

Генетика ДСТ. Выделение мезенхимного зачатка, из которого развивается вся СТ, происходит уже на 1-й нед. внутриутробного развития человека [36]. Присутствие производных мезенхимы во всех органах и тканях организма определяет большое разнообразие клинических форм ДСТ, а отсутствие точной диагностики существенно затрудняет идентификацию первичного биохимического продукта и поиск мутантных генов, приводящих к этим нарушениям. Сложность диагностики усугубляется отсутствием точного определения характера и количества (специфичности) признаков [254, 266]. По мнению Э. В. Земцовского, современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев дороги и малодоступны, что делает знание клинических признаков и алгоритмов диагностики ДСТ особенно важным [112, 183].

Даже в клинически очевидных случаях точная молекулярная диагностика ДСТ представляет значительные трудности. Так, только для гена фибриллина-1 (*FBNI*), мутации которого лежат в основе такого хорошо известного наследственного заболевания, как СМ, известно более 1000 мутаций. При этом корреляции между генотипом и фенотипом обнаружить не удается: одни и те же мутации вызывают семейную эктопию хрусталика, семейную аневризму аорты, МАСС-синдром, синдромы Шпрингца — Гольдберга и Вейла — Маркезани [123]. Мутации в гене *COL1A1* могут быть причиной более 14 различных заболеваний.

Синтез всех 27 типов коллагена контролируют 42 гена, в 23 из которых описано более 1300 мутаций. Разнообразие мутаций и их фенотипических проявлений серьезно усложняет точную молекулярную диагностику [123]. Многочисленные и очень протяженные по размеру гены коллагенов, особенности структуры и регуляции функции генов, контролирующих синтез белков СТ и гликопротеинов внеклеточного матрикса, при весьма сходных конечных клинических проявлениях их мутаций, создают серьезные трудности для молекулярной диагностики ДСТ.

В настоящее время по характеру наследования ННСТ разделяют на 2 группы: **дифференцированные (наследственные)**

с четко установленной клинической картины, типом наследования, хорошо изученными генными и биохимическими дефектами и **ДСТ** [123].

ННСТ — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных мутациями генов синтеза и распада белков неклеточного матрикса и морфогенеза соединительной ткани. В фундаментальной монографии Т. И. Кадуриной и В. Н. Горбуновой [123] дано описание 250 моногенных ДСТ, обусловленных мутациями в 120 генов коллагенов и внеклеточного матрикса. Почти 70 таких заболеваний обусловлены мутациями в 24 коллагеновых генах и в 4 генах биосинтеза коллагенов. Только в двух коллагеновых генах — *COL1A1* и *COL1A2* — идентифицировано почти 400 мутаций (260 — в гене *COL1A1* и 130 — в гене *COL1A2*). Десятки мутаций найдены и в других коллагеновых генах. Большинство мутаций затрагивают единичные нуклеотиды (точковые мутации), приводят к замене отдельных аминокислот в белке (миссенс-мутации) или к блоку процесса трансляции (нонсенс-мутации). Обычно эти мутации наследуются по аутосомно-доминантному типу. Выраженная клиническая гетерогенность ДСТ в значительной степени определяется характером мутационных изменений. К этой группе относятся СМ, различные формы НО, СЭД, хондродисплазий и артропатий, офтальмопатий, нейропатий, буллезного эпидермолиза, миопатий и тугоухости.

ДСТ — генетически гетерогенные МФЗ, ассоциированные с развитием хронической соматической патологии, проявляющейся смешанными нарушениями с марфаноподобными или элерсоподобными клиническими фенотипами [123]. Для каждого из этих фенотипов характерны свои особенности, близкие или тождественные СМ или СЭД. Поскольку ДСТ имеют прогрессивное, прогрессивное течение с нарастанием тяжести симптомов с возрастом и формированием хронической соматической патологии, ранняя постановка точного диагноза и начало активной профилактики основного соматического заболевания представляются особенно актуальными.

Диагностика ННСТ. При наследственных формах ННСТ и особенно при ДСТ постановка точного диагноза составляет большие проблемы. Связано это прежде всего с тем, что даже на современном, очень высоком уровне молекулярных технологий генетическая диагностика ДСТ остается отдаленной перспективой. Поэтому для обследования детей наиболее доступны клиничко-анамнестические и функциональные методы. Российские рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2012) предлагают выносить ДСТ в качестве сопутствующего диагноза. Официально утверждены 6 диспластических синдромов и фенотипов, а также их диагностические критерии [183].

В последнее время на основе изучения клинических особенностей течения и тяжести ДСТ у детей клинически обоснована система скрининговых диагностических мероприятий, предложен алгоритм дополнительных методов диагностики и медицинского наблюдения, позволяющий в значительной мере уточнить классификацию и повысить качество клинической диагностики ДСТ. Разработанный алгоритм может служить основой для скрининговой диагностики ДСТ у детей 5—18 лет, позволяет выявить значимый набор фенотипических признаков и назначить соответствующее обследование [30].

Для диагностики ДСТ используются различные биохимические, иммунохимические и иммунофлюоресцентные методы. Стандартные лабораторные биохимические тесты, основанные на определении продуктов распада коллагенов и белков внеклеточного матрикса, а также наличия свободных аминокислот, дают лишь ориентировочные результаты, позволяющие заподозрить тот или иной тип ДСТ. Точная диагностика может быть достигнута только путем идентификации мутаций в соответствующих причинных генах (коллагеновых генах или генах белков внеклеточного матрикса).

Как отмечалось выше, для многих генов коллагенов и ряда генов белков внеклеточного матрикса уже найдены многочисленные мутации [123]. Обращает на себя внимание большое разнообразие мутаций и выраженный полиморфизм их фенотипического проявления (наличие разных форм ДСТ при мутациях одного и того же гена), что существенно затрудняет молекулярную диагностику и делает ее малодобной для применения в клинике ДСТ.

Проблема молекулярной диагностики ДСТ усугубляется большими размерами генов СТ (более 500 тыс. пар нуклеотидов), редкостью мажорных (доминирующих по частоте) мутаций. Классические молекулярно-генетические методы, применяемые для поиска новых мутаций (различные варианты ПЦР-анализа), малопригодны для диагностики наследственных вариантов ДСТ и практически бесполезны для диагностики недифференцированных ДСТ.

Примером может служить классический вариант СЭД, обусловленный мутациями в генах *COL5A1* и *COL5A2*. Поиск точковых мутаций в гене *COL5A2* стандартными молекулярно-генетическими методами в случае классического типа СЭД оказался малоинформативным [156]. Значительно более успешной оказалась система ДНК-маркеров, комплементарных высокополиморфным участкам гена *COL5A1*, так называемый «тест на потерю гетерозиготности», широко применяемый в онкологии [117]. Метод особенно информативен у больных с тяжелыми вариантами СЭД [156], однако он позволяет только косвенно судить о наличии мутаций, прежде всего делеций в исследуемом гене, но не идентифицировать саму мутацию.

Вместе с тем современная ситуация с молекулярной диагностикой ДСТ выглядит не так уж безнадежно. Появившиеся в последние годы высокоскоростные методы секвенирования (чтения) ДНК нового поколения (New Generation Sequence) позволяют надеяться, что проблема поиска генов ДСТ и идентификации мутаций уже принципиально решена. Это доказывает успешно завершенная в 2012 г. международная программа «1000 геномов» [272].

Весьма привлекательным для молекулярной диагностики ДСТ, особенно дифференцированных (наследственных) форм, является прямое секвенирование экзонов — фрагментов генов, в которых записана информация о структуре конкретного белка. Суть метода в том, что секвенируется («читается») не весь геном (3,2 млрд нуклеотидов), а только его смысловая (белок-кодирующая) часть всех генов (всего около 8 млн пар нуклеотидов). Это позволяет в оптимальном варианте определить всего за несколько часов мутации сразу во всех генах человека. Метод с успехом применяется для поиска неизвестных генов редких наследственных заболеваний [385]. Его серьезным преимуществом в отличие от метода полногеномного скрининга (см. ниже) является возможность точной идентификации любых типов мутаций у каждого больного в отдельности. Последнее обстоятельство с учетом выраженного клинического полиморфизма ДСТ представляется особенно важным. К сожалению, стоимость такого анализа все еще весьма велика и ориентировочно составляет около 1000 долларов. Отрадно отметить, что подобный анализ уже стал доступным и в нашей стране. Проблема, однако, остается в том, как сделать технологию экзомного секвенирования массовой, т. е. доступной для широкого круга педиатров.

Поиск генов, ассоциированных с ДСТ. Несомненный интерес представляет поиск экзогенных и наследственных факторов, predisposing к развитию ДСТ. Учитывая мультифакторную природу ДСТ и большой вклад неблагоприятных внешних факторов в их развитие, в наших исследованиях на большом клиническом материале был проведен молекулярно-генетический анализ корреляции заболевания с частотой функционально неблагоприятных аллельных вариантов генов системы детоксикации и генов, ответственных за процессы моделирования и ремоделирования костной ткани [30, 72]. С этой целью исследовали частоты аллелей и генотипов генов 2-й фазы системы детоксикации (*GST M1*, *GST T1*, *NAT2*), двух генов ремоделирования костной ткани (*VDR* и *COL1A1*) и гена — ингибитора активатора плазминогена типа I (*PAI1*) в разных группах больных с ДСТ и у здоровых детей (метод «сравнения пар»). Результаты подробно изложены выше и за небольшим исключением (ген *GST T1*) свидетельствуют об отсутствии четкой ассоциации ДСТ с изученными генами.

Ферменты системы детоксикации играют решающую роль в нейтрализации и выведении из организма ксенобиотиков и являются важным естественным барьером для защиты организма от действия разнообразных внешних факторов. Вследствие естественного ГП первичной нуклеотидной структуры ДНК каждый из исследованных генов может находиться в активном или функционально ослабленном варианте — «нулевом» (гены *GST M1*, *GST T1*) или «медленном» (ген *NAT2*). Функционально ослабленные варианты генов детоксикации особенно характерны для генома лиц, предрасположенных к различным МФЗ, таким как бронхиальная астма, онкологические заболевания, привычная невынашиваемость беременности, гестоз и многие другие [72].

Гены *COL1A1* и *VDR* контролируют сложные процессы ремоделирования кости и костеобразования, которые на 75—85 % находятся под генетическим контролем. Функционально ослабленные аллельные варианты этих генов, как установлено во многих исследованиях, ассоциированы со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), результатом которой может стать развитие О. Тестирование аллельных вариантов этих генов открывает широкие возможности для профилактики О, так как позволяет эффективно выявлять лиц с высоким риском заболевания задолго до начала снижения МПКТ. Выявление гетеро- и тем более гомозигот по патологическим функционально ослабленным аллелям этих генов, у которых вероятность О в 10—15 раз выше, чем в популяции, позволяет своевременно начать лечебные и профилактические мероприятия по его предотвращению. Именно у таких лиц профилактику О надо начинать максимально рано и проводить особенно интенсивно [37].

В результате проведенных исследований было установлено, что МПКТ у детей с ДСТ ниже средневозрастных показателей как в поясничном отделе позвоночника, так и во всем скелете. Однако аллельные варианты полиморфизма генов коллагена I типа *COL1A1* (rs 1800012) и рецептора к витамину D *VDR* (rs 731236) не оказывают заметного влияния на снижение МПКТ у детей с ДСТ. С патогенезом ДСТ также не были ассоциированы такие гены системы детоксикации ксенобиотиков, как *GST M1* («нулевой» генотип) и *NAT2* («медленный» генотип). Вместе с тем нулевой генотип по гену детоксикации *GST T1*, как нами установлено, обнаруживает достоверную корреляцию с ДСТ. Известно, что высокая частота «нулевого» аллеля этого гена зарегистрирована у детей с бронхиальной астмой и другими atopическими заболеваниями. Уместно также отметить важную роль данного фермента в утилизации продуктов свободнорадикального окисления, в защите от оксидативного стресса, его участие в регуляции обмена эйкозаноидов (гормонов-медиаторов, простагландинов), тромбоксанов, метаболитов арахидоновой кислоты.

Таким образом, за исключением гена *GST T1*, другие исследованные гены не обнаружили четких ассоциаций с ДСТ у детей. Проблема генетики недифференцированных форм ДСТ требует дальнейшего изучения. В последнее время благодаря решающим успехам молекулярно-генетических технологий появилась реальная возможность для масштабных исследований данной проблемы.

Стратегия поиска генов — кандидатов ДСТ. Как уже отмечалось, для поиска причинных генов ДСТ и их мутаций наиболее перспективным на сегодняшний день представляется метод экзомного секвенирования, позволяющий одновременно сканировать на наличие мутаций белок-кодирующие последовательности ДНК (экзома) всех генов. Метод представляется особенно перспективным для поиска мутаций в генах наследственных (дифференцированных) форм нарушений соединительной ткани, однако может оказаться полезным и для поиска генов (мутаций) при ДСТ. Более универсальной для идентификации причинных (кандидатных) генов, т. е. генов, ассоциированных с МФЗ, является технология полногеномного анализа ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS).

Метод явился настоящим прорывом в генетических исследованиях МФЗ. Он основан на использовании программы «Гаплоидный геном» (HapMap) в сочетании с техникой биочипов высокого разрешения. В результате выполнения международного проекта HapMap (International HapMap Consortium, 2003), последовавшего сразу по завершении секвенирования генома человека, для него были созданы карты гаплотипов — устойчивых сочетаний маркерных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в пределах однонитевой (гаплоидной) последовательности ДНК [342]. Другим важным техническим достижением стали ДНК-биочипы высокой плотности, позволяющие генотипировать сотни тысяч SNP-сайтов в одном образце ДНК. В итоге весь геном человека оказался насыщенным огромным числом полиморфных ДНК-маркеров, на основании которых можно определить набор и расположение в геноме генов, ассоциированных с соответствующим МФЗ. Задача поиска генов-кандидатов состоит в необходимости определить, с каким набором SNP-маркеров сцеплено то или иное МФЗ. Для ответа на этот вопрос сравнивают частоты аллельных вариантов гомологичных SNP-сайтов у больных соответствующим МФЗ с таковыми в контрольной группе здоровых. Полногеномный скрининг ассоциаций проводится на больших когортах больных и здоровых индивидуумов (более 1500—2000 человек в каждой группе). Такие большие группы необходимы для получения высокодостоверных результатов при сравнении частот гомологичных аллелей между этими группами. Всего в настоящее время методом GWAS проведено сканирование ассоциаций свыше

300 различных МФЗ. Результаты этих исследований суммированы на сайте Национального института здоровья (США) — <http://www.genome.gov/GWastudies/index.cfm?#1>. Данные включают результаты GWAS, полученные с достоверностью не ниже $p < 10^{-5}$ и содержащие не менее 100 000 SNP. Они регулярно обновляются после публикации очередных результатов [320]. Начиная с 2007 г., когда появилась первая фундаментальная работа по поиску генов — кандидатов МФЗ с помощью метода GWAS, на эту тему опубликовано свыше 350 сообщений, в которых зарегистрировано сцепление с 1640 SNP, ассоциированных с 89 МФЗ [320, 335]. Полногеномный анализ МФЗ стал очень популярным и в настоящее время является основным для поиска генов — кандидатов МФЗ. К сожалению, вследствие отсутствия репрезентативных ДНК — банков МФЗ и высокой стоимости метода эта революционная технология мало доступна в России и возможна только через совместные проекты с западными научными центрами.

Другим, не менее серьезным препятствием на пути использования данного метода для исследования ДСТ является необходимость репрезентативной (не менее 500 человек) выборки клинически однородной группы пациентов с определенным типом ДСТ. Учитывая сложности отбора и «расплывчатость» клинического диагноза, особенно при недифференцированных типах ДСТ, формирование таких групп представляет значительные трудности. Вместе с тем, формирование таких групп на основании разработанного алгоритма клинической классификации [30], скорее всего, вполне достижимо и их исследование методом полногеномного скрининга ассоциаций может дать интересные результаты в отношении идентификации причинных генов ДСТ.

Уместно отметить, что недавно путем сканирования ДНК 60 000 пациентов с диагнозами шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, аутизма, синдрома дефицита внимания были обнаружены 4 гена, общие для этих четырех заболеваний, важные для понимания их патогенеза и поиска новых путей фармакотерапии [335]. Нет сомнения в том, что общегеномный анализ ассоциаций, примененный в отношении нескольких тысяч больных с ДСТ с максимально сходным клиническим фенотипом, позволит более точно установить гены, общие для многих вариантов ДСТ.

Эпигенетика ДСТ. Анализ обобщенных результатов GWAS многих МФЗ свидетельствует о том, что классический GWAS даже при использовании больших выборок и чипов с очень высокой плотностью маркерных SNP недостаточен для идентификации всех факторов, определяющих развитие МФЗ. Основные причины такого несоответствия, по всей вероятности, кроются в отсутствии данных о функциях генов, участвующих в развитии МФЗ, факторов регуляции их экспрессии и метаболических путях, работа которых наруша-

ется при мутациях причинных генов [39]. Геном — только программа развития. Его реализация требует наличия строго упорядоченных регуляторных взаимоотношений между генами и их продуктами (РНК, белки), формирующих протеом организма (набор специфических белков) и метаболомом (основные метаболические пути и их регуляция на разных уровнях организации) [138].

Известна большая роль факторов внешней среды в развитии ДСТ, которые могут существенно влиять на тяжесть основного заболевания и провоцировать серьезные осложнения других органов [30, 112, 266]. Особый интерес в этой связи представляет исследование особенностей функции генов, продукты которых вовлечены в патогенез ДСТ, анализ их межгенных взаимодействий, а также эпигенетических факторов. Последние, как известно, включают метилирование ДНК, модификации гистоновых белков и особые регуляторные микро-РНК, которые, наряду с факторами транскрипции, являются основными составляющими сложной системы координированной регуляции функции генома в норме и патологии [140]. В настоящее время разработаны специальные молекулярные технологии, позволяющие изучать функциональное состояние гена путем анализа продуктов его экспрессии и изучения процессов его метилирования, т. е. выключения. Благодаря такому подходу возможными для анализа стали персонализированные эпигенетические профили разных тканей и на разных стадиях онтогенеза человека [315].

Таким образом, идентификация причинных генов ДСТ, анализ их экспрессии, выяснение вовлеченных в заболевание метаболических путей, ген-генных (эпистатических) взаимодействий в формировании патологического фенотипа, а также эпигенетической регуляции генома с учетом действия факторов внешней среды — магистральные направления, по которым будут развиваться исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов ДСТ.

Итоги. Расшифровка генома человека, новые молекулярно-генетические технологии способствуют быстрому внедрению генетики в практическую медицину, возникновению новых научных направлений, основанных на уникальности генома каждого человека и возможности его детального анализа, включая ДНК-секвенирование, на любой стадии онтогенеза, даже еще до рождения. Особенно быстро прогрессирует новое научное направление — ПППМ, цель которой — активная профилактика МФЗ [34, 37, 38, 72]. Благодаря научно-технической революции в генетике достигнуты серьезные успехи в области диагностики, профилактики и лечения многих моногенных заболеваний. Широким фронтом ведется наступление и на мультифакторную патологию, в том числе на заболевания, связанные с ДСТ. Действительно, для многих ДСТ с четко очерченным клиническим

фенотипом уже установлены не только причинные гены, но и идентифицированы сотни мутаций, лежащих в основе первичного патологического эффекта [123], предложены новые перспективные методы молекулярной диагностики (например, тест на потерю гетерозиготности) [156]. С учетом впечатляющих успехов секвенирования генома наиболее перспективным на сегодняшний день представляется метод прямого секвенирования экзонов (белок-кодирующих фрагментов причинных генов), позволяющий улавливать любые мутации ДНК [72]. Для поиска генов — кандидатов недифференцированных ДСТ без четкого фенотипа и типа наследования — наиболее адекватным представляется метод GWAS [320, 335]. Сложность его использования для ДСТ заключается в отсутствии четких фенотипических критериев при отборе больших групп больных с однотипной ДСТ. Предложенные в последнее время критерии классификации и отбора ДСТ [30] могут в известной мере помочь решению этой сложной задачи. Весьма перспективными, как показывают первые опыты, могут стать и исследования по поиску генов-модификаторов, влияющих на частоту и тяжесть ДСТ. Безусловного внимания заслуживают исследования эпигенетических факторов ДСТ, включающих межгенные взаимодействия, эпигенетическую регуляцию функции генома (метилирование ДНК, микро-РНК), а также провоцирующих неблагоприятных внешних факторов.

Таким образом, как и в случае с другими МФЗ, основная информация о молекулярных основах патогенеза ДСТ будет получена при исследовании данной патологии с позиции системной генетики, включающей не только идентификацию, но и исчерпывающий анализ структуры причинных генов, и их функции на разных уровнях реализации генетической информации.

Заключение

Проблеме ДСТ в последние десятилетия посвящено много работ, выполненных генетиками и клиницистами различных специальностей, в том числе и педиатрами. Актуальность проблемы связана прежде всего:

1) с высокой частотой обращения к врачу детей с нарушениями со стороны функций различных органов и систем на фоне внешних и внутренних (висцеральных) фенотипических признаков ДСТ;

2) с неблагоприятным влиянием ДСТ на течение сопутствующих вторичных хронических заболеваний.

СТ — уникальный субстрат, который в силу своей вездесущности и полифункциональности интегрирует все процессы в организме как в норме, так и при ДСТ, одновременно являясь объектом регуляции на органно-тканевом и нейроэндокринном уровнях. Имея общие генетические корни (мезенхиму), клетки рыхлой СТ, сосудов, крови, их продукты обеспечивают регуляцию роста, пролиферации, ангиогенеза, метаболизма, механизмов гемостаза, воспаления, индукцию и контроль иммунного ответа.

СТ — единая система, функционирующая как целое, несмотря на органные особенности, т. е. **ДСТ всегда системное состояние** с разной степенью выраженности. Тот факт, что даже при моногенных ННСТ (синдромах Марфана, Элерса — Данло и др.) повышена частота иммунопатологических расстройств, тромбо-, геморрагических осложнений, нарушений функций различных органов, подтверждают это положение. Что касается недифференцированных вариантов ДСТ, являющихся мультифакторными, то при них описаны функциональные расстройства со стороны практически всех органов, на фоне которых формируются вторичные хронические заболевания различных органов и систем, протекающие, как правило, тяжелее, чем у детей без ДСТ. Надеемся, что изложенное выше убедительно доказывает это.

Моногенные дифференцированные варианты ДСТ, составляющие незначительную часть больных, классификация и алгоритм диагностики которых довольно подробно изложены в работах Т. И. Кадуриной и В. Н. Горбуновой [123], Э. В. Земцовского [111, 112] и российских рекомендациях [182, 183], фактически не являются предметом дискуссии. Проблему для клиницистов представляют полигенно- и мультифакторные формы ДСТ. Прежде всего, нет однозначного понимания самого термина ДСТ и единой схемы их диагностики. Что касается терминологии, то мы разделяем точку зрения [123, 183] о том, что ДСТ — не синдром и не нозологическая форма заболевания, а патологическое состояние, на фоне которого проявля-

ются функциональные расстройства многих органов и систем, имеющие в основе патологию СТ мультифакторной природы и влияющие на прогрессивное течение вторичных, хронических (инфекционно-воспалительных и иммунопатологических) заболеваний различных органов.

Безусловно, необходима согласованная оценка наличия и определения степени тяжести ДСТ. Нами разработаны и описаны принципы скрининговой и дальнейшей уточняющей диагностики ДСТ (подразд. 2.2–2.9) [30].

Мы осознаем, что необходимо проведение масштабных клинических исследований с целью выявления корреляционных связей между внешними, внутренними фенотипическими признаками ДСТ и функциональными нарушениями со стороны всех органов и систем, в том числе иммунной и гемостаза. Это могло бы послужить основой для построения классификации ДСТ с учетом состояния всех функций, осуществляемых соединительной тканью, а также позволило бы прогнозировать нарушения со стороны внутренних органов, ориентируясь на внешние фенотипические признаки.

На сегодняшний день не до конца ясно: каково патогенетическое значение ДСТ в развитии ассоциированных с ней хронических заболеваний (аутоиммунных и аллергических, ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, рецидивирующих обструктивных заболеваний легких, нефропатий, сахарного диабета, остеопений и др.), злокачественных новообразований? На этот вопрос могут дать ответ совместные исследования педиатров и клиницистов, работающих со взрослыми пациентами. Какие внешние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани непосредственно влияют на качество жизни, а какие являются лишь свидетелями нарушений морфогенеза? Для ответа на этот непростой вопрос требуются обобщающие работы, выполненные по единой методике в разных коллективах.

Целесообразно обсудить обязательность регистрации основных внешних признаков ДСТ при первичном осмотре педиатром детей школьного возраста, обучать этому студентов вузов и при наличии данных признаков следовать алгоритму обследования внутренних органов у детей с ДСТ (например, предлагаемому нами). Мы убеждены, что это необходимо, ибо ДСТ — фактор риска затяжного, прогрессивного течения сопутствующего заболевания, сама ДСТ — аномалия конституции.

При первичной диагностике хронического заболевания у клинициста всегда встает вопрос, как его лечить: по принципу *down — up* (от более «легких» схем медикаментозной терапии, с постепенным «утяжелением» по мере прогрессирования болезни) или *up — down* (с ис-

пользованием наиболее активных схем медикаментозной терапии, но обладающих, к сожалению, и большими побочными эффектами). Например, при базисной терапии БА начинать с кромонов или ингаляционных стероидов? Аналогичны и вопросы при лечении артериальной гипертензии. Конечно, среди аргументов в пользу разных вариантов терапии должно рассматривать наличие, тяжесть ДСТ при обязательном учете характера полиорганных нарушений у ребенка. Безусловно, необходимо и лечение самой ДСТ.

Нет сомнения, что наступивший XXI век — век генетики. Символично, что его начало совпало с расшифровкой генома человека. Одним из главных итогов этого великого события было появление и быстрое развитие молекулярной медицины. Разработаны точные и эффективные методы диагностики наследственных болезней, в том числе и до рождения (пренатальная диагностика), предложены молекулярные подходы к абсолютно точной идентификации личности (геномная дактилоскопия), быстро набирают силы такие многообещающие направления, как генная и клеточная терапия, предиктивная (предсказательная) медицина.

Индивидуальный характер и профилактическая направленность — две характерные особенности предиктивной медицины, концептуальную основу которой составляет впервые предложенная в 1997 г. в Санкт-Петербурге идея создания «генетического паспорта» — индивидуальной базы ДНК-данных, содержащей информацию об уникальных особенностях генома каждого человека, в том числе и предрасположенность к ряду мультифакторных заболеваний (МФЗ). К интерпретации результатов генетического тестирования наследственной предрасположенности к МФЗ следует относиться очень осторожно. Генетическое тестирование дает лишь ориентировочные результаты. Учитывая сложность патогенеза МФЗ, неопределенность первичного звена патологического процесса, более объективная информация может быть получена при тестировании генов, контролируемых лишь какой-то один метаболический процесс, т. е. относящихся к одной генной сети. Пока все существующие генетические тесты МФЗ не имеют доказательной базы, однако оценить пригодность уже существующих генетических тестов для пациентов и врачей можно только в условиях клинических испытаний, что является важной задачей современной медицины.

С точки зрения теории систем и системного анализа, перспективной задачей научных работников (генетиков, биохимиков, патофизиологов совместно с клиницистами) может быть изучение генных сетей, регулирующих метаболические процессы в СТ различных органов. Однако на фоне сложных, недостаточно изученных генетических аспектов ДСТ выявление отдельных неблагоприятных аллельных

вариантов генов на данный момент не определяет терапевтическую тактику и не решает проблемы предсказательной медицины. Речь не идет об отдельных генах или их вариациях (аллелях), но, скорее, об устойчивых сочетаниях генов, генных сетях, общих для разных типов ДСТ, тестирование которых еще в досимптоматический период с большой вероятностью будет указывать на возможность заболевания. Если такие конstellации генов — кандидатов ДСТ — будут выявлены, их тестирование, безусловно, будет иметь прогностическое, а следовательно, медицинское значение.

Первый вариант общей теории систем в 50—60-х гг. прошлого века был выдвинут австрийским биологом Людвигом фон Берталанфи (L. Bertalanffy). Его основная идея состоит в признании изоморфизма законов, управляющих функционированием системных объектов. Изоморфизм (греч. *isos* — равный, одинаковый, подобный; греч. *morphe* — вид, форма) — свойство одинаковости, т. е. наличия общих закономерностей при взаимодействии большого, но не бесконечного числа физических, биологических и социальных объектов. Л. Берталанфи также ввел понятие и исследовал «открытые системы» — системы, постоянно обменивающиеся веществом и энергией с внешней средой. Человек, как и все живое, является открытой системой. Теория систем и системный анализ наиболее полезны оказались в военном деле, технике (инженерии и др.), менеджменте, а в медицине практически использованы в теории функциональных систем Петра Кузьмича Анохина. Однако сложная система, какой является организм человека, — сложно предсказуема и правильнее — непредсказуема. Одним из принципов теории систем является «принцип цели», подразумевающий, что цель достижима и измерима. Однако все живое имеет свое начало и конец, и, вспоминая яркое название фильма Кшиштофа Занусси «Жизнь как смертельная болезнь, передающаяся половым путем», мы должны признать:

*Приход наш и уход загадочны, их цели
Все мудрецы земли осмыслить не сумели.
Где круга этого начало, где конец,
Откуда мы пришли, куда уйдем отселе.*
(Омар Хайям, перевод О. Румера)

Ответ на поставленные О. Хайямом вопросы дает лишь религия (вера), а значит, эти вопросы не подлежат научному анализу (анализу человеком).

«Поддержание постоянства внутренней среды (гомеостаз) — условие свободной жизни» (Клод Бернар). Гомеостаз организма поддерживается на разных уровнях: геномном, клеточном, органном,

функциональных систем, организменном, надорганизменном (популяция — семья, государство; Бог, а для атеистов — «ноосфера», «нравственный закон», «единое информационное поле Вселенной»). Изоморфизм законов, управляющих на всех этих разных уровнях гомеостаза, на наш взгляд, малореальная и ничем не подтвержденная гипотеза.

Отдельный аспект медицины сформулирован одним из нас в актовой речи «Детство, начиная с внутриутробного, — фундамент формирования здоровья и хронических заболеваний человека», прочитанной в день 211-й годовщины Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в 2009 г. [255]. Очевидность указанного положения не вызывает сомнений, и даже в теории систем есть «принцип историзма». Выше уже говорилось о связи остеопороза взрослых с состоянием костной ткани у подростков. Установлена тесная связь между нарушениями СТ, выявленными при катамнестическом обследовании детей в возрасте 8—11 лет, и тяжестью течения болезни в неонатальном периоде. У 97,5 % детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию, имелись фенотипические признаки дисплазии СТ. На основании оценки степени тяжести недифференцированной ДСТ по методу Т. Милковской-Димитровой в модификации Л. Н. Абакумовой [1, 122] у 69,7 % была диагностирована умеренная или выраженная степень тяжести. При этом у детей, рожденных на сроке гестации 30—31 нед., она составляла 85,7 %, а у перенесших неонатальный сепсис — 90 %. Выявлена тесная корреляция между степенью тяжести ДСТ и частотой хронических заболеваний после окончания периода новорожденности детей [153—155]. Поэтому дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), недоношенные, имеющие пороки развития внутренних органов, перенесшие различные формы тяжелой неонатальной патологии, требуют, по нашему мнению, особого внимания со стороны различных специалистов на предмет выявления в последующем фенотипических признаков ДСТ и функциональных нарушений различных органов.

Совершенствование техники и тактики медицинской помощи новорожденным во второй половине XX в. привело не только к резкому снижению неонатальной смертности во всех странах мира, но и к появлению «новых болезней» новорожденных, не встречавшихся ранее: бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита. Ретинопатия недоношенных приводит к формированию слепоты, бронхолегочная дисплазия — к появлению хронической обструктивной болезни легких. Современные тактики ведения новорожденных и активного их лечения резко снижают вероятность таких исходов. Однако при этом требуется и гормональная терапия (при бронхолегочной дисплазии ингаляционные кортико-

стероиды в течение практически года и более). Как тут не вспомнить положение Станислава Яковлевича Долецкого о том, что фиброзные и склеротические процессы в перинатальный период и период раннего детства приводят к приобретенным порокам развития.

Конечно же, изложенное выше лишь попытка обобщения современного этапа изучения ДСТ у детей и необходимы дальнейшие усилия генетиков, биохимиков, патофизиологов совместно с клиницистами для совершенствования помощи таким больным.

Литература

1. Аббакумова Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. — СПб. : СПбГПМА, 2006. — 43 с.

2. Акимова М. А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани: клиника, диагностика, лечение : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2009. — 23 с.

3. Алексеева Л. И., Чигасова Н. В., Беневоленская Л. И. [и др]. Комбинированный препарат «Артра» при лечении остеоартроза // Терапевтический архив, 2005. — Т. 77. — № 11. — С. 69—75.

4. Алексеева Л. И., Чигасова Н. В., Мендель О. И. [и др]. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе // Российский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. — № 24. — С. 1637—1640.

5. Алексеева Л. И., Архангельская Г. С., Давыдова А. Ф. [и др]. Отдаленные результаты применения препарата Структум // Украинский ревматологический журнал. — 2006. — Т. 23. — № 1. — С. 73—77.

6. Апенгенко Ю. С., Иванова И. И., Гнусаев С. Ф. Проявления соединительнотканной дисплазии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Педиатрия. — 2006. — Т. 85. — № 6. — С. 33—36.

7. Апенгенко Ю. С., Гнусаев С. Ф., Устинова О. К. [и др]. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 42—45.

8. Арзуманова Т. И., Арсентьев В. Г., Гонгар Н. В. [и др]. Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей / под ред. Н. П. Шабалова. — М. : Медпресс-Информ, 2011. — 736 с.

9. Арсентьев В. Г. Функциональная активность тромбоцитов при вегетативных дисфункциях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 20 с.

10. Арсентьев В. Г., Зыбина Н. Н., Шабалов Н. П. [и др]. Параметры гемостаза у детей при нейроциркуляторной дисфункции // Педиатрия. — 1998. — Т. 77. — № 6. — С. 55—58.

11. Арсентьев В. Г., Калядин С. Б., Сухоруков В. Н. Состояние шейного отдела позвоночника и кровотока по магистральным артериям шеи у детей с дисплазией соединительной ткани // Опыт лечения больных в многопрофильной больнице. — СПб., 2007. — С. 182—184.

12. Арсентьев В. Г., Булыгина О. А., Гонгар Н. В. [и др]. // Справочник педиатра / под ред. Н. П. Шабалова. — 3-е изд.. — СПб. : Питер, 2014. — 736 с.

13. Арсентьев В. Г., Гонгар Н. В., Иванова Н. А. [и др]. Комплекс лечебно-диагностических мероприятий и его эффективность у детей

в условиях санаториев Министерства обороны РФ : методические рекомендации / под ред. Н. П. Шабалова. — М. : ГВМУ, 2008. — 54 с.

14. *Арсентьев В. Г., Калядин С. Б., Шабалов Н. П.* Состояние опорно-двигательного аппарата и полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей // Диагностика, профилактика и коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. — М. : Изда-во НЦЗД РАМН, 2008. — С. 9—11.

15. *Арсентьев В. Г., Арзуманова Т. И., Асеев М. В.* [и др]. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. — 2009. — Т. 88. — № 1. — С. 135—138.

16. *Арсентьев В. Г., Пшенижная К. И., Суворова А. В., Шабалов Н. П.* Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 88. — № 4. — С. 134—140.

17. *Арсентьев В. Г., Асеев М. В., Баранов В. С.* [и др]. Дисплазия соединительной ткани — конституциональная основа полиорганных нарушений у детей // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб. : ПРЕ100, 2010. — С. 335—341.

18. *Арсентьев В. Г., Асеев М. В., Баранов В. С.* [и др]. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани // Педиатрия. — 2010. — Т. 89. — № 5. — С. 73—77.

19. *Арсентьев В. Г.* Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани // Педиатрия / Под ред. Н. П. Шабалова. — 5-е изд., испр. и доп. — СПб. : СпецЛит, 2010. — С. 615—642.

20. *Арсентьев В. Г.* Синдром Марфана. Синдром Элерса — Данло // Педиатрия / под ред. Н. П. Шабалова. — 5-е изд., испр. и доп. — СПб. : СпецЛит, 2010. — С. 794—797.

21. *Арсентьев В. Г., Середя Ю. В., Тихонов В. В.* [и др]. Дисплазии соединительной ткани — конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков // Педиатрия. — 2011. — Т. 90. — № 5. — С. 54—57.

22. *Арсентьев В. Г., Шабалов Н. П.* Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — Т. 6. — № 5. — С. 59—65.

23. *Арсентьев В. Г.* Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения // Детская медицина Северо-Запада. — 2011. — Т. 2. — № 2. — С. 43—52.

24. Арсентьев В. Г. Изменения со стороны шейного отдела позвоночника и сосудов шеи у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. — 2011. — Т. 90. — № 6. — С. 167–168.

25. Арсентьев В. Г., Староверов Ю. И., Шабалов Н. П. Особенности экоструктуры сердца и почек при дисплазии соединительной ткани у детей // Нефрология. — 2011. — Т. 15. — № 4. — С. 99.

26. Арсентьев В. Г., Шабалов Н. П., Баранов В. С. Соматические проявления дисплазии соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. — Вып. 2 / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб. : ПРЕ100, 2011. — С. 18–26.

27. Арсентьев В. Г., Можейко А. Г., Староверов Ю. И., Шабалов Н. П. Результаты гастроэнтерологического обследования детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 1. — С. 149.

28. Арсентьев В. Г. Особенности экоструктуры почек у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 4. — С. 160.

29. Арсентьев В. Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2012. — 40 с.

30. Арсентьев В. Г., Асеев М. В., Баранов В. С., Шабалов Н. П. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 27–30.

31. Артамонова В. А., Кантемирова М. Г., Ибрагимова Г. Ф. [и др]. Влияние некоторых иммуногенетических и врожденных особенностей организма на течение и исход реактивных артритов после носоглоточной инфекции у детей // Педиатрия. — 1999. — Т. 78. — № 4. — С. 22–24.

32. Асеев М. В., Баранов В. С., Айламазян Э. К. [и др]. Оценка встречаемости аллельных вариантов гена рецептора кальцитонина у женщин со сниженной МПК при гипоэстрогемии // Остеопороз и остеопатии. — 2007. — Т. 10. — № 3. — С. 2–3.

33. Баранов А. А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 3. — С. 9–14.

34. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). — СПб. : Интермедика, 2000. — 271 с.

35. Баранов В. С., Киселев Л. Л. Геномика человека и молекулярная медицина // Геномика — медицине / под ред. В. И. Иванова, Л. Л. Киселева. — М. : Академкнига, 2005. — С. 3–13.

36. Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты. — СПб.: Н-Л, 2007. — 640 с.

37. Баранов В. С., Иващенко Т. Э., Глотов А. С. [и др]. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации / под ред. В. С. Баранова, Э. К. Айламазяна. — СПб.: НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 2009. — С. 45 — 48.

38. Баранов В. С. Геномика на пути к предиктивной медицине // Acta naturae. — 2009. — № 3. — С. 77—87.

39. Баранов В. С., Баранова Е. В. Геном человека, эпигенетика и персонифицированная медицина // Биосфера. — 2012. — Т. 4. — № 1. — С. 76—85.

40. Баранов В. С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 19—26.

41. Баранова А. П., Скобеева В. А., Скоблов М. Ю. Геном человека // Наследственные болезни. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 17—33.

42. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.

43. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — С. 15—44.

44. Баркаган З. С., Белых В. И., Моисеева Н. В. Невритическая кровоточивость и нераскрытые механизмы регуляции системы гемостаза // Терапевтический архив. — 2001. — Т. 73. — № 5. — С. 45—48.

45. Баркаган З. С., Суханова Г. А. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2004. — Т. 5. — № 1. — С. 14—16.

46. Баркаган З. С. Нарушения тромбоцитарного гемостаза при диспластических синдромах: В 3 т. // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. — 3-е изд. — М.: Ньюдиамед, 2005. — Т. 3. — С. 43—45.

47. Басаргина Е. Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7. — № 1. — С. 129—133.

48. Батурова Е. А. Ультразвуковая доплеровская диагностика венозной дисгемии у детей школьного возраста с диагнозом вегетососудистой дистонии в условиях поликлиники // Российский педиатрический журнал. — 2000. — № 1. — С. 26—29.

49. Беленький А. Г. Синдром гипермобильности суставов: номенклатура, клинические проявления и лечение // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3. — № 9. — С. 421—424.

50. Бельский А. Г., Галушко Е. А. Распространенность гипермобильности суставов среди взрослого населения Москвы // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 74. — № 5. — С. 15–19.

51. Бельский А. Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинко-инструментальная характеристика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 42 с.

52. Белоконов Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей : В 2 т. — М. : Медицина, 1987. — Т. 1. — С. 303–338.

53. Беляева Л. М., Хрусталева Е. К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. — Минск : Вышэйшая школа, 1999. — С. 12–42.

54. Беневоленская Л. И., Михайлов Е. Е., Торопцова Н. В. Проблема остеопороза в современном мире // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. — № 24. — С. 1582–1585.

55. Блинникова О. Е., Бездая И. Н., Мутовин Г. Р. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии синдрома «вялый ребенок» // Педиатрия. — 2001. — Т. 80. — № 1. — С. 38–43.

56. Блинникова О. Е., Румянцева В. А. Гипермобильность суставов в детском возрасте // Педиатрия. — 2001. — Т. 80. — № 1. — С. 68–77.

57. Богомолец А. А. Избранные труды. — Киев : Изд-во АН УССР, 1957. — Т. 2. — С. 223–331.

58. Буланкина Е. В., Чемоданов В. В., Горнаков И. С. Висцеральные нарушения у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани : Материалы I Всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М. : Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, 2002. — С. 92.

59. Буланкина Е. В., Степанова А. С., Чемоданов В. В., Горнаков И. С. Показатели оксипролина у детей с пролапсом митрального клапана // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — Прил. 1. — С. 496.

60. Васильева Т. Г., Антоненко Ф. Ф. Патогенетические аспекты остеопении при ювенильных артритах // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 6. — С. 123–128.

61. Васильева Т. Г., Козеткова Е. А., Антоненко Ф. Ф. Ассоциация гена коллагена и рецептора витамина D с остеопеническим синдромом при ювенильных артритах у детей // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 5. — С. 41–44.

62. Васильева Т. Г., Максимова О. Г. Распространенность остеопенического синдрома у детей Приморского края // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 6. — С. 146–149.

63. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Недоступ А. В. [и др]. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана // Кардиология. — 1995. — Т. 35. — № 2. — С. 55–58.

64. Викторова И. А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1993. — 22 с.

65. Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Омск, 2004. — 42 с.

66. Вопросы генетической рефлексологии и педологии младенчества / под ред. Н. М. Щелованова. — М.; Л. : Медгиз, 1929. — 97 с.

67. Воротников А. А., Ягода А. В., Санеева Г. А., Гладких Н. Н. Комплексная оценка ортопедического статуса как необходимый компонент диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Травматология и ортопедия России. — 2007. — Т. 44. — № 2. — С. 43–47.

68. Гавалов С. М., Зеленская В. В., Тимофеева Е. П., Праворотов Г. В. Особенности течения заболеваний у детей и недифференцированными (малыми) формами дисплазий соединительной ткани : методическое пособие для врачей-педиатров. — Новосибирск : Новосибирский медицинский институт, 1998. — 43 с.

69. Гавалов С. М., Зеленская В. В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. — 1999. — Т. 78. — № 1. — С. 49–52.

70. Гаврилова В. А., Резников Ю. П., Ларенышева Р. Д., Домницкая Т. М. Циркулирующие антикардиальные антитела при заболеваниях мочевой системы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Педиатрия. — 2002. — Т. 81. — № 2. — С. 10–12.

71. Галактионова М. Ю. Особенности и закономерности формирования нарушений ритма и проводимости сердца у детей (клинико-социальные проблемы) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Красноярск, 2007. — 42 с.

72. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. — СПб. : Н-Л., 2009. — 528 с.

73. Генова О. А. Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2011. — 24 с.

74. Герасимова Т. С., Калмыкова А. С. Нарушение сердечного ритма у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — Прил. 1. — С. 105.

75. Гинтер Е. К. Моногенное наследование признаков у человека // Наследственные болезни. Национальное руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 126–146.

76. Гладких Н. Н., Ягода А. В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // Клиническая медицина. — 2004. — Т. 82. — № 7. — С. 30–33.

77. Гладкова А. Б. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2008. — 21 с.

78. Гнусаев С. Ф., Апенгенко Ю. С., Розов Д. Н. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков : пособие для врачей. — М. : Тверская государственная медицинская академия, 2004. — 24 с.

79. Гнусаев С. Ф., Белозеров Ю. М., Виноградов А. Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — Т. 51. — № 4. — С. 20–25.

80. Гнусаев С.Ф. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 13–18.

81. Голованова Н. Ю. Остеопороз у детей // Педиатрия : национальное руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — С. 279–297.

82. Голованова Н. Ю. Остеопороз? У ребенка? Что делать педиатру? // Лекции для практикующих врачей. — М. : ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2012. — С. 20–28.

83. Головской Б. В., Усольцева Л. В., Ховаева Я. Б., Иванова Н. В. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста // Клиническая медицина. — 2002. — Т. 80. — № 12. — С. 39–41.

84. Горбунова В. Н., Кадурина Т. И., Белоног О. Л. [и др]. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся марфаноидным фенотипом // Детская хирургия. — 2011. — Т. 16. — № 2. — С. 48–50.

85. Горбунова В. Н., Кадурина Т. И., Белоног О. Л. [и др]. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся остеохондродисплазиями, дизостозами, синостозами

и гиперостозами // Детская хирургия. — 2011. — Т. 16. — № 3. — С. 40—44.

86. Горбунова В. Н., Кадурина Т. И., Белоног О. Л. [и др]. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся повышенной ломкостью костей, нарушением их минеральной плотности, остеозом // Детская хирургия. — 2011. — Т. 16. — № 4. — С. 45—47.

87. Горбунова В. Н., Кадурина Т. И., Белоног О. Л. [и др]. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся марфаноидным фенотипом // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2011. — Т. 2. — № 1. — С. 110—113.

88. Горбунова В. Н., Кадурина Т. И., Белоног О. Л. [и др]. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся остеохондродисплазиями, дизостозами, синостозами и гиперостозами // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2011. — Т. 2. — № 2. — С. 112—122.

89. Горбунова В. Н., Кадурина Т. И., Белоног О. Л. [и др]. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся повышенной ломкостью костей, нарушением их минеральной плотности, остеозом // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2011. — Т. 2. — № 4. — С. 89—93.

90. Гордон И. Б., Рассохин В. М., Никитина Т. Н. [и др]. Конституциональные (генетически обусловленные) вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при «идиопатическом» пролапсе митрального клапана // Клиническая медицина. — 1984. — Т. 62. — № 1. — С. 63—67.

91. Горягев Д. В. Место препаратов хондроитина сульфата (Хондроксид и др.) в арсенале средств для лечения остеоартроза // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16. — № 10. — С. 693—696.

92. Гурмаг М. А. Дисплазия соединительной ткани: иммунологические особенности при воспалительных заболеваниях : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2010. — 23 с.

93. Давиденков С. Н. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. — Л. : Изд-во ГИУВ им. С. М. Кирова, 1947. — 380 с.

94. Дегтярева Ю. А. Пролапс тазовых органов у женщин: факторы риска, прогнозирование клинического течения заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 24 с.

95. Делягин В. М., Пильх А. Д., Баженова Л. К. Состояние сердца у детей с пролапсом митрального клапана на фоне дисплазий соединительной ткани по данным эхокардиографии // Педиатрия. — 1990. — Т. 79. — № 1. — С. 52—58.

96. Демин В. Ф., Ключников С. О., Ключникова М. А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4. — № 1. — С. 50—56.

97. Детская гастроэнтерология : руководство для врачей / под ред. Н. П. Шабалова. — 2-е изд. — М. : МЕДпресс-Информ, 2013. — 760 с.

98. Домницкая Т. М. Аномально расположенные хорды сердца у взрослых и детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 30 с.

99. Доэрти М., Доэрти Д. Клиническая диагностика болезней суставов ; пер. с англ. — Минск : Тивали, 1993. — 144 с.

100. Дыдыкина И. С. Остеопороз: серьезная медико-социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16. — № 4. — С. 186—189.

101. Дьяченко А. В., Домницкая Т. М., Курпьянова О. О., Лареньшева Р. Д. Результаты применения орота магния у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — Прил. 1. — С. 138.

102. Еникеев А. Р., Ахмадеева Э. Н., Еникеева З. М. Роль факторов риска в развитии и прогрессировании сколиоза у детей и подростков // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 1. — С. 84—87.

103. Ермакова Е. В., Калинина Л. В., Домницкая Т. М. [и др]. Вегетативная дистония у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Кремлевская медицина. — 2003. — № 4. — С. 22—24.

104. Зазерская И. Е., Асеев М. В., Баранов В. С. [и др]. Остеопороз. Генетическая предрасположенность, современная диагностика, профилактика : методические рекомендации / под ред. Э. К. Айламазяна. — СПб. : НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 2003. — 32 с.

105. Захарова И. Н., Творогова Т. М., Воробьева А. С., Кузнецова О. А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 1. — С. 67—75.

106. Зеленская В. В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1998. — 20 с.

107. Земцовский Э. В. Соединительнотканнные дисплазии сердца. — СПб. : Политекс, 2000. — 115 с.

108. Земцовский Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. — СПб. : Ольга, 2007. — 80 с.

109. Земцовский Э. В., Красовская Ю. В., Лобанов М. Ю. [и др]. Сколько диспластических синдромов и фенотипов можно диагностировать среди так называемых «недифференцированных дисплазий соединительной ткани» // Вестник аритмологии. — 2008. — Прил. А. — С. 173.

110. Земцовский Э. В., Красовская Ю. В., Парфенова Н. Н. [и др]. К вопросу о различной клинической значимости диспластических синдромов и фенотипов, обычно включаемых в понятие «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» // Вестник аритмологии. — 2008. — Прил. А. — С. 173.

111. Земцовский Э. В. Пролапс митрального клапана. — СПб. : Общество «Знание», 2010. — 160 с.

112. Земцовский Э. В., Малев Э. Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. — СПб. : ИВЭСЭП, 2012. — 160 с.

113. Иванова И. В., Черная Н. Л., Негаева Т. Н. [и др]. Аномалии развития брахиоцефальных сосудов у подростков и их влияние на психосоциальное и функциональное состояние организма // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 6. — С. 137–140 с.

114. Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Апензенко Ю. С. [и др]. Особенности проявления заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 5. — С. 50–55.

115. Игнатова О. А., Макарова В. И., Меньшикова Л. И., Тюнова Н. В. Дисплазия соединительной ткани у детей с оксалатными нефропатиями // Российский педиатрический журнал. — 2003. — № 6. — С. 29–31.

116. Измайлов Н. А. Этиология, патогенез, клиническая диагностика, дифференциальная диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11. — № 10. — С. 1–8.

117. Имянитов Е. Н. Наследственные и опухолевые синдромы // Наследственные болезни. Национальное руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 535–554.

118. Инструкция о порядке проведения Военно-врачебной экспертизы в Вооруженных силах Российской Федерации // Приложение к Приказу МО РФ от 20 августа 2003 г., № 200. — М. : МО РФ. — 320 с.

119. Кадурина Т. И. Опыт реабилитации больных с наследственными болезнями соединительной ткани // Педиатрия. — 1999. — Т. 78. — № 4. — С. 30–34.

120. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). — СПб. : Невский диалект, 2000. — 271 с.

121. Кадурина Т. И. Дисплазии соединительной ткани у детей (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2003. — 44 с.

122. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб. : ПРЕ100, 2010. — С. 32—40.

123. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — Т. 10. — № 2. — С. 15—21.

124. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 46—51.

125. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.

126. Калаева Г. Ю., Зайцева А. Х., Хохлова О. И. [и др]. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 2. — С. 135—139.

127. Калмыкова А. С., Ткачева А. С., Зарытовская Н. В. Малые сердечные аномалии и синдром вегетативной дисфункции у детей // Педиатрия. — 2003. — Т. 82. — № 2. — С. 9—11.

128. Калоева З. Д., Брин В. Б., Дзгоева М. Г. [и др]. Особенности вегетативного гомеостаза и электрофизиологического состояния миокарда у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией // Педиатрия. — 2003. — Т. 82. — № 2. — С. 20—24.

129. Кантемирова М. Г., Тюрин Н. А., Ибрагимова Г. Ф. [и др]. Дисплазия соединительной ткани и уровень противоорганых антител у детей с нарушениями ритма сердца // Педиатрия. — 1998. — Т. 77. — № 6. — С. 26—29.

130. Кильдиярова Р. Р. Клиническое значение обменных нарушений соединительной ткани при гастродуоденитах и язвенной болезни у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 37 с.

131. Клеменов А. В., Ткачева О. Н., Верткин А. Л. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор) // Терапевтический архив. — 2004. — Т. 76. — № 11. — С. 80—84.

132. Клышников В. Н. Петербургская юность ослабела // Медицинская газета. — 2012. — № 19 (7248). — С. 3.

133. Клюзников С. О., Клюзникова М. А., Барышев Ю. А. Состояние желудочно-кишечного тракта и сывороточная иммунореактивность у детей при дисплазии соединительной ткани // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М. : Благотворительный фонд содействия борьбы с коррупцией и орг. преступностью, 2004. — С. 76–78.

134. Ковалева Г. П. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — 24 с.

135. Коденцова В. М., Каганов Б. С., Светикова А. А. Проблема остеопороза и остеопении в детском возрасте // Вопросы детской диетологии. — 2008. — Т. 6. — № 2. — С. 18–26.

136. Козина О. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 49 с.

137. Козлова Л. В. Нейроциркуляторная дистония // Педиатрия: национальное руководство : В 2 т. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 2. — С. 177–183.

138. Колганов Н. А., Подколотная О. А., Игнатьева Е. В. [и др]. Интеграция генных сетей, контролирующих физиологические функции организма // Вестник ВОГИС. — 2005. — Т. 9. — № 2. — С. 179–199.

139. Комракова С. А. Минеральная плотность кости при синдроме гипермобильности суставов у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2006. — 18 с.

140. Конева Л. А. Метод для анализа межгенных и ген-средовых взаимодействий // Генетика человека и патология. Актуальные проблемы современной цитогенетики. — Томск : Печатная мануфактура, 2011. — С. 171–178.

141. Корженков А. А., Рябиков А. Н., Малютин С. К. Распространенность добавочных хорд в левом желудочке и синдрома ранней реполяризации желудочков // Кардиология. — 1991. — Т. 31. — № 4. — С. 75–76.

142. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П., Захарова И. Н. Остеопороз у детей : пособие для врачей. — М. : Последипломное образование, 2005. — 50 с.

143. Коровина Н. А., Тарасова А. А., Дзис М. С. [и др]. Функциональное состояние миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегетососудистой дистонии // Педиатрия. — 2006. — Т. 85. — № 3. — С. 34–39.

144. Коровина Н. А., Тарасова А. А., Кадымов Н. А. Состояние соединительной ткани сердца у детей при бронхиальной астме // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 4. — С. 33–37.

145. Короткова Т. А. Влияние генетических и внешнесредовых факторов на формирование пика костной массы у подростков // Остеопороз и остеопатии. — 2004. — Т. 7. — № 3. — С. 34–40.

146. Костик И. А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009. — 22 с.

147. Котова С. М., Карлова Н. А., Максимцева И. М., Жорина О. М. Формирование скелета у детей и подростков в норме и при патологии. — СПб. : Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, 2002. — 49 с.

148. Котышева Е. Н., Дзюндзя Н. А., Болотская М. Ю. Анализ антропометрических показателей физического развития детей 5–7 лет в условиях промышленного города // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 2. — С. 140–143.

149. Кривошапкина Д. М. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у детей и подростков с нарушениями осанки в условиях Республики (Саха) Якутия : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 21 с.

150. Кузнецова Г. В. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 22 с.

151. Куликов А. М. Заболевания внутренних органов при расстройствах менструального цикла в пубертатном периоде : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1999. — 42 с.

152. Куликов А. М., Медведев В. П. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание // Российский семейный врач. — 2000. — № 4. — С. 37–51.

153. Курзина Е. А., Жидкова О. Б., Петренко Ю. В., Иванов Д. О. Фенотипы и степень выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М. ; Тверь ; СПб. : ПРЕ100, 2010. — С. 446–455.

154. Курзина Е. А., Жидкова О. Б., Петренко Ю. В., Иванов Д. О. Связь характера дисплазии соединительной ткани с тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и с постнатальной заболеваемостью у детей // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной

тельной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М. ; Тверь ; СПб. : ПРЕ100, 2010. — С. 455—462.

155. Курзина Е. А., Жидкова О. Б., Петренко Ю. В., Иванов Д. О. Характеристика дисплазий соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 31—36.

156. Курникова М. А., Блинникова О. Е., Мутовин Г. Р. [и др]. Гаплонедостаточность гена COL5A1 у пациентов с классическим типом синдрома Элерса — Данло // Медицинская генетика. — 2006. — Т. 47. — № 5. — С. 25—31.

157. Кушнир С. М. О механизме нарушения вегетативной регуляции у детей, больных нейроциркуляторной астенией // Педиатрия. — 2001. — Т. 80. — № 1. — С. 28—31.

158. Лебеденко Т. Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1999. — 22 с.

159. Лебедькова С. Е., Черкасова Е. В., Суменко В. В. [и др]. Особенности нарушений минерального обмена и костной прочности у детей с соединительнотканной дисплазией сердца // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 37—41.

160. Лыгина Е. В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза // Современная ревматология. — 2012. — № 2. — С. 59—64.

161. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Родионов А. В. [и др]. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии // Терапевтический архив. — 2004. — Т. 76. — № 11. — С. 77—80.

162. Мамбетова А. М., Жетишев Р. А., Шабалова Н. Н. Диспластические синдромы у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы // Педиатрия. — 2010. — Т. 89. — № 6. — С. 46—51.

163. Мамбетова А. М., Жетишев Р. А., Шабалова Н. Н. Степень тяжести дисплазии соединительной ткани у детей: связь с характером перинатальной патологии и течением вторичного хронического пиелонефрита // Педиатрия. — 2011. — Т. 90. — № 3. — С. 12—17.

164. Мамбетова А. М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2012. — 36 с.

165. Малев Э. Г., Пшений А. Р., Земцовский Э. В., Лязина Л. В. Оценка качества жизни у лиц молодого возраста с признаками дисплазии со-

единительной ткани // Вестник аритмологии. — 2008. — Прил. А. — С. 170.

166. *Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Тимофеев Е. В., Рева С. В.* Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана // Российский семейный врач. — 2011. — Т. 15. — № 2. — С. 4–8.

167. *Марини Дж. К.* Несовершенный остеогенез // Педиатрия по Нельсону : В 5 т. — 17-е изд. — М. : Рид Элсивер, 2009. — Т. 1. — С. 768–772.

168. *Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д.* [и др]. Пролапс митрального клапана : Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления // Кардиология. — 1994. — Т. 34. — № 10. — С. 22–27.

169. *Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д.* Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // Терапевтический архив. — 1996. — Т. 68. — № 2. — С. 40–43.

170. *Мартынов А. И., Степура О. Б., Ролик Н. Л.* [и др]. Особенности клинической картины у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана и аномально расположенными хордами // Клиническая медицина. — 1996. — Т. 74. — № 2. — С. 16–20.

171. *Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д., Пак Л. С.* Синдром дисплазии соединительной ткани сердца (по материалам XV–XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) // Клиническая медицина. — 1997. — Т. 75. — № 9. — С. 74–76.

172. *Мартынов А. И., Шехтер А. Б., Степура О. Б.* [и др]. Дисплазия соединительной ткани при идиопатическом пролапсе митрального клапана // Клиническая медицина. — 1998. — Т. 76. — № 12. — С. 10–13.

173. *Марзенкова Л. А.* Остеопороз: достижения и перспективы // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — Т. 3. — № 3. — С. 2–5.

174. *Маслов М. С.* Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте. — Л. : Практическая медицина, 1926. — 164 с.

175. *Масягина О. А.* Нарушение обмена кальция у детей с патологией щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 20 с.

176. *Меньшикова Л. И., Сурова О. В., Макарова В. И.* Дисплазии соединительной ткани сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей // Вестник аритмологии. — 2000. — № 19. — С. 54–56.

177. *Меньшикова Л. И., Макарова В. И., Сурова О. В. [и др].* Значение малых аномалий развития сердца в формировании патологии сердечно-сосудистой системы у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2001. — Т. 46. — № 5. — С. 39—42.

178. *Мищенко Е. Б.* Оценка значимости внешних и внутренних факторов риска развития остеопороза : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 21 с.

179. *Моисеева Т. Ю., Щеплягина Л. А.* Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // *Русский медицинский журнал.* — 2003. — Т. 11. — № 27. — С. 1554—1556.

180. *Момот А. П., Цыпкина Л. П., Елыкомов В. А. [и др].* Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии (диагностика, лечение, профилактика) : методическое пособие для врачей. — Барнаул : Алтайский филиал гематологического научного центра, 2009. — 56 с.

181. *Москаленко М. В.* Полиморфизм ряда генов метаболизма костной ткани и остеопороз у человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 19 с.

182. *Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2009. — Т. 8. — № 6. — Прил. 5. — 24 с.

183. *Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал.* — 2013. — № 1 (99). — Прил. 1. — 32 с.

184. *Насонов Е. И., Алексеева Л. И.* Хондроитина сульфат (Структум) при лечении остеоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность // *Терапевтический архив.* — 2001. — Т. 73. — № 11. — С. 87—89.

185. *Нестеренко З. В.* Врожденная дисплазия соединительной ткани и obstructивные бронхиты у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Луганск, 1999. — 38 с.

186. *Николаев К. Ю., Отева Э. А., Николаева А. А. [и др].* Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста // *Педиатрия.* — 2006. — Т. 85. — № 2. — С. 89—91.

187. *Николаева А. А., Николаев К. Ю., Отева Э. А. [и др].* Здоровье взрослого населения Сибири, стратегия профилактики основных соматических заболеваний в свете проблем педиатрической службы // *Педиатрия.* — 2003. — Т. 82. — № 4. — С. 58—61.

188. *Николаева А. А., Лареньшева Р. Д., Домницкая Т. М.* Синдром дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС) у детей раннего

возраста с пиелонефритом // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — Прил. 1. — С. 304.

189. Николаева В. В., Первизко Е. И., Степура О. Б., Ролик Н. Л. Особенности эмоционального реагирования в ситуациях фрустрации у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Социальная и клиническая психиатрия. — 1995. — Т. 5. — № 2. — С. 24–32.

190. Николаева Е. А., Семяжкина А. Н., Воздвиженская Е. С. Недостаточность карнитина и ее коррекция у детей с генетически детерминированной патологией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — Т. 50. — № 1. — С. 14–17.

191. Осипов С. Г., Отвагин С. А. Вопросы эпидемиологии неинфекционных заболеваний у детей // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 5. — С. 6–11.

192. Пацева Н. П. Состояние центральной гемодинамики у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца по данным эхокардиографии // Российский биомедицинский журнал. — 2007. — Т. 8. — № 16. — С. 152–160.

193. Петрова С. А., Папков Д. Д., Румянцев А. Г. Венозные дисциркуляции у подростков как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 4. — С. 28–31.

194. Пискорская В. М., Бижанова Д. А., Дядик Т. Г. Денситометрия в диагностике состояния костной системы у девочек-подростков с различными вариантами дисгенезии гонад // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 5. — С. 55–57.

195. Погивалов А. В., Бабкина А. В. Психовегетативная дисфункция: особенности вариабельности сердечного ритма и аритмии у подростков и синдромом соединительнотканной дисплазии // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7. — № 3. — С. 126–128.

196. Пузырев В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика. — 2008. — Т. 7. — № 9. — С. 3–9.

197. Пузырев В. П., Степанов В. А., Макеева О. А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 31–37.

198. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека // Acta naturae. — 2009. — № 3. — С. 57–63.

199. Пузырев В. П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник РАМН. — 2011. — № 9. — С. 17–27.

200. Пузырев В. П. Многофакторные заболевания // Наследственные болезни. Национальное руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 610—660.

201. Пшенижная К. И., Мельникова Т. А. Клинические проявления геморрагического синдрома у детей с наследственными тромбоцитопатиями // Педиатрия. — 2002. — Т. 81. — № 2. — С. 48—54.

202. Пшенижная К. И. Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности диагностики, симптоматики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 44 с.

203. Пшенижная К. И., Мельникова Т. А., Люгаев Е. В. Геморрагический синдром у детей и подростков с маркерами наследственных тромбофилий // Педиатрия. — 2009. — Т. 87. — № 4. — С. 64—67.

204. Реева С. В., Земцовский Э. В. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с различными диспластическими фенотипами // Вестник аритмологии. — 2008. — Прил. А. — С. 173.

205. Ролик Н. Л. Особенности клинической картины, эмоционально-личностного и вегетативного статуса у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — 24 с.

206. Ромеро Р., Пилу В., Дженти Ф. [и др]. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. — М. : Медицина, 1994. — 447 с.

207. Рывкин А. И., Орлова С. Н., Побединская Н. С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей со стенозирующими ларинготрахеитами // Педиатрия. — 2006. — Т. 85. — № 3. — С. 10—14.

208. Семяжкина А. Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 48 с.

209. Середа Ю. В., Шабалов Н. П. Нейроциркуляторная дисфункция // Шабалов Н.П. Детские болезни : учебник. — 7-е изд. — В 2 т. — СПб. : Питер, 2012. — Т. 2. — С. 649—677.

210. Сергеев Ю. С. Конституция человека, конституциональные типы, аномалии конституции и диатезы у детей // Педиатрия. — 2005. — Т. 84. — № 5. — С. 67—71.

211. Сидорович О. В. Развитие, особенности течения заболеваний, ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани у детей пубертатного возраста : автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Саратов, 2011. — 22 с.

212. Сигинава И. В., Шишов А. Я., Белоусова Н. А. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 4. — С. 6—10.

213. *Смирнова Ю. В.* Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей: особенности этиологии и патогенез нарушений мозгового кровообращения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 41 с.

214. *Смирнова Ю. В., Куликов В. П., Суворова А. В., Смирнов К. В.* Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 2. — С. 39—43.

215. *Смольнова Т. Ю., Савельев С. В., Гришин В. Л., Яковлева Н. И.* Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани // Терапевтический архив. — 2004. — Т. 76. — № 11. — С. 83—88.

216. *Смольнова Т. Ю.* Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 57 с.

217. *Солодухин К. А.* Клинико-патогенетические варианты течения ишемической болезни сердца у лиц с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: методология диагностики и особенности лечебной тактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2006. — 45 с.

218. *Солодухин К. А., Свистов А. С., Филиппов А. Е.* Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Военно-медицинский журнал. — 2007. — Т. 328. — № 1. — С. 34—37.

219. *Спивак Е. И., Комракова С. А.* Минеральная плотность кости при синдроме гипермобильности суставов в детском возрасте // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — Т. 3. — № 6. — С. 28—32.

220. *Спивак Е. И., Комракова С. А., Белозерова О. В., Климатев А. М.* Минеральная плотность кости и особенности ее метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М. ; Тверь ; СПб. : ПРЕ100, 2010. — С. 357—360.

221. *Стенура О. Б.* Синдром дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 48 с.

222. *Стенура О. Б., Остроумова О. Д., Пак Л. С.* [и др]. Аномально расположенные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани сердца // Кардиология. — 1997. — Т. 37. — № 12. — С. 74—76.

223. *Стуров В. Г.* Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2008. — 47 с.

224. *Суворова А. В.* Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Барнаул, 2000. — 48 с.

225. *Суворова А. В.* Диагностические возможности определения кальция в тромбоцитах в процессе агрегации // Проблемы патологии системы гемостаза. — Барнаул : Азбука, 2007. — С. 221—224.

226. *Суворова А. В., Смирнова Ю. В., Сорокина Е. А.* Цереброваскулярная патология у детей с дисплазиями соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М. ; Тверь; СПб. : ПРЕ100, 2010. — С. 428—435.

227. *Суворова А. В., Колесникова М. А., Дорохов Н. А.* Оценка эффективности патогенетической профилактики тромбообразования у детей с наследственными тромбофилиями // Материалы шестой всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». — М., 2013. — С. 396—399.

228. *Сумароков А. В., Домницкая Т. М., Овгаренко В. И.* [и др]. Аномально расположенные хорды в полости левого желудочка в комплексе проявлений малых аномалий соединительной ткани // Терапевтический архив. — 1988. — Т. 60. — № 10. — С. 143—145.

229. *Суханова Г. А., Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф.* [и др]. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями // Гематология и трансфузиология. — 2003. — Т. 48. — № 6. — С. 13—14.

230. *Суханова Г. А.* Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Барнаул, 2004. — 45 с.

231. *Суханова Г. А., Баркаган З. С., Буевиг Е. И., Константинова В. Н.* Новые варианты сочетания гипоропроконвертинемии с мезенхимальными дисплазиями // Гематология и трансфузиология. — 2004. — Т. 49. — № 1. — С. 26—28.

232. *Суханова Г. А., Котовщикова Е. Ф., Буевиг Е. И.* [и др]. Мезенхимальные дисплазии: новые сочетания нарушений гемостаза // Проблемы патологии системы гемостаза. — Барнаул : Азбука, 2007. — С. 225—228.

233. *Тарасова А. А., Гаврюшова Л. П., Коровина Н. А.* [и др]. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2000. — Т. 79. — № 5. — С. 42—46.

234. Тодоров С. С. Системная дисплазия соединительной ткани при врожденных пороках сердечно-сосудистой системы у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — Прил. 1. — С. 524.

235. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 230–238.

236. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы // Кардиология. — 2008. — Т. 48. — № 10. — С. 57–64.

237. Трубников П. Н. Геморрагический синдром при наследственных тромбоцитопатиях у детей: возможности контроля и неинвазивного прогнозирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1998. — 20 с.

238. Трутнева Л. А. Клинико-anamнестическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей школьного возраста с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2007. — 19 с.

239. Трутнева Л. А., Чемоданов В. В. Особенности гастродуоденальных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. — 2010. — Т. 89. — № 2. — С. 12–17.

240. Узунова А. Н., Кинзерский А. Ю., Глухова Л. В. Особенности почечной гемодинамики у детей с хроническим вторичным пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. — 2006. — Т. 85. — № 5. — С. 10–12.

241. Фаламеева О. В. Научные основы профилактики остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте на популяционном уровне : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2008. — 40 с.

242. Харрисон Дж., Уайнер Дж., Тэннер Дж. [и др]. Биология человека. — М. : Мир, 1979. — С. 461–471.

243. Хацкель С. Б., Клиценко О. А., Павлов Ю. В. Клиническое и социальное значение уровня стигматизации у детей раннего возраста // Российский семейный врач. — 2007. — № 1. — С. 23–25.

244. Цыган В. Н., Богословский М. М., Миролюбов А. В. Клиническая электроэнцефалография / под ред. М. М. Дьяконова. — СПб. : Наука, 2012. — 256 с.

245. Чебышева С. Н., Шахбазян И. Е., Мелешкина А. В., Розвадовская О. С. Малые формы дисплазии соединительной ткани у больных с ювенильными хроническими артритами // Российский педиатрический журнал. — 2003. — № 5. — С. 29–31.

246. *Челпазгенко О. Е.* Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 42 с.

247. *Чемоданов В. В., Буланкина Е. В., Горнаков И. С.* Влияние генетических и медико-биологических факторов на формирование соединительнотканной дисплазии у детей // *Материалы I Всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»*. — М., 2002. — С. 113–114.

248. *Чемоданов В. В., Горнаков И. С., Буланкина Е. В.* Дисплазии соединительной ткани у детей. — Иваново : ИвГМА МЗ РФ, 2003. — 200 с.

249. *Чемоданов В. В., Краснова Е. Е.* Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. — Иваново : ИвГМА Росздрава, 2010. — 140 с.

250. *Чигасова Н. В.* Локальная противовоспалительная и анальгетическая терапия суставов и периартикулярных тканей // *Трудный пациент*. — 2005. — Т. 3. — № 6. — С. 28–30.

251. *Чупрова А. В., Воротников И. Б., Анмут С. Я.* Ядовитые тесты в диагностике дефектов системы гемостаза у больных гемофилией на фоне системной мезенхимальной дисплазии // *Педиатрия*. — 2002. — Т. 81. — № 4. — С. 38–41.

252. *Чупрова А. В., Антонов А. Р., Стуров В. Г.* Нарушения системы гемостаза и особенности обмена эссенциальных биометаллов при геморрагических мезенхимальных дисплазиях у детей // *Педиатрия*. — 2002. — Т. 81. — № 6. — С. 15–21.

253. *Шабалов Н. П.* Диатезы и аномалии конституции как педиатрическая проблема // *Педиатрия*. — 2005. — Т. 84. — № 5. — С. 72–76.

254. *Шабалов Н. П., Арсентьев В. Г.* Наследственные болезни соединительной ткани // *Педиатрия : национальное руководство* : В 2 т. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — С. 298–320.

255. *Шабалов Н. П.* Детство, начиная с внутриутробного, — фундамент формирования здоровья и хронических заболеваний человека // *Актовая речь в день 211-й годовщины Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова*. — СПб. : ВМА, 2009. — 27 с.

256. *Шабалов Н. П., Арсентьев В. Г., Цителадзе А. А., Михеев А. В.* Проблемы оказания медицинской помощи детям военнослужащих и воспитанникам довузовских общеобразовательных учреждений Минобороны России // *Военно-медицинский журнал*. — 2012. — Т. 333. — № 8. — С. 17–21.

257. Шабалов Н. П., Шабалова Н. Н. Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практики педиатра // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 6—13.

258. Шармарзанова Е. П., Мителев Д. А. Клинико-рентгенологические изменения шейного отдела позвоночника при системной дисплазии соединительной ткани у подростков // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М. ; Тверь ; СПб. : ПРЕ100, 2010. — С. 367—372.

259. Шахназарова М. Д., Розина Н. Н., Семячкина А. Н., Костюченко М. В. Бронхолегочная патология при моногенных заболеваниях соединительной ткани (синдромах Марфана и Элерса — Данло) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 52. — № 3. — С. 28—31.

260. Шестакова М. Д., Кадурина Т. И., Эрман Л. В. Наследственная дисплазия соединительной ткани (MASS-синдром) у ребенка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — Т. 45. — № 5. — С. 45—46.

261. Шилин Д. Е. Эпидемиология переломов в детском возрасте: обоснование фармакологической коррекции дефицита кальция и витамина D // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 3. — С. 70—79.

262. Шияев Р. Р., Шальнова С. Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2. — № 5. — С. 61—67.

263. Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи // Российский педиатрический журнал. — 2004. — Т. 8. — № 1. — С. 4—11.

264. Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Клиническая оценка результатов остеоденситометрии и формирование возрастных нормативов у детей // Остеопороз и остеопатии. — 2004. — Т. 7. — № 3. — С. 9—15.

265. Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю., Коваленко Т. В. [и др]. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция : пособие для врачей. — М. : Научный центр здоровья детей РАМН, 2005. — 40 с.

266. Эрман Л. В., Арсентьев В. Г., Шабалов Н. П. Наследственные нарушения соединительной ткани // Шабалов Н. П. Детские болезни : учебник : В 2 т. — 7-е изд.. — СПб. : Питер, 2012. — Т. 2. — С. 582—605.

267. Ягода А. В., Гладких Н. Н., Боев И. В. Особенности психической дезадаптации у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца // Тер. архив. — 2005. — Т. 77. — № 12. — С. 29–32.

268. Яковлев В. М., Готов А. В., Негаева Г. И., Коненков В. И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазии соединительной ткани // Терапевтический архив. — 1994. — Т. 66. — № 5. — С. 9–13.

269. Яковлева А. М. Гипермобильный синдром // Медицинская газета. — 2000. — № 14. — С. 8–9.

270. Ямпольская Ю. А. Грацилизация и внутригрупповое распределение типов конституции московских подростков во второй половине XX века // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 2. — С. 120–123.

271. Яцук А. Г. Научное обоснование и реализация лечебно-реабилитационных мероприятий у женщин с пролапсом гениталий (клинико-генетические аспекты) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2009. — 37 с.

272. A map of human genome variation from population-scale sequencing. The 1000 Genomes Project Consortium // Nature. — 2010. — Vol. 467. — N 7319. — P. 1061–1073.

273. Ades L. C., Sullivan K., Biggin A. [et al]. FBN1, TGFBR1, and the Marfan-craniosynostosis/mental retardation disorders revisited // Am. J. Med. Genet. Part A. — 2006. — Vol. 140A. — N 10. — P. 1047–1058.

274. Ades L. C. CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome // Heart Lung Circ. — 2007. — Vol. 16. — N 1. — P. 28–30.

275. Adib N., Davies K., Grahame R. [et al]. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? // Rheumatology (Oxford). — 2005. — Vol. 44. — N 6. — P. 744–750.

276. Ahmad M., Haque M. F., Ahmad W. [et al]. Distinct, autosomal recessive form of spondyloepimetaphyseal dysplasia segregating in an inbred Pakistani kindred // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 78. — N 5. — P. 468–473.

277. Annunen S., Paasilta P., Lohiniva J. [et al]. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease // Science. — 1999. — Vol. 285. — N 5426. — P. 409–412.

278. Aoyama T., Francke U., Gasner C., Furthmayr H. Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders // American J. Med. Genet. — 1995. — Vol. 58. — N 2. — P. 169–176.

279. Arikawa-Hirasawa E., Wilcox W. R., Le A. H. [et al]. Dyssegmental dysplasia, Silverman — Handmaker type, is caused by functional null

mutations of the perlecan gene // *Nature Genet.* — 2001. — Vol. 27. — N 4. — P. 431–434.

280. *Ashley E. A., Butte A. J., Wheeler M. T.* [et al]. Clinical assessment incorporating a personal genome // *The Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — N 9725. — P. 1525–1535.

281. *Bachrach L. K.* Osteoporosis in Children: Still a Diagnostic Challenge // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — N 6. — P. 2030–2032.

282. *Balemans W., Patel N., Ebeling M.* [et al]. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease // *J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39. — N 2. — P. 91–97.

283. *Ballo R., Briggs M. D., Cohn D. H.* [et al]. Multiple epiphyseal dysplasia, Ribbing type: a novel point mutation in the COMP gene in a South African family // *Am. J. Med. Genet.* — 1997. — Vol. 68. — N 4. — P. 396–400.

284. *Barlow J. B., Pocock W. A., Marchand P., Denny M.* The significance of late systolic murmurs // *American Heart Journal.* — 1963. — Vol. 66. — N 3. — P. 443–453.

285. *Barnes A. M., Chang W., Morello R.* [et al]. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta // *New Eng. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — N 26. — P. 2757–2764.

286. *Barnhill J. G., Fye C. L., Williams D. W.* [et al]. Chondroitin Product Selection for the Glucosamine / Chondroitin Arthritis Intervention Trial // *J. Am. Pharm. Assoc.* — 2006. — Vol. 46. — N 1. — P. 14–24.

287. *Baskova I., Zavalova L., Berezhnoy S.* [et al]. Inhibition of induced and spontaneous platelet aggregation by destabilase from medicinal leech // *Platelets.* — 2000. — Vol. 11. — N 2. — P. 83–86.

288. *Beighton P.* Inherited disorders of skeleton. — Edinburgh. : Churchill Livingstone, 1988. — P. 403–433.

289. *Beighton P., De Paere A., Steinmann B.* [et al]. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 // *Am. J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 77. — N 1. — P. 31–37.

290. *Bellus G. A., McIntosh I., Smith E. A.* [et al]. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia // *Nature Genet.* — 1995. — Vol. 10. — N 3. — P. 357–359.

291. *Bornman L., Campbell S. J., Fielding K.* [et al]. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190. — N 9. — P. 1631–1641.

292. *Boudoulas H., Kolibash A. J., Baker P.* [et al]. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: A diagnostic classification and pathogenesis of symptoms // *Am. Heart J.* — 1989. — Vol. 118. — N 4. — P. 796—818.

293. *Boudoulas H., Schaal S. F., Stang J. M.* [et al]. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival // *Int. J. Cardiology.* — 1990. — Vol. 26. — N 1. — P. 37—44.

294. *Bravo J. F., Wolff C.* Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobility Syndrome and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome // *Arthritis & Rheumatism.* — 2006. — Vol. 54. — N 2. — P. 515—523.

295. *Brunkow M. E., Gardner J. C., Van Ness J.* [et al]. Bone Dysplasia Sclerosteosis Results from Loss of the SOST Gene Product, a Novel Cystine Knot-Containing Protein // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 68. — N 3. — P. 577—589.

296. *Byers P. H., Siegel R. C., Peterson K. E.* [et al]. Marfan syndrome: abnormal alpha 2 chain in type I collagen // *PNAS.* — 1981. — Vol. 78. — N 12. — P. 7745—7749.

297. *Cabral W. A., Chang W., Barnes A. M.* [et al]. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta // *Nature Genet.* — 2007. — Vol. 39. — N 3. — P. 359—365.

298. *Cashtan C. E.* Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy // *Current opinion in pediatrics.* — 2004. — Vol. 16. — N 2. — P. 177—181.

299. *Cassidy J.* Osteopenia and osteoporosis in children // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 17. — N 2. — P. 245—250.

300. *Ceyhan B. B., Burgos A., Palmer L. J., Drazen J.* Lack of association of NAT2 (N-acetyl transferase 2) gene polymorphism with atopic asthma in Turkish subjects // *Indian J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 10. — N 2. — P. 65—69.

301. *Chen H. Y., Chung Y. W., Lin W. Y.* [et al]. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2008. — Vol. 103. — No 1. — P. 55—58.

302. *Clark E. M., Ness A. R., Tobias J. H.* Vigorous Physical Activity Increases Fracture Risk in Children Irrespective of Bone Mass: A Prospective Study of the Independent Risk Factors for Fractures in Healthy Children // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — Vol. 23. — N 7. — P. 1012—1022.

303. *Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. L.* [et al]. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis // *New Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — N 8. — P. 795—808.

304. *Collod-Beroud G., Le Bourdelles S., Ades L.* [et al]. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database // *Hum. Mutat.* – 2003. – Vol. 22. – N 3. – P. 199–208.

305. *Conrozier T.* Anti-arthrosis treatments: efficacy and tolerance of chondroitin sulfates // *Presse Med.* – 1998. – Vol. 27. – N 36. – P. 1862–1865.

306. *McCormack M., Briggs J., Hakim A., Grahame R.* Joint Laxity and the Benign Joint Hypermobility Syndrome in Student and Professional Ballet Dancers // *J. Rheum.* – 2004. – Vol. 31. – N 1. – P. 173–178.

307. *Cvijetic C., Baric I. C., Satalic Z.* Influence of Heredity and Environment on Peak Bone Density: A Parent-Offspring Study // *J. Clin. Densitom.* – 2010. – Vol. 13. – N 3. – P. 301–306.

308. *Czarny-Ratajczak M., Lohiniva J., Rogala P.* [et al]. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: further evidence for locus heterogeneity // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 69. – N 5. – P. 969–980.

309. *Demirhan O., Turkmen S., Schwabe G. C.* [et al]. A homozygous BMPRI1B mutation causes a new subtype of acromesomelic chondrodysplasia with genital anomalies // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42. – N 4. – P. 314–317.

310. *De Paepe A., Devereux R. B., Dietz H. C.* [et al]. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – Vol. 62. – No 4. – P. 417–426.

311. *Devereux R. B., Kramer-Fox R., Shear M. K.* [et al]. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: Methodologic, biologic, and prognostic consideration // *Am. Heart J.* – 1987. – Vol. 113. – N 5. – P. 1265–1280.

312. *Eberhardt R., Zwingers T., Hofmann. R.* [DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study] // *Fortschr. Med.* – 1995. – Vol. 113. – N 31. – P. 446–450.

313. *Engelbert R. H., Bank R. A., Sakkars R. J.* [et al]. Pediatric Generalized Joint Hypermobility With and Without Musculoskeletal Complaints: A Localized or Systemic Disorder? // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111. – N 3. – P. 248–254.

314. *Faivre L., Collod-Beroud G., Child A.* [et al]. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands // *J. Med. Genet.* – 2008. – Vol. 45. – N 6. – P. 384–390.

315. *Feinberg A. P., Irizarry R. A., Fradin D.* [et al]. Personalized epigenomics signatures that are stable over time and covary with body mass index // *Science Translational. Med.* – 2010. – Vol. 2. – N 49. – P. 49–67.

316. Francke U., Berg M., Tynan K. A. Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection // *Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 56. – N 6. – P. 1287–1296.

317. Fransen M., McConnell S., Hernandez-Molina G. [et al]. Does land-based exercise reduce pain and disability associated with hip osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. – N 5. – P. 613–620.

318. Freed L. A., Benjamin E. J., Levy D. [et al]. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – N 7. – P. 1298–1304.

319. Gao B., Guo J., She C. [et al]. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1 // *Nature Genet.* – 2001. – Vol. 28. – No 4. – P. 386–388.

320. Gabriel S. B., Schaffner S. F., Nguyen H. [et al]. The structure of haplotype blocks in the human genome // *Science.* – 2002. – Vol. 296. – N 5576. – P. 2225–2229.

321. Gazit Y., Nahir A. M., Grahame R., Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 15. – N 1. – P. 33–40.

322. Gedalia A., Brewer E. J. Joint hypermobility in pediatric practice – a review // *J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20. – N 2. – P. 371–374.

323. Gedalia A. Joint Pain in Children: An Algorithmic Approach // *Israel Med. Association J.* – 2002. – Vol. 4. – N 10. – P. 837–842.

324. Gilbert S. C., Plebanski M., Gupta S. [et al]. Association of Malaria Parasite Population Structure, HLA, and Immunological Antagonism // *Science.* – 1998. – Vol. 279. – No 5354. – P. 1173–1177.

325. Gilsanz V., Wren T. Assessment of Bone Acquisition in Childhood and Adolescence // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119. – Suppl. 2. – P. S149–S154.

326. Glesby M., Pyeritz R. Association of Mitral Valve Prolapse and Systemic Abnormalities of Connective Tissue // *JAMA.* – 1989. – Vol. 262. – N 4. – P. 523–528.

327. Goldstein M. R. Glucosamine sulphate and osteoarthritis // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – N 9286. – P. 1018.

328. Gong Y., Krakow D., Marcelino J. [et al]. Heterozygous mutations in the gene encoding noggin affect human joint morphogenesis // *Nature Genet.* – 1999. – Vol. 21. – N 3. – P. 302–304.

329. Gong Y., Slee R. B., Fukui N. [et al]. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development // *Cell.* – 2001. – Vol. 107. – N 4. – P. 513–523.

330. Goodman F. R., Mundlos S., Muragaki Y. [et al]. Synpolydactyly phenotypes correlate with size of expansions in HOXD13 polyalanine tract // PNAS. — 1997. — Vol. 94. — N 14. — P. 7458–7463.

331. Goodman F. R., Bacchelli C., Brady A. F. [et al]. Novel HOXA13 Mutations and the Penotypic Sectrum of Hand-Foot-Genital Syndrome // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 67. — N 1. — P. 197–202.

332. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related // Arch. Dis. Child. — 1999. — Vol. 80. — N 2. — P. 188–191.

333. Grahame R., Bird H., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of bining joint hypermobility syndrome (BJHS) // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — N 7. — P. 1777–1779.

334. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children) // Rheumatology (Oxford). — 2001. — Vol. 40. — N 5. — P. 485 – 487.

335. Grant B. Key Mental Illness Genes Found (accessed March 4, 2013). — Online [http: www.the-scientist.com](http://www.the-scientist.com) > Daily News Articles > The Nutshell (дата обращения 19.09.2013).

336. Grau J. B., Pirelli L., Yu P-J. [et al]. The genetics of mitral valve prolapse // Clinical genetics. — 2007. — Vol. 72. — N 4. — P. 288–295.

337. Gupta P. A., Putnam E. A., Carmical S. G. [et al]. Ten novel FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype // Hum. Mutat. — 2002. — Vol. 19. — N 1. — P. 39–48.

338. Hastbacka J., de la Chapelle A., Mahtani M. M. [et al]. The dystrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping // Cell. — 1994. — Vol. 78. — N 6. — P. 1073–1087.

339. Hathcock J. N., Shao A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate // Regulatory Toxicology and Pharmacology. — 2007. — Vol. 47. — N 1. — P. 78–83.

340. Hellemans J., Coucke P. J., Giedion A. [et al]. Homozygous Mutations in IHH Cause Acrocapitofemoral Dysplasia, an Autosomal Recessive Disorder with Cone-Shaped Epiphyses in Hands and Hips // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 72. — N 4. — P. 1040–1046.

341. Hernandez-Molina G., Reichenbach S., Zhang B. [et al]. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: results of a meta-analysis // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 59. — N 9. — P. 1221–1228.

342. Hindorff L. A., Sethupathy P., Junkins H. A. [et al]. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits // PNAS. — 2009. — Vol. 106. — N 24. — P. 9362–9367.

343. *Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T.* [et al]. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis in Hand, Hip and Knee // *Arthritis Care & Research.* – 2012. – Vol. 64. – N 4. – P. 465–474.

344. *Hogeweg J., Lemmers D., Temmink P.* Skin compliance: Measuring skin consistency in the spinal region of healthy children and adults // *Physiotherapy Theory and Practice.* – 1993. – Vol. 9. – N 4. – P. 205–214.

345. *Holden P., Canty E. G., Mortier G. R.* [et al]. Identification of Novel pro- α -2(IX) Collagen Gene Mutations in Two Families with Distinctive Oligo-Epiphyseal Forms of Multiple Epiphyseal Dysplasia // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 65. – N 1. – P. 31–38.

346. *Hollister D. W., Godfrey M., Sakai L. Y.* [et al]. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – N 3. – P. 152–159.

347. *Hurley M. E., White M. J., Green A. J.* [et al]. Antley – Bixler syndrome with radioulnar synostosis // *Pediatr. Radiol.* – 2004. – Vol. 34, N 2. – P. 148–151.

348. *Jackson R. D., La Croix A. Z., Gass M.* [et al]. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – N 7. – P. 669–683.

349. *Janz K.* Physical activity and bone development during childhood and adolescence. Implications for the prevention of osteoporosis // *Minerva Pediatr.* – 2002. – Vol. 54. – N 2. – P. 93–104.

350. *Jeon M. J., Chung S. M., Choi J. R.* [et al]. The relationship between COL3A1 exon 31 polymorphism and pelvic organ prolapse // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 181. – N 3. – P. 1213–1216.

351. *Johnson D., Kan S., Oldridge M.* [et al]. Missense Mutations in the Homeodomain of HOXD13 are Associated with Brachydactyly Types D and E // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72. – N 4. – P. 984–997.

352. *Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M.* [et al]. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – N 12. – P. 1145–1155.

353. *Jy W., Horstman L. L., Park H.* [et al]. Platelet Aggregates as Markers of Platelet Activation: Characterization of Flow Cytometric Method Suitable for Clinical Application // *Am. J. Hematol.* – 1998. – Vol. 57. – N 1. – P. 33–42.

354. *Kalkwarf H. J., Gilsanz V., Lappe J. M.* [et al]. Tracking of bone mass and density during childhood and adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – N 4. – P. 1690–1698.

355. Keane M. G., Pyeritz R. E. Medical Management of Marfan Syndrome // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — N 21. — P. 2802–2813.

356. Kinoshita A., Saito T., Tomita H. [et al]. Domain-specific mutations in TGF β 1 result in Camurati – Engelmann disease // *Nature Genet.* — 2000. — Vol. 26. — N 1. — P. 19–20.

357. Kjaer K. W., Hansen L., Eiberg H. [et al]. A 72-year-old Danish puzzle resolved-comparative analysis of phenotypes in families with different-sized HOXD13 polyalanine expansions // *Am. J. Med. Genet. Part A.* — 2005. — Vol. 138A. — N 4. — P. 328–339.

358. Kluivers K. B., Dijkstra J. R., Hendriks J. C. [et al]. COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapse // *Int. Urogynecol. J.* — 2009. — Vol. 20. — N 9. — P. 1113–1118.

359. Koch K., Davidson W., Day F. [et al]. Esophageal Dysfunction and Chest Pain in Patients with Mitral Valve Prolapse: A Prospective Testing during Esophageal Manometry // *Am. J. Med.* — 1989. — Vol. 86. — N 1. — P. 32–38.

360. Kress W., Peterson B., Collmann H. [et al]. An unusual FGFR1 mutation (fibroblast growth factor receptor 1 mutation) in a girl with non-syndromic trigonocephaly // *Cytogenet. Cell Genet.* — 2000. — Vol. 91. — N 1–4. — P. 138–140.

361. Kunz J., Hudler M., Fritz B. [et al]. Identification of a frameshift mutation in the gene TWIST in a family affected with Robinow-Sorauf syndrome // *J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 36. — N 8. — P. 650–652.

362. Lee B., Vissing H., Ramirez F. [et al]. Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia // *Science.* — 1989. — Vol. 244. — N 4907. — P. 978–980.

363. Leonard M. B., Propert K. J., Zemel B. S. [et al]. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: Potential for misdiagnosis of osteopenia // *J. Pediatrics.* — 1999. — Vol. 135. — N 2. — P. 182–188.

364. Levy D., Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse // *Am. Heart J.* — 1987. — Vol. 113, N 5. — P. 128–1290.

365. Li X., Ma L., Snead M. [et al]. A mutation in the homeodomain of the MSX2 gene in a family affected with craniosynostosis, Boston type (Abstract 213) // *Am. J. Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 53. — Suppl 1. — P. 162.

366. Loud K. J., Gordon C. D. Adolescent Bone Health // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2006. — Vol. 160. — N 10. — P. 1026–1032.

367. Loeyes B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. [et al]. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *J. Med. Genet.* — 2010. — Vol. 47. — N 7. — P. 476–485.

368. Luo L., Peng G., Zhu Y. [et al]. Genome-wide gene and pathway analysis // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2010. — Vol. 18. — N 5. — P. 1045–1053.

369. *Malfait F, Hakim A.J, De Paepe A., Grahame R.* The genetic basis of the joint hypermobility syndromes // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 45. – N 5. – P. 502–507.

370. *Marcelino J., Sciortino C.M., Romero M.F.* [et al]. Human disease-causing NOG missense mutations: effects on noggin secretion, dimer formation, and bone morphogenetic protein binding // *PNAS*. – 2001. – Vol. 98. – N 20. – P. 11353–11358.

371. *Maresca M., Galanti G., Castellani S., Procacci P.* Pain in mitral valve prolapse // *Pain*. – 1989. – Vol. 36. – N 1. – P. 89–92.

372. *Maron B. J., Chaitman B. R., Ackerman M. J.*, [et al]. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – N 22. – P. 2807–2816.

373. *Martignetti J. A., Al Aqeel A., Al Sewairi W.* [et al]. Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome // *Nature Genet.* – 2001. – Vol. 28. – N 3. – P. 261–265.

374. *Masi L., Becherini L., Gennari L.* [et al]. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 245. – N 2. – P. 622–626.

375. *Mazieŕes B., Loyau G., Menkeš C. J.* [et al]. Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. 5-months result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo // *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* – 1992. – Vol. 59. – N 7–8. – P. 466–472.

376. *Melchior L., Schwartz M., Duno M.* dHPLC Screening of the NSD1 gene Identifies Nine Novel Mutations – Summary of the first 100 Sotos Syndrome Mutations // *Ann. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 69. – N 2. – P. 222–226.

377. *Minelli C., Granell R., Newson R.* [et al]. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data // *Int. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 39. – N 2. – P. 539–562.

378. *Mishra M. B., Ryan P., Grahame R.* [et al]. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome // *British J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 35. – N 9. – P. 861–866.

379. *Mizuguchi T., Furuta I., Watanabe Y.* [et al]. LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density // *J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 49. – N 2. – P. 80–86.

380. *Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T.* [et al]. Heterozygous TGFB2 mutations in Marfan syndrome // *Nature Genet.* – 2004. – Vol. 36. – N 8. – P. 855–860.

381. *Molgaard C., Thomsen B.L., Prentice A.* [et al]. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents // *Arch. Dis. Child.* – 1997. – Vol. 76. – N 1. – P. 9–15.

382. *Morello R., Bertin T.K., Chen Y.* [et al]. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta // *Cell.* – 2006. – Vol. 127. – N 2. – P. 291–304.

383. *Mundlos S., Otto F., Mundlos C.* [et al]. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia // *Cell.* – 1997. – Vol. 89. – N 5. – P. 773–779.

384. *Murray K. J., Woo P.* Benign joint hypermobility in childhood // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40. – N 5. – P. 489–491.

385. *Ng S. B., Buckinham K. J., Lee C.* [et al]. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder // *Nature Genet.* – 2010. – Vol. 42. – N 1. – P. 30–35.

386. *Nicole S., Davoine C.-S., Topaloglu H.* [et al]. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz – Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia) // *Nature Genet.* – 2000. – Vol. 26. – N 4. – P. 480–483.

387. *Notman R., den Otter W. K., Noro M. G.* [et al]. The Permeability Enhancing Mechanism of DMSO in Ceramide Bilayers Simulated by Molecular Dynamics // *Biophys. J.* – 2007. – Vol. 93. – N 6. – P. 2056–2068.

388. *Ochsner J. L., Hughes J. P., Leonard G. L., Mills N. L.* Elastic tissue dysplasia of the internal carotid artery // *Ann. Surg.* – 1977. – Vol. 185. – N 6. – P. 684–691.

389. *Oi S., Yamada H., Sasaki K., Matsumoto S.* [Incidence and characteristics of cerebrovascular disorders in children – critical analysis of 120 cases experienced at a children's general hospital] // *No Shinkei Geka.* – 1986. – Vol. 14. – N 2. – P. 161–168.

390. *Omasu F., Ezura Y., Kajita M.* [et al]. Association of genetic variation of the RIL gene, encoding a PDZ-LIM domain protein and localized in 5q31.1, with low bone mineral density in adult Japanese women // *J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 48. – N 7. – P. 342–345.

391. *Paasilta P., Lohiniva J., Annunen S.* [et al]. COL9A3: a third locus for multiple epiphyseal dysplasia // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 64. – N 4. – P. 1036–1044.

392. *Paasilta P., Lohiniva J., Goring H.* [et al]. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – N 14. – P. 1843–1849.

393. *Pawlik A., Juzyszyn Z., Gawronska-Szklarz B.* N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with atopic asthma // *Arch. Med. Research.* – 2009. – Vol. 40. – N 4. – P. 264–267.

394. Pearson G. D., Devereux R., Loeys B. [et al]. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — N 7. — P. 785–791.

395. Perloff J., Child J. Clinical and epidemiological issues in mitral valve prolapse: Overview and perspective // Am. Heart J. — 1987. — Vol. 113. — N 5. — P. 1325–1332.

396. Pihlajamaa T., Prockop D. J., Faber J. [et al]. Heterozygous glycine substitution in the COL11A2 gene in the original patient with the Weissenbacher-Zweymuller syndrome demonstrates its identity with heterozygous OSMED (nonocular Stickler syndrome) // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 80. — N 2. — P. 115–120.

397. Pini R., Roman M. J. Mitral Valve Dimensions and Motion in Marfan Patients With and Without Mitral Valve Prolapse. Comparison to Primary Mitral Valve Prolapse and Normal Subject // Circulation. — 1989. — Vol. 80. — N 4. — P. 915–924.

398. Posthumus M., September A. V., Keegan M. [et al]. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant // Br. J. Sports Med. — 2009. — Vol. 43. — N 5. — P. 352–356.

399. Puzyrev V. P., Makeeva O. A., Freidin M. B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine // Personalized medicine. — 2010. — Vol. 7. — N 4. — P. 399–405.

400. Reardon W., Winter R. M., Rutland P. [et al]. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome // Nature Genet. — 1994. — Vol. 8. — N 1. — P. 98–103.

401. Reginster J.-Y., Deroisy R., Rovati L. C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — N 9252. — P. 251–256.

402. Reginster J.-Y., Rovati L., Deroisy R. [et al]. Glucosamine sulfate slows-down osteoarthritis progression in postmenopausal women: pooled analysis of two large, independent, randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective 3-year trials // Ann. Rheum. Dis. 2002. — Vol. 61. — Suppl. 1. — P. 196.

403. Reginster J.-Y. The Efficacy of Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis: Financial and Nonfinancial Conflict of Interest // Arthritis & Rheumatism. — 2007. — Vol. 56. — N 7. — P. 2105–2110.

404. Ringe J. D., Dorst A., Faber H. [et al]. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int. — 2004. — Vol. 24. — N 2. — P. 63–70.

405. Rizzoli R., Bonjour J.-P., Ferrari S. Osteoporosis, genetics and hormones // J. Molecular Endocrin. — 2001. — Vol. 26. — N 2. — P. 79–94.

406. *Roscioli T., Flanagan S., Kumar P.* [et al]. Clinical findings in a patient with FGFR1 P252R mutation and comparison with the literature // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 93. – N 1. – P. 22–28.

407. *Rousseau F., Saugier P., Le Merrer M.* [et al]. Stop codon FGFR3 mutations in thanatophoric dwarfism type 1 // *Nature Genet.* – 1995. – Vol. 10. – N 1. – P. 11–12.

408. *Rovati L. C., Girolami F., Persiani S.* Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2012. – Vol. 4, N 3. – P. 167–180.

409. *Saggese G., Baroncelli G. I., Bertelloni S.* Osteoporosis in Children and Adolescents: Diagnosis, Risk Factors and Prevention // *J. Pediatric Endocrinol. & Metabolism.* – 2001. – Vol. 14. – N 7. – P. 833–859.

410. *Savage D., Garrison R., Devereux R.* [et al]. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: The Framingham Study // *Am. Heart J.* – 1983. – Vol. 106. – N 3. – P. 571–576.

411. *Savage D., Devereux R., Garrison R.* [et al]. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: The Framingham Study // *Am. Heart J.* – 1983. – Vol. 106. – N 3. – P. 577–581.

412. *Schievink W. J., Michels V. V., Piergras D. G.* Neurovascular manifestations of heritable connective disorders // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – N 4. – P. 889–903.

413. *Shaw N.* Osteoporosis in paediatrics // *Arch. Dis. Child. Ed. Pract.* – 2007. – Vol. 92. – N 6. – P. 169–175.

414. *Shaw N.* Management of osteoporosis in children // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – Suppl. 1. – P. 433 – 439.

415. *Singh J., Evans J., Levy D.* Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study) // *The American J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – N 6. – P. 897–902.

416. *Skirton H., Lewis C., Kent A., Coviello D. A.* Genetic education and the challenge of genomic medicine: development of core competences to support preparation of health professionals in Europe // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 18. – N 9. – P. 972–977.

417. *Vander Slot A. J., Zuurmond A. M., Bardoel A. F.* [et al]. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – N 42. – P. 40967–40972.

418. *Specker B. L., Schoenau E.* Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 146. – N 6. – P. 726–731.

419. Soyka L. A., Fairfield W. P., Klibanski A. Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children // *J. Clin. Endocrinol. & Metabolism*. — 2000. — Vol. 85. — N 11. — P. 3951–3963.

420. Superti-Furga A. A defect in the metabolic activation of sulfate in a patient with achondrogenesis type IB // *Am. J. Hum. Genet.* — 1994. — Vol. 55. — N 6. — P. 1137–1145.

421. Tabrizi S., Cooper J., Schapira A. Mitochondrial DNA in Focal Dystonia: A Cybrid Analysis // *Ann. Neurol.* — 1998. — Vol. 44. — N 2. — P. 258–261.

422. Tavormina P. L., Shiang R., Thompson L. M. [et al]. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3 // *Nature Genet.* — 1995. — Vol. 9. — N 3. — P. 321–328.

423. Thiele H., Sakano M., Kitagawa H. [et al]. Loss of chondroitin 6-O-sulfotransferase-1 function results in severe human chondrodysplasia with progressive spinal involvement // *PNAS*. — 2004. — Vol. 101. — N 27. — P. 10155–10160.

424. Thomas J. T., Kilpatrick M. W., Lin K. [et al]. Disruption of human limb morphogenesis by a dominant negative mutation in CDMP1 // *Nature Genet.* — 1997. — Vol. 17. — N 1. — P. 58–64.

425. Tiller G. E., Rimoïn D. L., Murray L. W., Cohn D. H. Tandem duplication within a type II collagen gene (COL2A1) exon in an individual with spondyloepiphyseal dysplasia // *PNAS*. — 1990. — Vol. 87. — N 10. — P. 3889–3893.

426. Tsutsumi S., Kamata N., Vokes T. J. [et al]. The Novel Gene Encoding a Putative Transmembrane Protein is Mutated in Gnathodiaphyseal Dysplasia (GDD) // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 74. — N 6. — P. 1255–1261.

427. Uitterlinden A. G., Arp P. P., Paepers B. W. [et al]. Polymorphisms in the Sclerosteosis/van Buchem Disease Gene (SOST) Region Are Associated with Bone-Mineral Density in Elderly Whites // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 75. — N 6. — P. 1032–1045.

428. Vikkula M., Mariman E. C. M., Lui V. C. H. [et al]. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus // *Cell*. — 1995. — Vol. 80. — N 3. — P. 431–437.

429. Ward L. M., Rauch F., Travers R. [et al]. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease // *Bone*. — 2002. — Vol. 31. — N 1. — P. 12–18.

430. Warman M. L., Abbott M., Apte S. S. [et al]. A type X collagen mutation causes Schmid metaphyseal chondrodysplasia // *Nature Genet.* — 1993. — Vol. 5. — N 1. — P. 79–82.

431. *Van Wesenbeeck L., Cleiren E., Gram J.* [et al]. Six Novel Missense Mutations in the LDL Receptor-Related Protein 5 (LRP5) Gene in Different Conditions with an Increased Bone Density // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72. – N 3. – P. 763–771.

432. *White K. E., Cabral J. M., Davis S. I.* [et al]. Mutations that Cause Osteoglophonic Dysplasia Define Novel Roles for FGFR1 in Bone Elongation // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 76. – N 2. – P. 361–367.

433. *Winzenberg T., Shaw K., Fryer J., Jones G.* Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomized controlled trials // *British Med. J.* – 2006. – Vol. 333. – N 7572. – P. 775–778.

434. *Winzenberg T., Powell S., Shaw K. A., Jones G.* Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis // *British Med. J.* – 2011. – Vol. 342. – N 7791. – P. 7254–7263.

435. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children // *J. Clin. Densitom.* – 2004. – Vol. 7. – No 1. – P. 17–26.

436. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United States. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of the joint FAO/WHO Expert Consultation (accessed Nov. 2005). – Online <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf> (дата обращения 19.09.2013).

437. *Yoshitake H., Rittling S. R., Denhardt D. T., Noda M.* Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption // *PNAS.* – 1999. – Vol. 96. – N 14. – P. 8156–8160.

438. *Zabel B., Hilbert K., Stoss H.* [et al]. A specific collagen type II gene (COL2A1) mutation presenting as spondyloperipheral dysplasia // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – Vol. 63. – N 1. – P. 123–128.

439. *Zaidi S. H., Peltekova V., Meyer S.* [et al]. A family exhibiting arterial tortuosity syndrome displays homozygosity for markers in the arterial tortuosity locus at chromosome 20q13 // *Clin. Genet.* – 2005. – Vol. 67. – N 2. – P. 183–188.

440. *Zankl A., Bonafe L., Calcaterra V.* [et al]. Winchester syndrome caused by a homozygous mutation affecting the active site of matrix metalloproteinase 2 // *Clin. Genet.* – 2005. – Vol. 67. – N 3. – P. 261–266.

441. *Zemel B. S., Leonard M. B., Kelly A.* [et al]. Height Adjustment in Assessing Dual Energy X-Ray Absorptiometry Measurements of Bone Mass and Density in Children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – N 3. – P. 1265–1273.

442. Zhernakova A., van Diemen C. C., Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases // Nat. Rev. Genet. — 2009. — Vol. 10. — N 1. — P. 43–55.

Библиотека литературы по функциональной
гастроэнтерологии: <https://GastroScan.ru/literature/>

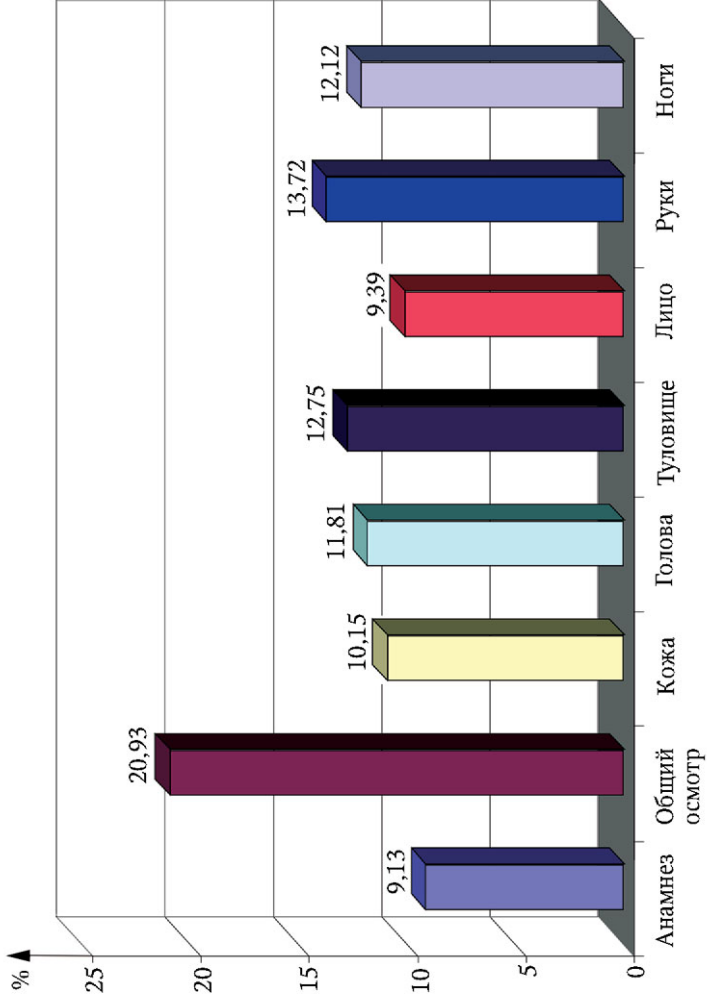


Рис. 3. Диагностическая ценность балльной оценки дисплазии соединительной ткани по группам признаков ДСТ

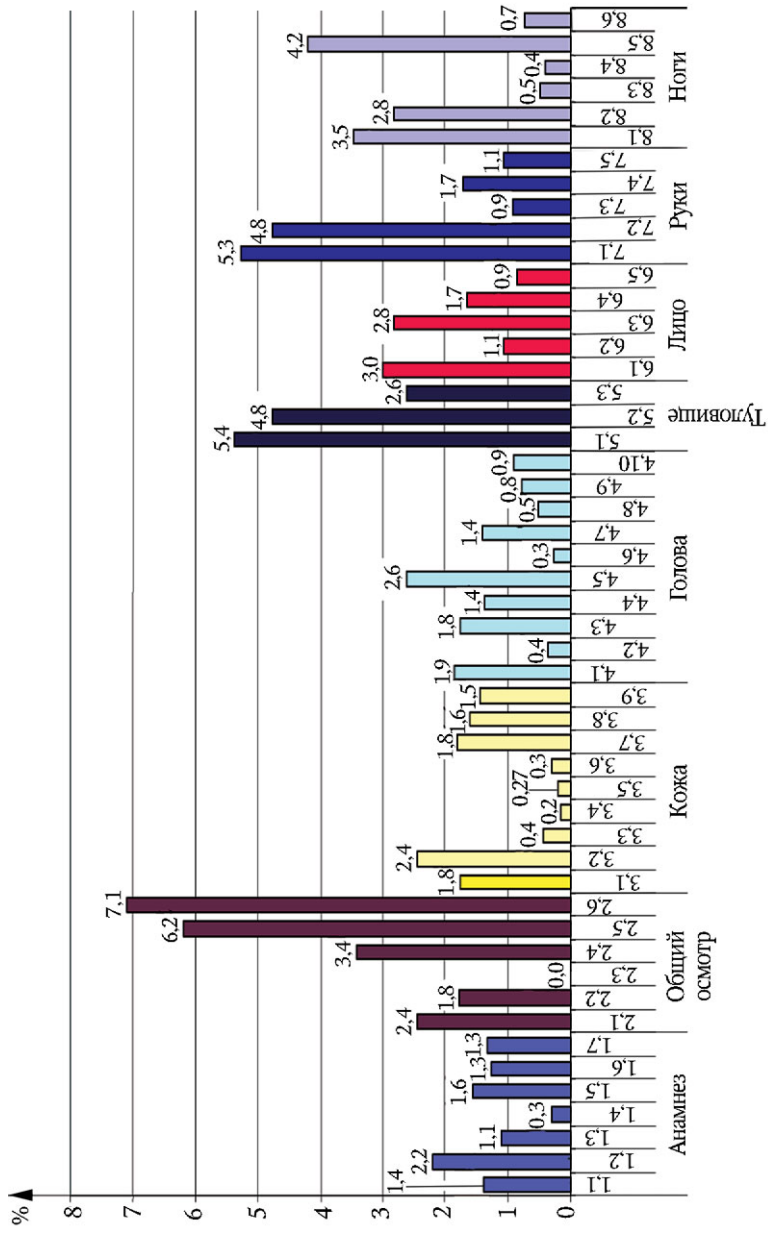


Рис. 4. Диагностическая значимость признаков ДСТ

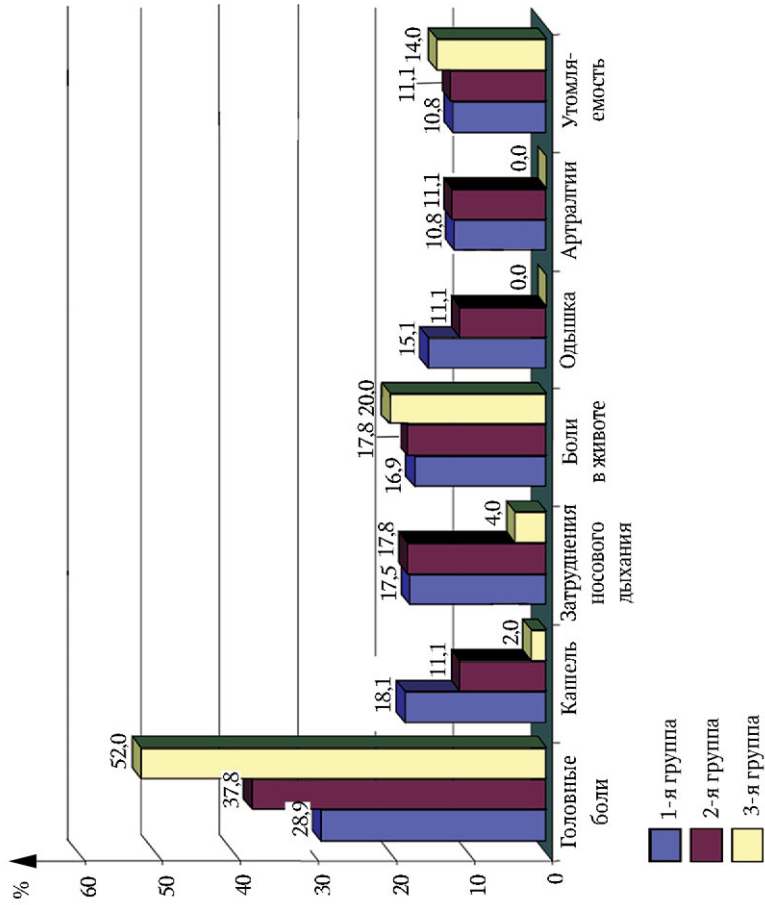
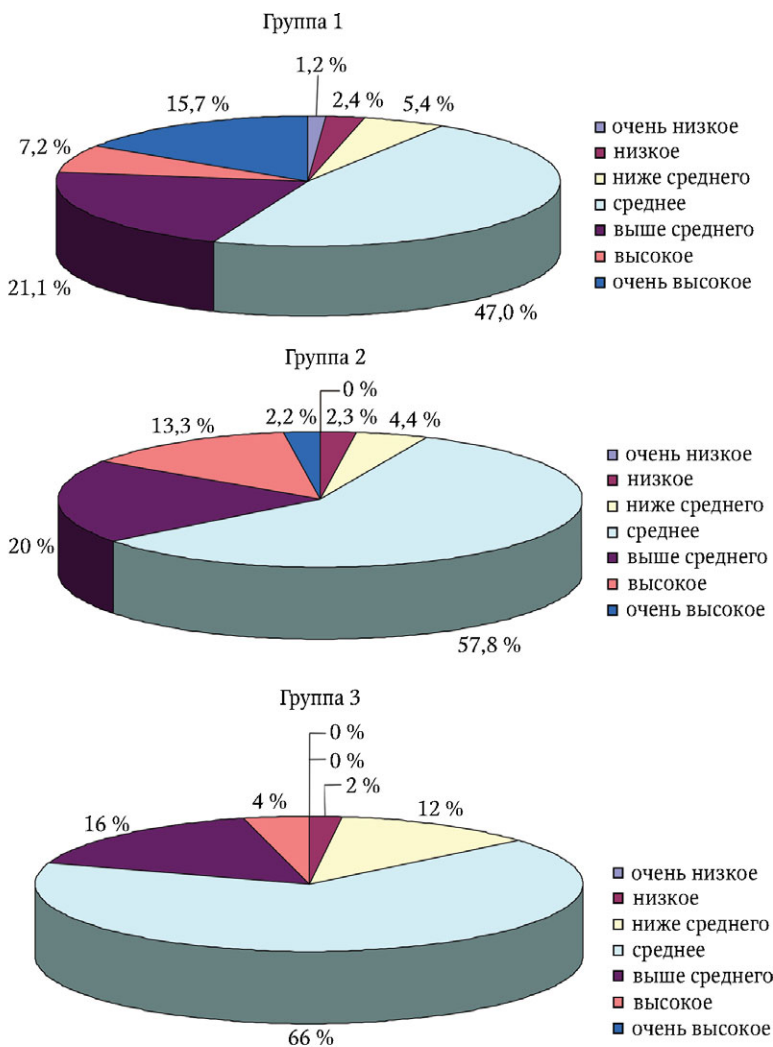


Рис. 15. Частота жалоб в группах детей



На рисунке 16 графически представлено распределение физического развития детей в группах. Дети с физическим развитием ниже среднего и средним чаще встречаются в 3-й группе, с высоким – во 2-й, с очень высоким – в 1-й группе. Дети с ДСТ более высокорослы, чем дети из группы сравнения. Дефицит массы тела значимо чаще встречается в 1 и 2-й группах, а избыток – в 3-й.

Рис. 16. Показатели физического развития детей в группах

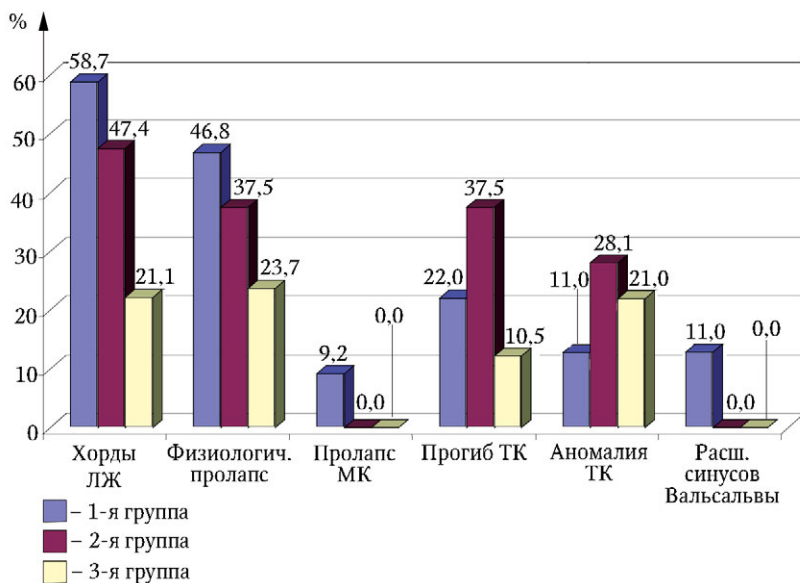


Рис. 18. Распределение изменений ЭхоКГ в исследуемых группах

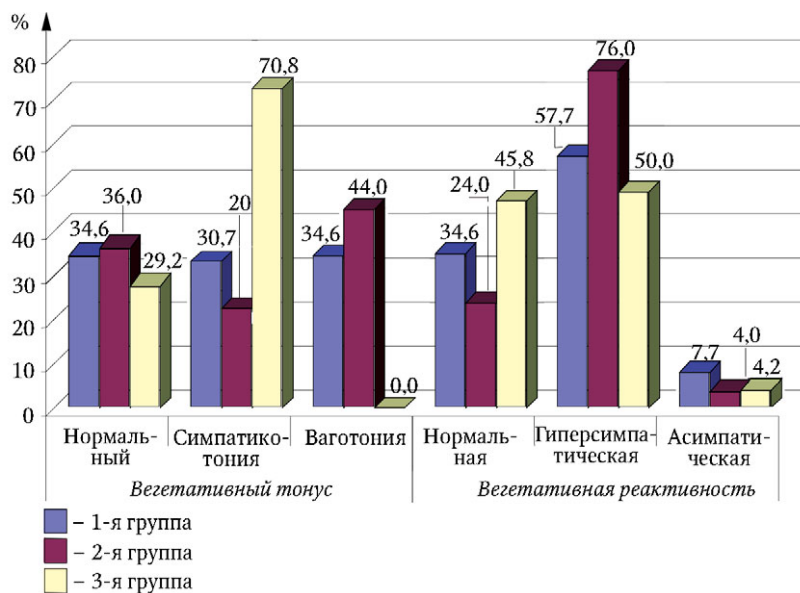


Рис. 19. Результаты КИГ

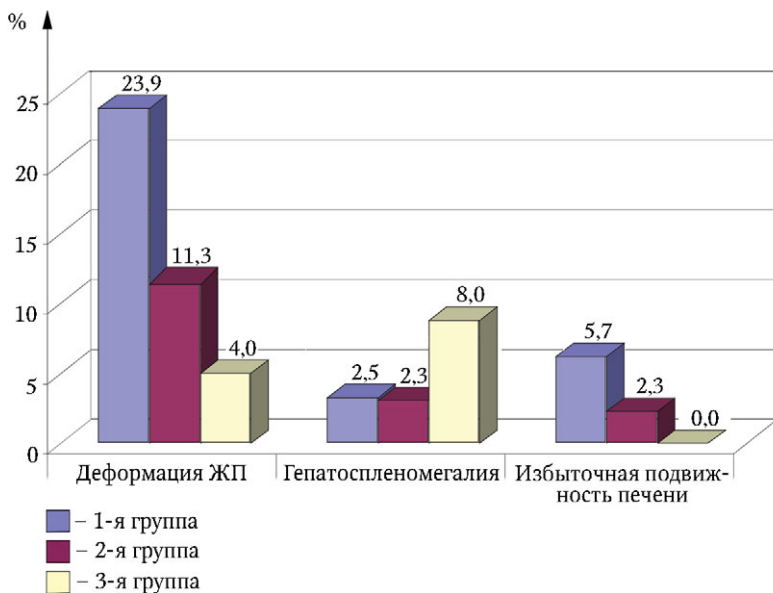


Рис. 20. Результаты УЗИ органов брюшной полости в исследуемых группах

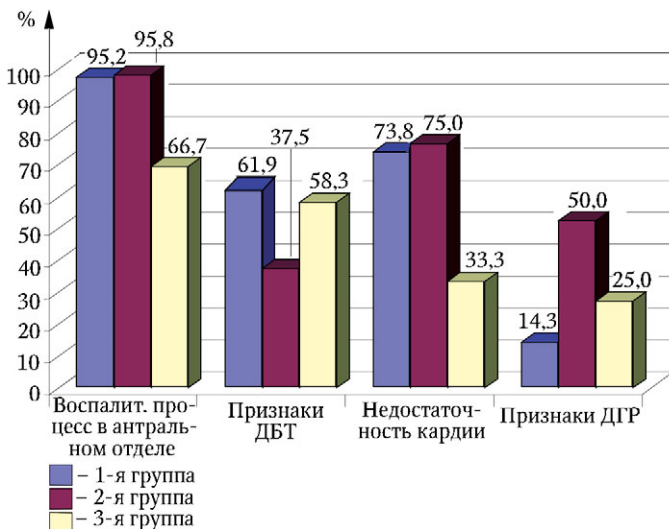


Рис. 21. Изменения при ФГДС в исследуемых группах

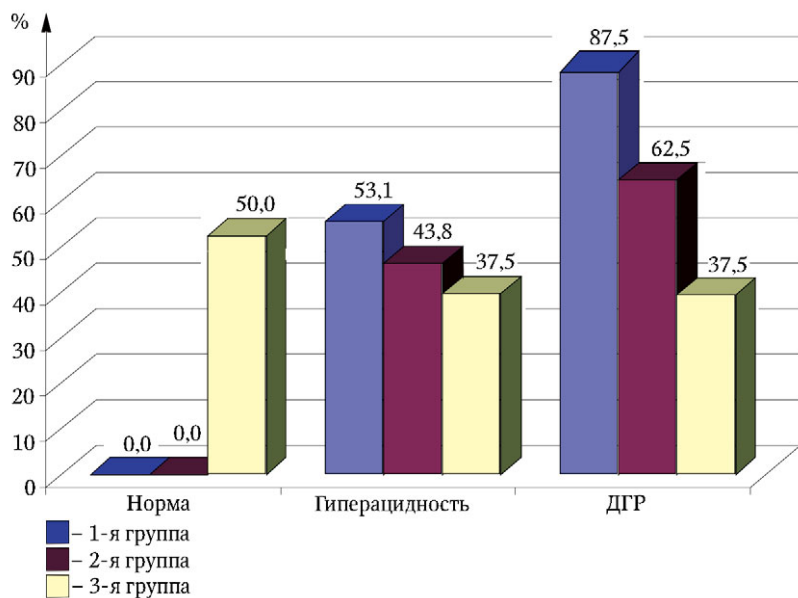


Рис. 22. Результаты суточного мониторинга pH желудка в группах

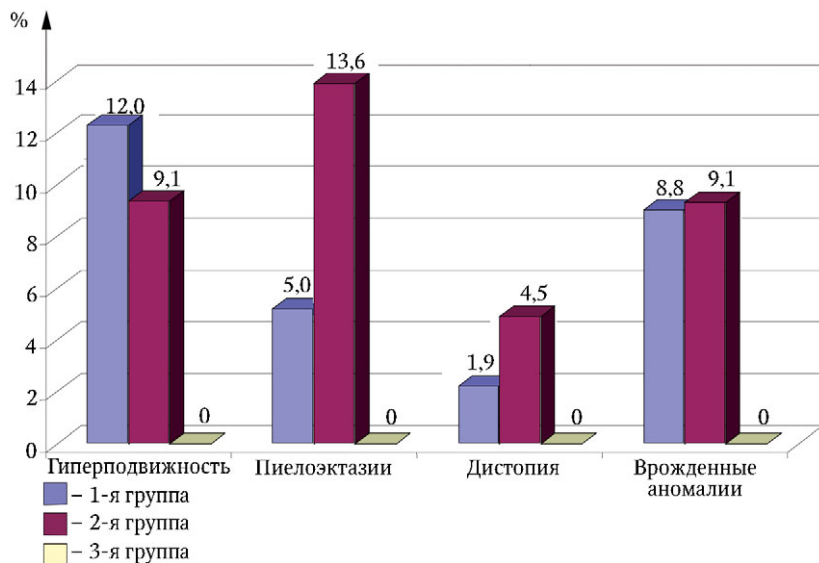


Рис. 23. Результаты УЗИ почек в исследуемых группах

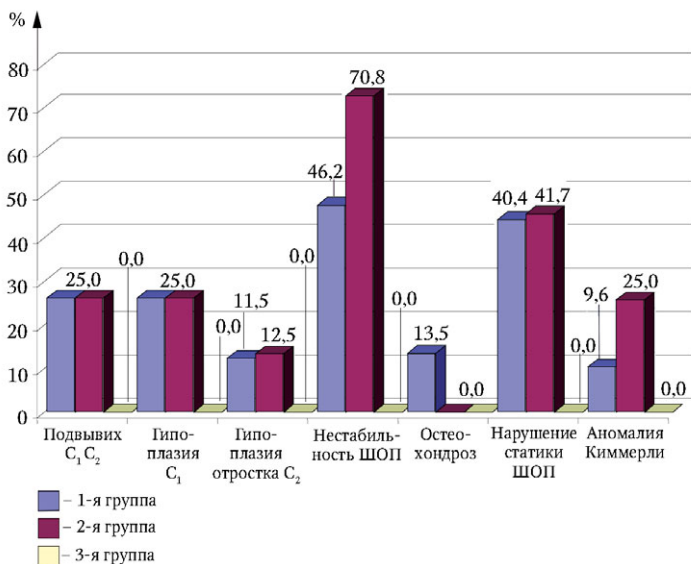


Рис. 24. Изменения при рентгенографии ШОП в исследуемых группах

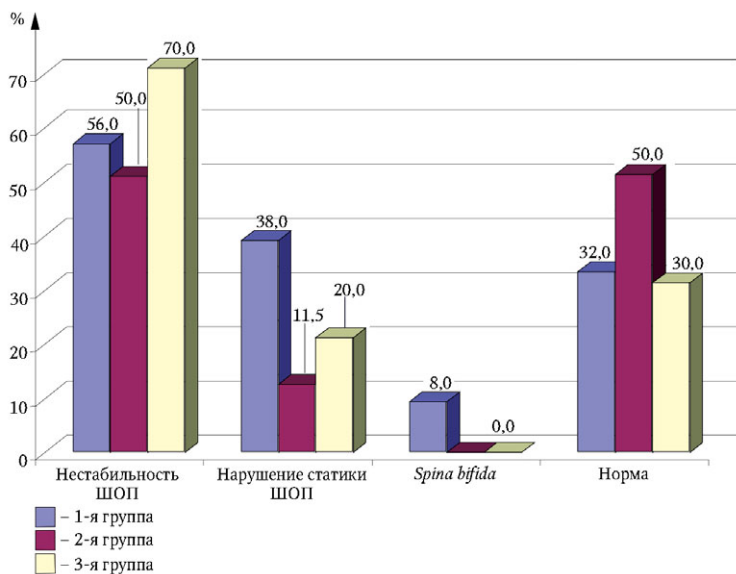


Рис. 25. Результаты УЗИ шейного отдела позвоночника в исследуемых группах

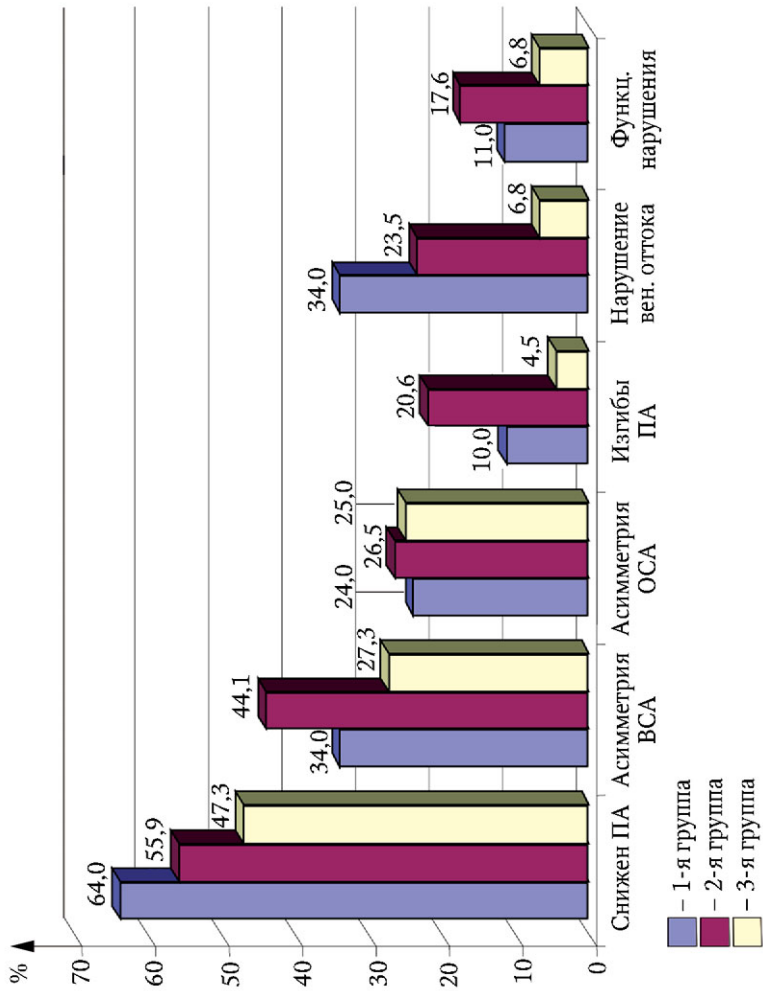


Рис. 27. Показатели УЗДГ магистральных сосудов головы в исследуемых группах

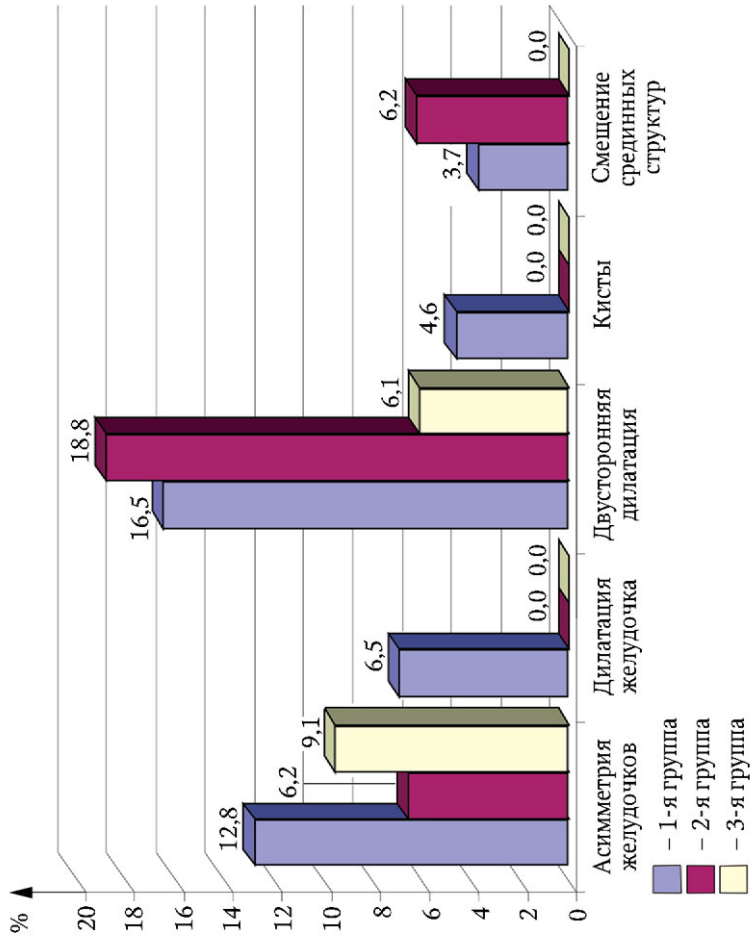


Рис. 28. Нейросонографические изменения у детей исследуемых групп

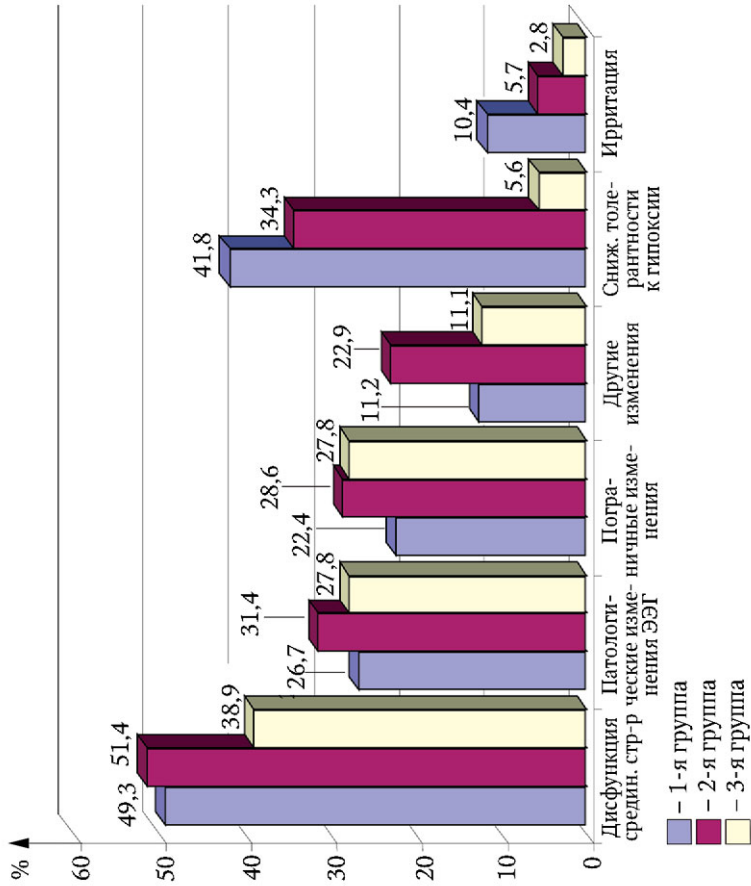


Рис. 29. Данные электроэнцефалографии у детей исследуемых групп

Арсентьев Вадим Геннадиевич,
Баранов Владислав Сергеевич,
Шабалов Николай Павлович

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
КАК КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ПРИЧИНА
ПОЛИОРГАНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ**

Редактор *М. А. Степанова*
Корректор *Т. А. Диг*
Компьютерная верстка *Е. С. Габерган*

Подписано в печать 07.10.2014. Формат 60×88¹/₁₆.
Печ. л. 14,5 + 0,75 печ. л. цв. вкл.
Тираж 500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15
Тел./факс: (812) 495-38-94, 495-36-12
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в типографии «L-PRINT»,
192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н

ISBN 978-5-299-00617-9



9 785299 006179

