



## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И МНОГОФАКТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ. РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

© Л.Н. Аббакумова<sup>1</sup>, В.Г. Арсентьев<sup>2</sup>, С.Ф. Гнусаев<sup>3</sup>, И.И. Иванова<sup>3</sup>, Т.И. Кадурина<sup>4</sup>,  
Е.Л. Трисветова<sup>5</sup>, В.В. Чемоданов<sup>6</sup>, М.Л. Чухловина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург»;

<sup>5</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь, Минск;

<sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

Поступила в редакцию: 12.02.2016

Принята к печати: 15.04.2016

**Резюме.** Моногенные формы наследственных нарушений соединительной ткани и дисплазии соединительной ткани полигенно-многофакторной природы достаточно распространены в популяции. Однако, несмотря на высокий уровень современных молекулярных технологий, уточнение их нозологической формы на сегодня по-прежнему остается отдаленной перспективой. Эти трудности обусловлены большим разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом их фенотипических проявлений, значительными размерами генов, кодирующих белки соединительной ткани, редкостью мажорных мутаций и малой доступностью молекулярно-генетических методов исследования для верификации диагноза. Уточнение частоты встречаемости дисплазий соединительной ткани затруднено отсутствием единой терминологии, унифицированных критериев диагностики, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления данной гетерогенной патологии. Первая часть рекомендаций посвящена педиатрическим аспектам диагностики наследственных нарушений соединительной ткани, имеющих согласованные международные критерии диагностики, и дисплазий соединительной ткани. Подробно освещены принципы ведения и тактики лечения пациентов с этой патологией. Внимание исследователей направлено на изучение проблемы модифицирующего влияния данной патологии на характер течения практически всех заболеваний. Это обосновывает целесообразность внесения дополнений к стандартам обследования и ведения этих больных с обязательным включением в комплексную терапию основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корригирующих нарушения, вызванные сопутствующей патологией.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани; наследственные нарушения соединительной ткани; диагностические критерии; синдром гипермобильности суставов; синдром Марфана; синдром Элерса – Данло.

## MULTIFACTORIAL AND HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS IN CHILDREN. DIAGNOSTIC ALGORITHMS. MANAGEMENT TACTICS. RUSSIAN GUIDELINES

© L.N. Abbakumova<sup>1</sup>, V.G. Arsentev<sup>2</sup>, S.F. Gnusaev<sup>3</sup>, I.I. Ivanova<sup>3</sup>, T.I. Kadurina<sup>4</sup>, E.L. Trisvetova<sup>5</sup>,  
V.V. Chemodanov<sup>6</sup>, M.L. Chuhlovina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Tver State Medical University, Russia;

<sup>4</sup> Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

<sup>6</sup> Ivanovo State Medical Academy, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2):5-39

Received: 12.02.2016

Accepted: 15.04.2016

**Abstract.** Monogenic forms of inherited disorders of connective tissue and multifactorial connective tissue dysplasia are quite common in the population. Despite the high level of modern molecular techniques, clarification of their nosology of today, still remains a distant prospect. These difficulties are due to a large variety of mutations expressed their phenotypic polymorphism clinical manifestations, the considerable size of the genes encoding the proteins of the connective tissue, a rarity major mutations and low availability of molecular genetic research methods to verify the diagnosis. Clarification of the incidence of connective tissue dysplasia hindered by the lack of common terminology, standardized diagnostic criteria, as well as the practical inaccessibility of modern molecular genetic techniques to identify this heterogeneous pathology. The first part is devoted to the recommendations of the pediatric aspects of diagnosis of hereditary disorders of connective tissue with agreed international diagnostic criteria, and connective tissue dysplasia. Details covered principles of tactics and treatment of patients with this pathology. The attention of researchers aimed at studying the problems of the modifying effect of this disease on the nature of the flow of almost all diseases. This proves the feasibility of making additions to the standards of inspection and management of these patients with the mandatory inclusion of a comprehensive treatment of the underlying disease additional treatment and rehabilitation, correcting disorders caused by comorbidities.

**Keywords:** connective tissue dysplasia; heritable connective tissue disorders; diagnostic criteria; joints hypermobility syndrome; Marfan syndrome; Ehlers-Danlos syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Моногенные формы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ) полигенно-многофакторной природы, видимо, достаточно часто распространены в популяции. Однако, несмотря на высокий уровень современных молекулярных технологий, уточнение нозологической формы ННСТ на сегодня по-прежнему остается отдаленной перспективой. Эти трудности обусловлены большим разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом их фенотипических проявлений, значительными размерами генов, кодирующих многочисленные белки соединительной ткани, редкостью мажорных мутаций и малой пригодностью классических молекулярно-генетических методов исследования для верификации диагноза. Уточнение частоты встречаемости ДСТ затруднено отсутствием единой терминологии, унифицированных критериев диагностики и отбора однотипных групп пациентов, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления генетической предрасположенности к данной гетерогенной патологии. В последнее десятилетие интерес к проблеме ДСТ резко возрос, а центр научно-практических интересов ощутимо сместился с Запада в Россию. Внимание отечественных исследователей направлено на изучение пробле-

мы модифицирующего влияния данной патологии на характер течения практически всех заболеваний [3, 19, 23, 25, 31, 32, 41]. Это обосновывает целесообразность внесения дополнений к стандартам обследования и ведения этих больных с обязательным включением в комплексную терапию основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корригирующих нарушения, вызванные сопутствующей патологией [18].

Знание основных принципов диагностики и лечения ННСТ и ДСТ необходимо врачам всех специальностей уже сегодня. Настоящие рекомендации основаны на современном международном опыте, а также принципе преемственности в трактовке данной патологии отечественными кардиологами и терапевтами. Наша цель — помочь врачу разобраться в вопросах терминологии, классификации, особенностях диагностики у детей ряда моногенных заболеваний соединительной ткани (СТ), имеющих согласованные международные критерии выявления, а также унифицировать подходы к диагностике ДСТ и наиболее значимых фенотипов. Это позволит сравнить полученные разными исследователями результаты, а представленные алгоритмы клинической диагностики в сочетании с современными методами молекулярно-генетических исследований могут дать важные результаты в отношении идентификации причинных генов. Первая часть рекомендаций

посвящена педиатрическим аспектам диагностики ННСТ, имеющих согласованные международные критерии диагностики, и соединительнотканых дисплазий. Подробно освещены общие принципы ведения и тактика лечения пациентов с различными заболеваниями СТ. Во второй части рекомендаций будут изложены особенности течения и тактики ведения различных заболеваний на фоне сопутствующей соединительнотканной патологии.

## 1. ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Терминология.** Термин ДСТ введен Р. Beighton в 1988 году [45]. В Российской Федерации он был признан в 1990 году на конференции по ДСТ в г. Омске [37]. В последние годы координирующим научным звеном в вопросах систематизации данных о ННСТ стала научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова во главе с профессором Э.В. Земцовским. По его инициативе в 2007 году были созданы Комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» были утверждены и изданы в 2009 году [27], а уже в 2012 году была выпущена их новая редакция [28]. Важным условием координационных исследований является согласование терминологии. Следует употреблять следующие единые термины и дефиниции.

**ННСТ** — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза.

**ДСТ** — гетерогенная группа заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрывается значительное количество генетически неоднородных моногенных ННСТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающих со стертой клинической картиной либо еще не диагностированные формы.

**Малые аномалии развития (МАР)** — наследуемые или врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, способные при определенных условиях стать причиной развития нарушений его функции.

**Врожденные пороки развития** — врожденные отклонения органа от нормального анатомического строения, приводящие к клинически значимым нарушениям его функции.

**ННСТ** (синонимы: наследственные заболевания соединительной ткани (НЗСТ); ранее в России — дифференцированные ДСТ, синдромальные ДСТ) характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях — верифицированным молекулярным диагнозом. ННСТ с локализованным дефектом имеют шифр в OMIM — электронном каталоге наследственных заболеваний (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) [72]. В МКБ-10 к классу XVII (врожденные аномалии и пороки) отнесены только пять нозологических форм ННСТ: синдром Элерса–Данло (Q79.6), синдром Марфана (Q87.4), несовершенный остеогенез (Q78.0), синдром гипермобильности суставов (M35.7) и пролапс митрального клапана (I34.1).

В настоящее время описано свыше 250 ННСТ, обусловленных мутациями в генах коллагенов и белков внеклеточного матрикса. Более 70 нозологических форм обусловлены мутациями в около 30 генах коллагенов и ферментов их биосинтеза [17]. Верификация диагноза ННСТ, несмотря на высокий уровень молекулярных технологий, пока затруднена. Это обусловлено большим разнообразием мутаций и выраженным клиническим полиморфизмом. Например, разные мутации в одном и том же гене могут приводить к совершенно разным по клинике заболеваниям, что связано с многофункциональностью соответствующего белка.

В то же время возможно развитие клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов. Данное обстоятельство объясняется тем, что продукты разных генов могут взаимодействовать между собой, формируя сложные белковые комплексы или участвуя в единой метаболической цепи. Проблема молекулярной диагностики ННСТ усугубляется большими размерами многих генов (более 500 тысяч пар нуклеотидов), кодирующих многочисленные белки СТ, и редкостью мажорных (доминирующих по частоте) мутаций. Классические молекулярно-генетические методы, применяемые для поиска новых мутаций (различные варианты ПЦР-анализа), малопригодны для диагностики ННСТ. Вместе с тем появившиеся в последние годы высокоскоростные методы секвенирования (определения нуклеотидной последовательности) ДНК нового поколения (New Generation Sequence) позволяют надеяться, что проблема поиска генов, ответственных за возникновение ННСТ, и иденти-

фикации в них мутаций в ближайшее время будет полностью решена. Особенно привлекателен метод *прямого секвенирования экзонов*, т. е. кодирующих фрагментов генов. При этом секвенируется не весь геном (3,2 млрд нуклеотидов), а только его смысловая (белок-кодирующая) часть всех генов (около 8 млн пар нуклеотидов), что позволяет всего за несколько часов выявить в них все мутации. Серьезным преимуществом данной методики в отличие от полногеномного секвенирования является возможность точной идентификации любых типов мутаций у каждого больного. Последнее обстоятельство с учетом выраженного клинического полиморфизма ННСТ представляется особенно важным [4–6]. Методика экзонного секвенирования в настоящее время доступна и в нашей стране, однако далека от разрешения проблема, как сделать эту технологию массовой, то есть доступной для практики.

*ДСТ* (ранее в России: недифференцированная ДСТ, синдром ДСТ, мезинхимальная недостаточность и др.) характеризуется многообразием клинических проявлений — от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии нередко с прогрессивным течением, не укладывающейся ни в одно из известных моногенных заболеваний СТ. Данная патология может быть отнесена к XIII классу (болезни костно-мышечной системы и СТ) МКБ-10. ДСТ, видимо, достаточно часто встречаются в практике врача-педиатра, достигая, по данным ряда авторов, от 9,8 до 35,7% [7, 22, 33, 35]. Подобный разброс свидетельствует о том, что их истинная популяционная частота просто неизвестна. ДСТ остаются недостаточно изученной проблемой, что обусловлено их клинической гетерогенностью, отсутствием унифицированной терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени тяжести. В последнее десятилетие интерес к данной проблеме чрезвычайно возрос, что во многом обусловлено модифицирующим и, как правило, негативным влиянием данной патологии на течение, прогноз и лечение самых различных заболеваний. Это диктует целесообразность внесения дополнений к стандартам обследования и терапии подобных больных и обязательного включения в комплексное лечение основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корригирующих нарушения, вызванные сопутствующей соединительнотканной патологией.

ДСТ — гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса СТ. В основе формирования данной патологии лежит

сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов [58].

Учитывая полиорганность и полисистемность поражения при ДСТ, можно предположить, что число *генов-кандидатов* при данной патологии превысит несколько сотен. Одни и те же гены и полиморфизмы ДСТ могут быть ассоциированы с разными многофакторными заболеваниями. Для соединительнотканых нарушений — это прежде всего болезни наиболее коллагенизированных органов-мишеней: желудочно-кишечного тракта, нервной, мочевыделительной, бронхолегочной, эндокринной систем и разнообразная аутоиммунная патология. В настоящее время имеется небольшое число исследований, посвященных изучению генетической предрасположенности к ДСТ [4, 23, 25, 59]. Перспективным направлением изучения генетических факторов риска развития ДСТ может стать широкое внедрение метода *полногеномного сканирования ассоциаций* (GWAS) в клиническую практику. Это позволит идентифицировать различные генетические полиморфизмы, лежащие в основе формирования патологии, установить причины клинической вариабельности ее течения, а также решить вопросы индивидуального подбора терапии, выявить лиц, предрасположенных к формированию ДСТ либо возникновению ассоциированной с ними соматической патологии, и проводить превентивные мероприятия по профилактике развития этих заболеваний в группах риска.

Тяжесть течения данной патологии, развитие осложнений могут быть обусловлены влиянием факторов *внешней среды*, состоянием *порога индивидуальной чувствительности* или *самого организма* к воздействию факторов среды, изменяющих фенотип или экспрессию генов без нарушения последовательности нуклеотидов в ДНК.

Особый интерес может представлять исследование функции генов, продукты которых вовлечены в патогенез ДСТ, анализ межгенных взаимодействий, а также эпигенетических факторов (метилирование ДНК, модификации гистоновых белков, регуляторные микроРНК), которые являются основными составляющими сложной системы координированной регуляции функции генома в норме и патологии [3].

Проблема ДСТ значима для врачей практически всех специальностей. Клинические проявления этих соединительнотканых нарушений настолько разнообразны, что врач нередко затрудняется интегри-



ровать множество отдельных симптомов и не может увидеть за ними единую системную патологию. Нередко такие пациенты наблюдаются у специалистов разного профиля, каждый из которых назначает свое лечение, которое во многих случаях оказывается несвоевременным, а нередко и малоэффективным. Назрела явная необходимость выработки междисциплинарного подхода к решению данной проблемы.

## 2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика включает: *сбор родословной* с акцентом на выявление накопления в семье признаков соединительнотканной дисплазии, *анализ жалоб* больного, *объективное обследование* пациента и членов его семьи с привлечением необходимых специалистов разного профиля, проведение обоснованного *клинико-инструментального*, *специального лабораторного* и молекулярно-генетического обследования [1, 9, 11, 16, 18, 20, 24, 29, 35, 38].

*Клинико-генеалогический анамнез* должен быть направлен на выявление ННСТ либо накопление признаков соединительнотканной патологии в семье, а также на уточнение типа наследования выявленной патологии, что позволит сократить путь диагностического поиска и сделать его более целенаправленным.

*Анализ жалоб.* Как правило, родители больного ребенка предъявляют многочисленные жалобы, которые можно свести к заинтересованности различных систем организма ребенка. Наиболее часто предъявляются жалобы, характерные для *вертеброгенной, костно-суставной, нервной и реже — сердечно-сосудистой патологии*. Подозрение на *вертеброгенную патологию* требует консультации *ортопеда, ортопеда-вертебролога*. Боли в спине или шее могут быть обусловлены *плоскостопием*, что определяет необходимость проведения *плантограммы и рентгенографии* различных отделов позвоночника. *УЗИ шейного отдела позвоночника* не выявляет морфологических изменений в позвонках: подвывихов, гипоплазии  $C_1C_2$ , признаков остеохондроза, но позволяет определять наличие их нестабильности без проведения дополнительного снимка. У детей с соединительнотканной патологией часто выявляются особенности строения шейного отдела позвоночника и кровотока магистральных сосудов головы, артериальные и венозные гемодинамические нарушения в экстракраниальных отделах магистральных сосудов головы: асимметрия и/или снижение скорости кровотока по позвоночным артериям, асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам, что является основанием для проведения *ультразвуковой доплерографии (УЗДГ)*

*сосудов в экстра- и интракраниальном режимах*. Для уточнения диагноза может потребоваться магнитно-резонансная томография (МРТ) различных отделов позвоночника, а при выраженных изменениях со стороны сосудов шеи или головы, выявляемых при УЗДГ, — МРТ в режиме ангиографии.

Подростки или родители больных детей с повышенной гибкостью суставов нередко предъявляют жалобы на артралгии, что в ряде случаев позволяет заподозрить синдром гипермобильности суставов (СГМС). Однако следует помнить, что диагностировать данную патологию можно только после исключения ревматологического заболевания. Для этого потребуются: клинический и биохимический анализы крови (СРБ, АСЛ-О, протеинограмма, трансаминазы, креатинин), исследование крови на ревматоидный и антинуклеарный факторы, антитела к хламидиям, боррелиям, бактериям кишечной группы (иерсинии, сальмонеллы и др.). Необходимы: анализ мочи, копрологическое исследование, исключение глистной инвазии, лямблиоза, инфицированности туберкулезом. Все эти пациенты должны быть осмотрены окулистом с помощью щелевой лампы. При наличии хронических очагов инфекции показана консультация ЛОР-врача, стоматолога, нефролога, других специалистов. Следует провести УЗИ суставов, а при рецидивирующих артралгиях — рентгенографию симметричных суставов в двух проекциях. При упорном болевом синдроме целесообразно сделать компьютерную томографию (КТ) или МРТ суставов. Отклонения от нормы результатов любого из исследований, например выявленный лейкоцитоз, повышение СОЭ или титра антинуклеарного фактора, требуют переосмысления первоначальной трактовки диагноза.

Следует помнить, что соединительнотканная патология детского возраста нередко сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника или во всем скелете, развитием остеопороза, что делает целесообразным включение в программу обследования *остеоденситометрии*.

Жалобы на быструю утомляемость, головные боли, синкопальные, аффективные состояния требуют консультации невролога, а при необходимости — психотерапевта. По показаниям назначаются УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов головного мозга, электроэнцефалография, МРТ головного мозга в обычном или сосудистом режимах.

Всем пациентам с подозрением на ННСТ или ДСТ показана консультация кардиолога с обязательным проведением эхокардиографии (ЭхоКГ) с целью выявления анатомических отклонений

в строении сердца. Для диагностики нарушений сердечного ритма, которые нередко являются факторами риска развития синдрома внезапной смерти, проводится ЭКГ в покое и с нагрузкой, суточное мониторирование сердечного ритма [39]. Все дети должны быть осмотрены окулистом, гастроэнтерологом, стоматологом и ЛОР-врачом. В обязательном порядке им следует провести УЗИ органов брюшной полости для исключения висцероптоза и МАР внутренних органов, а по показаниям — исследование чревного ствола аорты. При наличии показаний дополнительно пациенты консультируются гематологом, эндокринологом, хирургом, нефрологом, психологом, психотерапевтом и генетиком.

**Лабораторные исследования.** Наиболее часто определяют уровень гидроксипролина (ГОП) в биологических жидкостях (кровь, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость). Свободный ГОП — маркер деструкции коллагена, пептидносвязанный ГОП отражает процессы как распада, так и синтеза коллагена. Широкое распространение в последние годы получили методы анализа процесса распада (дезоксипиридинолин, пирилинкс-Д суточной мочи,  $\beta$ -Cross-Laps-тест крови) и синтеза коллагена I типа (остеокальцин, общий аминотерминальный пропептид проколлагена I типа, общий PINP). Методы определения: иммуноферментный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Большое диагностическое значение в ряде случаев имеет определение уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в суточной моче, позволяющее оценить состояние катаболизма межклеточного вещества СТ. Методы определения: по П.Н. Шараеву и др. (1987), тонкослойная хроматография.

Для оценки минерального обмена анализируют уровень общего и ионизированного кальция, содержание фосфора, общего витамина D<sub>3</sub> и его метаболитов, паратормона и кальцитонина в сыворотке крови, а при необходимости — содержание кальция и фосфора в суточной моче. Определенное диагностическое значение имеет исследование состояния микро- и макроэлементного статуса крови или тканей (волосы) и карнитинового обмена [19].

**План минимального (1-й этап) и возможного (2-й этап) лабораторного обследования** изложен в Приложении 3. Для диагностики отдельных типов синдрома Элерса–Данло проводится определение дефицита активности лизинггидроксилазы, тенасцина X [71] и фибронектина. Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев малодоступны практическому врачу, поэтому знание клинических и фенотипических признаков ННСТ является особенно важными.

## 2.1. Основные внешние признаки

*Основные внешние признаки* соединительнотканых заболеваний условно разделены на три группы: *костно-скелетные, эктодермальные и мышечные.*

### 2.1.1. Костно-скелетные

Патология СТ нередко сопровождается различными отклонениями в *физическом развитии*. Исследование основных антропометрических показателей проводится по общепринятым методикам. При определении площади поверхности тела пользуются специальными номограммами, в которых в качестве исходных параметров даны показатели длины и массы тела. Для больных с соединительнотканной патологией характерен астенический конституциональный тип, который проявляется увеличением продольных размеров тела.

Пропорциональность или гармоничность развития отдельных частей тела оценивают с помощью *индекса Вервека (ИВе)*. Формула расчета:

$$\text{ИВе} = \text{ДТ}/2 \cdot (\text{МТ} + \text{ОГК}),$$

где ДТ — длина тела; МТ — масса тела; ОГК — окружность грудной клетки. Индекс Вервека (ИВе) от 0,75 до 0,85 свидетельствует о преобладании поперечных размеров тела над продольными; от 0,86 до 1,25 — о гармоничном физическом развитии, а от 1,26 до 1,35 — об увеличении роста по сравнению с поперечными размерами тела.

Для оценки дефицита массы тела вычисляют массо-ростовой показатель — *индекс Варги (ИВа)*, который рассчитывают по формуле

$$\text{ИВа} = (\text{МТ (г)} / \text{рост (см)} \cdot 2) - (\text{возраст, годы} / 100).$$

В норме у детей в возрасте от 7 до 17 лет индекс Варги (ИВа) значительно превышает 1,5.

Для оценки преобладания продольных размеров тела над поперечными размерами используют два индекса:

а) *отношение окружности запястья к длине второго пальца кисти*. При этом окружность запястья определяется на уровне шиловидных отростков лучевой и локтевой костей. Длина второго пальца кисти измеряется от суставной щели пястно-фалангового сустава до бугристости ногтевой фаланги;

б) *отношение окружности шеи к длине кивательной мышцы*. Окружность шеи измеряют на уровне щитовидного хряща, а длину кивательной мышцы — при повороте головы от стернального конца ключицы до сосцевидного отростка височной кости.

Одним из симптомов является *долихостеномелия* (удлинение конечностей), которая определяется измерением трубчатых костей и оценкой расчетных индексов:

- соотношение длины кисти к росту > 11%, где длина кисти — это расстояние между шиловидным отростком и бугристостью ногтевой фаланги 3-го пальца;

- соотношение длины стопы к росту  $> 15\%$ , при этом длину стопы оценивают по плантограмме как расстояние от пяточного бугра до конца ногтевой фаланги 2-го пальца;
- соотношение размаха рук к росту (норма для взрослых —  $> 1,05$ ; для детей —  $> 1,03$ );
- отношение верхнего сегмента к нижнему сегменту (норма для белых взрослых —  $< 0,85$ , для афроамериканцев —  $< 0,78$ ; у детей от 0 до 5 лет —  $< 1,0$ ; от 6 до 7 лет —  $< 0,95$ ; 8–9 лет —  $< 0,9$ ; старше 10 лет —  $< 0,85$ ). Нижний сегмент измеряют от лонного сочленения (лобковой кости) до основания стопы (пола), верхний сегмент составляет разность между длиной тела и величиной нижнего сегмента. Следует помнить, что ни одно из этих соотношений не обеспечивает точного измерения избыточного роста костей при наличии тяжелой формы *сколиоза* или *кифоза*.

Изменения конечностей могут проявляться такими признаками, как арахнодактилия (длинные, тонкие, «паучьи» пальцы), гипермобильность суставов и плоскостопие. При выявлении арахнодактилии следует использовать:

- скрининг-тест большого пальца (симптом Штейнберга, Steinberg). Тест считают положительным, когда при сгибании второго–пятого пальцев над согнутым (приведенным) первым пальцем дистальная фаланга последнего выступает за пределы пятой пястной кости;
- увеличение длины среднего пальца кисти  $> 10$  см у взрослых;  $> 9$  см у подростков при измерении по ладонной поверхности от кожной складки у основания проксимальной фаланги пальца до конца дистальной фаланги;
- тест запястья (симптом Уолкера–Мердока, Walker-Murdoch), являющийся положительным в случае, когда пациент легко охватывает свое запястье мизинцем и большим пальцем противоположной руки;
- метакарпальный индекс (рентгенологический признак, Sinclair) — отношение длины к толщине кости. Нормальные значения метакарпального индекса варьируют от 5,5 до 8,0; умеренная арахнодактилия устанавливается при его величине от 8,1 до 8,5, выраженная — от 8,6 до 10,5.

Одним из значимых признаков ДСТ является *гипермобильность суставов* (ГМС), под которой понимают увеличение объема движений в одном или нескольких суставах по сравнению с условной среднестатистической нормой. К скелетным аномалиям относят *деформации стоп*, различающиеся по виду: типа «качалки», «конской», «полой», «пяточной», эквиновальгусной, эквиноварусной, плоской и плосковальгусной.

Большое клиническое значение среди деформаций стопы имеет плоскостопие. Для оценки продольного плоскостопия используют *подометрический индекс*, который представляет собой отношение высоты стопы к длине стопы, выраженное в процентах. При этом высота стопы — это расстояние, измеренное от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см кпереди от голеностопного сустава, а длина стопы определяется как расстояние от конца 1-го пальца до задней округлости пятки в мм. Индекс нормального свода стопы колеблется в пределах 31–29%, величина индекса в пределах 29–25% указывает на пониженный свод (плоскостопие), а значения ниже 25% свидетельствуют о выраженном плоскостопии.

*Костно-хрящевые дисплазии* характеризуют: акромелия (укорочение дистального отдела конечностей); мезомелия (укорочение средних отделов — предплечье, голень); ризомелия (укорочение проксимальных отделов — плечо, бедро).

*Деформации грудной клетки* могут быть достаточно разнообразными, но наиболее часто представлены двумя вариантами: воронкообразной и килевидной.

*Воронкообразная деформация грудной клетки* проявляется углублением в нижней части грудины различной степени. Степень деформации оценивают по индексу, рассчитываемому по рентгенограмме. При первой степени — глубина воронки не превышает 2 см, смещение сердца отсутствует; при второй — глубина не более 4 см, смещение сердца варьирует в пределах 2–3 см; при третьей — глубина воронки превышает 4 см со смещением сердца более 3 см.

*Килевидная грудная клетка* диагностируется по увеличению переднезаднего отдела грудной клетки и резкому выступанию грудины вперед. Выделяют три типа этой деформации — манубриокостальный, корпорокостальный и костальный.

*Манубриокостальный тип* характеризуется выпячиванием вперед рукоятки грудины и II–III реберных хрящей с одновременным смещением тела грудины кзади. Угол между рукояткой и телом грудины резко очерчен и более острый, чем в норме. Профиль грудной клетки имеет углообразную форму. Наибольший изгиб ребер отмечается по парастеральным линиям.

*Корпорокостальный тип* килевидной грудной клетки встречается несколько чаще. Выделяют круглую и пирамидальную формы.

*Круглая форма* характеризуется тем, что грудина изогнута вперед больше в ее средней или средней и нижней части.

При *пирамидальной форме* грудина направляется косо вниз и вперед по прямой линии от рукоятки



к мечевидному отростку. Максимально выступающей точкой является место соединения средней и нижней части грудины с мечевидным отростком, с углом, открытым кзади, и четко очерченной вершиной выпячивания, направленной вперед. Переднезадний размер грудной клетки значительно больше поперечного. Горизонтально расположенные ребра ограничивают дыхательные экскурсии. Указанные формы корпорокостальной грудной клетки могут сочетаться с западением нижних ребер с обеих сторон в боковых отделах, которые иногда ошибочно трактуются как рахитические борозды Гаррисона.

*Костальный тип* характеризуется выступанием передней грудной стенки за счет деформированных ребер, как правило, в сочетании с ротацией грудины вокруг продольной оси. При этом ребра на одной стороне выступают вперед, а на другой — находятся на нормальном уровне или западают.

*Патология позвоночника* проявляется: сколиозом, кифозом грудного отдела, лордозом поясничного отдела, «плоской или прямой» спиной, *spina bifida*.

*Сколиоз* может быть диагностирован клинически, если при наклоне вперед наблюдается различие по вертикали не менее 1,5 см между межреберными промежутками левой и правой половины грудной клетки; рентгенографически и методом компьютерной оптической топографии позвоночника. Клинико-рентгенологически (Чаклин В.Д., 1973) выделяют:

- сколиоз 1-й степени — угол  $\geq 10^\circ$ , незначительное искривление позвоночника во фронтальной плоскости, исчезающее в положении лежа, асимметрия стояния лопаток и надплечий при грудном и талии — при поясничном сколиозе, мышечная асимметрия в области дуги искривления;
- сколиоз 2-й степени — угол от  $11$  до  $30^\circ$ , искривление позвоночника, полностью не исчезающее в положении лежа, слабая выраженность компенсаторной дуги и реберного горба;
- сколиоз 3-й степени — угол от  $31$  до  $60^\circ$ , компенсаторная дуга, деформация грудной клетки, большой реберный горб, отклонение туловища в сторону основной дуги искривления;
- сколиоз 4-й степени — угол  $> 60^\circ$ , тяжелый фиксированный кифосколиоз, деформация скелета, нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

*Кифоз* — искривление позвоночника выпуклостью назад. *Лордоз* — искривление позвоночника выпуклостью вперед. Под термином «прямая спина» — понимают потерю физиологического кифоза грудного отдела позвоночника.

### 2.1.2. Эктодермальные проявления

Характеризуются гиперрастяжимостью, выявляемой безболезненным оттягиванием кожи на  $\geq 2$  см в области тыла кисти, на лбу, над наружными концами ключиц либо возможностью формирования кожной складки на кончике носа. В случае снижения или отсутствия естественной упругости и эластичности кожа определяется как дряблая. Кроме этого, кожа может быть тонкая, когда хорошо видны расположенные подкожно сосуды, иметь вид «папиросной бумаги». Часты варикозное расширение вен, келоидные рубцы, геморрагические проявления (экхимозы, петехии, положительные эндотелиальные пробы — жгута, щипка, манжетки). Помимо этих признаков могут иметь место очаги депигментации, гиперпигментации в области остистых отростков нижнегрудного отдела позвоночника, атрофические стрии, не связанные с ожирением, множественные пигментные пятна, гипертрихоз, телеангиоэктазии, гемангиомы. При пальпации на передней поверхности голени и в области локтевого сустава могут определяться подкожные узелки.

*Изменения ногтей* проявляются очаговой аплазией (отсутствие части ногтя), анонихией (отсутствие ногтевых пластинок), пахионихией (утолщение эпидермиса под ногтевой пластиной), лейконихией (белые пятна или полосы на ногтях).

*Со стороны волос* выявляют истончение, гипотрихоз (недоразвитие волосяного покрова), участки алопеции (выпадения волос).

*Изменения зубов и полости рта* характеризуются гиподентией (уменьшение количества зубов, связанное с отсутствием их зачатков), микродентией (малые размеры коронки зуба), тремами (увеличение расстояния между зубами), диастемой (увеличение расстояния между передними резцами), расщеплением язычка, дополнительными уздечками верхней и/или нижней губы, нарушением прикуса, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и др.

### 2.1.3. Мышечные изменения

Оценивают по состоянию мышечной силы, тонуса, осанки, наличию аплазии, атрофии, диастазы мышц, грыжевых выпячиваний различной локализации и увеличения объема пассивных движений в суставах.

## 2.2. Основные висцеральные признаки

*Органы зрения:* миопия ( $\geq 3D$ ), гиперметропия, астигматизм, мегалокорнеа, уплощение роговицы (по данным кератометрии), увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ), голубые склеры, эктопия, вывих/подвывих хрусталика, ириодонез (дрожание радужки), отслойка сетчатки, деструк-



ция стекловидного тела, гипоплазия радужки или мерцательной мышцы, косоглазие, эндофтальм, антимонголоидный разрез глазных щелей.

**Сердечно-сосудистая система:** дилатация корня аорты, пролапс митрального клапана; пролапсы трикуспидального, аортального клапанов, эктопическое крепление хорд передней, задней створок митрального клапана, нарушенное распределение хорд к створкам митрального клапана, продольные, диагональные, поперечные трабекулы в левом желудочке; малая аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, асимметрия створок аортального клапана, увеличенный евстахиев клапан; ранняя варикозная болезнь; стеноз чревного отдела аорты; патологическое удлинение, извитость и другие нарушения архитектоники артериальных и венозных сосудов.

**Нервная система:** нестабильность шейного отдела позвоночника, патологическая извитость сосудов головного мозга, позвоночника, церебральные ангиодистонии, вертебрально-базилярная недостаточность, дорсалгия, синкопе, синдром вегетососудистой дистонии, ранний остеохондроз, мышечная гипотония и/или гипотрофия.

**Бронхолегочная система:** трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомалия, трахеобронхомегалия, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, синдром Вильямса–Кемпбелла, приобретенный поликистоз легких, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, рецидивирующие ателектазы.

**Органы брюшной полости:** висцероптоз, аномалии формы и расположения желудка, множественные перегибы и деформация желчного пузыря, диафрагмальная грыжа, несостоятельность кардии желудка, гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы, дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника, долихосигма, мегаколон, недостаточность баугиниевой заслонки.

**Гематологические признаки:** легкое образование экхимозов, петехий и гематом при незначительных ударах, носовые, маточные кровотечения, доброкачественная микрогематурия, нарушения агрегационной функции тромбоцитов, дефицит/снижение активности фактора Виллебранда, дисфибриногенемия, ассоциированные тромбофилии.

**Иммунная система:** рецидивирующие вирусные, бактериальные и микотические инфекции; снижение функциональной активности клеток моноцитарно/макрофагального звена, содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), продукция малоэффективных антител.

**Урогенитальные проявления:** крипторхизм, эктопия яичка, варикоцеле, водянка оболочек яичка, спаечный фимоз.

**Мочевыводящая система:** нефроптоз, гипотония чашечно-лоханочной системы с развитием пиелозектазии, гидронефроза, гидроуретеронефроза, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия (чаще — оксалатно-кальциевая кристаллурия).

**Репродуктивная система:** задержка формирования вторичных половых признаков; маточные кровотечения пубертатного периода, меноррагия, вторичная аменорея, предменструальный синдром, дисменорея.

**Эндокринная система:** высокорослость, задержка формирования вторичных половых признаков, гипопункция щитовидной железы, белково-энергетическая недостаточность.

**Стоматологические проявления:** нарушение дентино- и эмалеобразования, пародонтит, олигодентия, тремы, сверхкомплектность, аномальный рост клыков и зубов мудрости, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.

**Оториноларингологические нарушения:** искривление носовой перегородки, ларингомалия, отосклероз, нейросенсорная тугоухость.

### 2.3. Малые аномалии развития

МАР — изменения строения различных органов и тканей, как правило не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. МАР разделяют на внешние и висцеральные. Среднее количество МАР у детей с соединительнотканными заболеваниями достоверно выше, чем в популяции, что лишь подтверждает их диагностическую роль в распознавании данной патологии. Значимые для диагностики МАР у детей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинически значимые для диагностики дисплазии соединительной ткани малые аномалии развития у детей

Внешние	МКБ-10	Внутренние	МКБ-10
Высокое небо	Q38.5	Открытое овальное окно	Q21.4
Мягкие ушные раковины	Q17.8	Другие малые аномалии сердца	Q24.8
Макродактилия 1-го пальца стопы	Q74.2	Пролапс (пролабирование) митрального клапана	I34.1

Таблица 1 (Окончание)

Внешние	МКБ-10	Внутренние	МКБ-10
Кожная синдактилия 2-го и 3-го пальцев стоп	Q66.0	Атипичное количество (в норме — 3), пограничное расширение / расположение печеночных вен	Q26
Сандалевидная щель	Q70.9	Аномальное расположение ветви / ветвей воротной вены	Q26.8
Поперечная исчерченность стоп	L94.9	Нефроптоз	N29
Телеангиоэктазии	I78.0	Гипотония чашечно-лоханочной системы	N04
Гиперпигментация кожи	L81.9	Варикоцеле	I86.1
		Нарушение архитектоники сосудов	Q27.8

МАР обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, некоторые из них подвергаются обратному развитию (например, открытое овальное окно, увеличенный евстахиев клапан). Другие сохраняются в течение жизни и становятся фактором риска формирования кардиальной патологии [11–14, 30, 64]. Имеются данные, что изолированные висцеральные МАР достоверно чаще встречаются у детей старшего возраста и подростков (11–17 лет) по сравнению с младшей возрастной группой (6–10 лет) [33].

На основании результатов проведенных фенотипических исследований, обследования семьи, анализа родословной, инструментальных, лабораторных исследований врач вправе заподозрить ННСТ и провести синдромологический поиск. Ниже представлены международные рекомендации по диагностике наиболее распространенных моногенных ННСТ.

### 3. ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ИМЕЮЩИХ СОГЛАСОВАННЫЕ КРИТЕРИИ

На сегодня имеется 7 нозологических форм, для которых согласованы международные критерии диагностики [24].

1. Синдром Марфана, OMIM: 154700; Гентские критерии (Ghent criteria). De Paepe A. et al., 1996 [49]; Loeys A. et al., 2010 [61].
2. Синдром Элерса–Данло, OMIM: 130000; 130010; 130050; 225400; 229200; 130060; 225410; Villefranche criteria. Beighton P. et al., 1998 [46].
3. Синдром гипермобильности суставов. Brighton-Grahame criteria, 2000 [53, 55].
4. Несовершенный остеогенез. Шифр по МКБ-10 — Q78.0; OMIM: 166200; 166240; 166210; 259420; 166220; 610967; 613982; 610682; 259440; 613848; 610968; 613849; 614856; 615066; 615220.
5. Пропалс митрального клапана [44]. Шифр по МКБ-10 I34.1.

6. Семейный синдром марфаноидной внешности (синоним Loeys-Dietz syndrome, type 2B; OMIM:610380, ранее синдром Марфана тип 2, OMIM:154705); критерии Malfait F. et al. [66].
7. MASS-синдром; OMIM 604308 [60].

#### 3.1. Синдром Марфана

*Синдром Марфана* (СМ, Marfan, OMIM: 154700; шифр МКБ-10 — Q87.4) — ННСТ, ведущим проявлением которого являются расширение аорты, эктопия хрусталика, разнообразные скелетные аномалии. Тип наследования — аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота диагностированных случаев 1 : 5000–1 : 10 000–15 000, тяжелых форм — 1 : 25 000–1 : 50000 новорожденных. Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой.

*Этиология.* В 95% случаев СМ вызывается мутациями в гене белка фибриллина 1-го типа (*FBN1*), расположенного на длинном плече 15-й хромосомы (15q21.1). Фибриллин 1-го типа — гликопротеид, участвующий в микрофибриллярной системе, обеспечивающей основу эластическим волокнам СТ. У всех больных СМ в биоптате кожи и культуре фибробластов выявляется снижение числа микрофибрилл. Для гена *FBN1* известно более 1000 мутаций. Полная корреляция между генотипом и фенотипом отсутствует [52].

*Клиника.* Характерно раннее начало и прогрессирующее течение заболевания. Уже в периоде новорожденности выявляются арахнодактилия, долихостеномелия и тенденция к увеличению длины тела. В дальнейшем больных отличает дефицит массы тела, долихоцефалическая форма черепа, узкое лицо, аркообразное небо, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, тенденция к гиперрастяжимости кожи, моторная неловкость движений. Характерны деформации грудной клетки (килевидная, воронкообразная), аномалии позвоночника (сколиоз, кифоз, ювенильный остеохондроз, нестабильность шейного отдела), вывихи голеностопных суставов и плоскостопие.

Астеническое телосложение формируется уже к 1–3 годам, деформация грудной клетки — к 4–7, весь спектр скелетных нарушений — к 14–16. Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) — к 2–7 годам и позже. Практически у всех больных наблюдается поражение крупных сосудов и сердца. Особое диагностическое значение имеет расширение или аневризма аорты [63]. Типичны нарушения органов зрения: миопия высокой степени, подвывих, сферичность, уменьшение размеров хрусталика, отслойка сетчатки. Нередко выявляются бедренные или паховые грыжи, варикозное расширение вен нижних конечностей, повышенная кровоточивость, висцероптоз, эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс, в ряде случаев — нарушения эмоционально-волевой сферы.

Диагностика СМ основывается на Гентских критериях De Paere A. et al. (1996) [49], пересмотренных Loeys A. et al. (2010) [62]. В основу положено выявление наиболее специфических признаков, характеризующих степень выраженности соединительнотканых нарушений органов и систем, наличие расширения корня аорты, эктопии хрусталика и отягощенности семейного анамнеза. Оценка внешних и висцеральных признаков системного вовлечения СТ (СВСТ) в баллах представлена в таблице 2.

Три балла присвоено сочетанию признаков *арахнодактилии* (симптом «запястья» + симптом «большого пальца»). *Килевидная деформация грудной*

*клетки* для диагностики СМ более специфична, чем *воронкообразная*. В 2 балла оценена *протрузия вертлужной впадины*, диагностическим признаком которой является медиальная протрузия вертлужной впадины за пределы подвздошно-седалищной линии в переднезадней угловой проекции таза  $\geq 3$  мм. *Разгибание локтевого сустава* считается неполным, если угол между плечом и предплечьем составляет  $\leq 170^\circ$ . Выявление у пациента трех из перечисленных пяти лицевых *дизморфий* оценено в один балл.

*Пояснично-крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки* диагностируется с помощью магнитно-резонансной томографии. Статистически значимым критерием дуральной эктазии у детей и подростков с СМ является увеличение соотношения диаметров дурального мешка и тел  $L_5$ - и  $S_1$ -позвонков, а также увеличение сагиттального диаметра дурального мешка на уровне  $S_1$  по сравнению с  $L_4$  [56]. В последние годы дуральная эктазия считается одним из главных диагностических критериев СМ и маркером тяжести поражения СТ [43, 62, 70]. Показано, что кардиальные проявления СМ совпадают с наличием дуральной эктазии в 95–100% случаев. Однако следует помнить, что этот признак может встречаться и при других заболеваниях СТ. По одному баллу СВСТ имеют *пролапс митрального клапана* и *миопия*  $\geq 3$  диоптрий, которые, как и другие проявления СВСТ, не относящиеся к костной системе, могут наблюдаться при самых разных заболеваниях

Таблица 2

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани (Loeys A. et al., 2010)

Признаки	Баллы
Сочетание положительных признаков 1-го пальца и запястья	3
Признаки 1-го пальца и запястья по отдельности	по 1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	по 1
Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Пояснично-крестцовая дуральная эктазия	2
Протрузия вертлужной впадины, подтвержденная рентгенологически	2
Снижение соотношения верхнего и нижнего сегмента туловища*	1
Сколиоз или кифосколиоз	1
Снижение возможности выпрямления локтя $\leq 170^\circ$	1
Наличие трех из перечисленных черепно-лицевых признаков: долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия $> 3D$	1
Пролапс митрального клапана (все типы)	1
Максимально: 20 баллов; диагностически значимы: $\geq 7$ баллов	
* — у детей 0–5 лет — $< 1,0$ ; 6–7 лет — $< 0,95$ ; 8–9 лет — $< 0,9$ ; $\geq 10$ лет — $< 0,85$ + соотношение размаха рук к длине тела $> 1,05$ + сколиоз I–II степени	

СТ или выступать в качестве самостоятельных нозологических форм.

*Атрофические полосы кожи* (стрии) рассматриваются в качестве значимого диагностического признака, если они не связаны с выраженными изменениями веса и располагаются на спине, в поясничной области, плечевом поясе, подмышечной области или бедрах. Оценку размеров аорты рекомендовано проводить на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела аорты. При этом нельзя пользоваться абсолютными значениями диаметра аорты. Рекомендуется проводить расчет Z-критерия, позволяющего учесть возраст и массоростовые данные пациента [27, 28]. За увеличение размера аорты принято значение Z-критерия  $\geq 2$  для пациентов в возрасте старше 20 лет и  $\geq 3$  — для пациентов моложе 20 лет.

Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных семейного анамнеза [61].

Критерии диагностики СМ при отсутствии семейного анамнеза.

1. Расширение аорты  $\geq 2\sigma$  + эктопия хрусталика.
2. Расширение аорты  $\geq 2\sigma$  + наличие мутации в гене *FBNI*.
3. Расширение аорты  $\geq 2\sigma$  +  $\geq 7$  признаков СВСТ.

4. Эктопия хрусталика + наличие мутации в гене *FBNI* + расширение аорты.

Критерии диагностики СМ при наличии семейного анамнеза.

1. Эктопия хрусталика.
2.  $\geq 7$  признаков СВСТ.
3. Расширение аорты  $\geq 2\sigma$ .

По данным литературы, диагностика СМ на основании Гентских критериев возможна у 95% взрослых и у 56% детей, являющихся носителями мутации в гене *FBNI* [52]. У детей и подростков верификация данной патологии должна строиться с учетом баллов СВСТ и величины Z-критерия. Если показатель СВСТ ( $< 7$ ) и/или диаметр корня аорты достигает только пограничных значений ( $Z < 3$ ), данные молекулярно-генетического исследования отсутствуют, следует ставить диагноз «ДСТ. Марфаноподобный фенотип». Диагноз «синдром Марфана» правомочен только в случае нарастания дилатации корня аорты ( $Z \geq 3$ ) и исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом (см. табл. 3). Если мутация в гене *FBNI* выявлена, а  $Z = 3$ , показано продолжить регулярное ЭхоКГ-наблюдение. Диагноз СМ может быть поставлен только при превышении порогового значения размера аорты.

Таблица 3

Основные наследственные нарушения соединительной ткани с марфаноподобным фенотипом

Нозологическая форма, OMIM	Ген, локализация	Клинические проявления
Синдром аневризмы аорты Лоеса–Дитца, тип 2В; 610380; семейный синдром марфаноидной внешности; ранее синдром Марфана, тип 2; 154705	<i>TGFBR2</i> 3p24.1	Скелетные, сердечно-сосудистые проявления СМ, отсутствие/слабая выраженность патологии органов зрения, извитость артерий, аневризмы/диссекции восходящего/грудного отдела аорты, других артерий, пролапс митрального клапана (ПМК), долихоцефалия
Синдром аневризмы аорты Лоеса–Дитца, тип 1В; 610168		Скелетные, сердечно-сосудистые проявления СМ, извитость сосудов, внутричерепные аневризмы, субаракноидальные кровоизлияния, высокое небо, отсутствие эктопии хрусталика
Синдром Лоеса–Дитца, тип 4; 614816		Скелетные, сердечно-сосудистые проявления СМ, извитость артерий, расслаивающие аневризмы аорты, ВПС, глазной гипертелоризм, расщепление небного язычка/твердого неба, долихоцефалия, нормальный рост, отсутствие эктопии хрусталика, когнитивные нарушения
Диафизарная дисплазия, болезнь Камурати–Энгельмана; 131300	<i>TGFBI</i> 19q13.2	Гиперостоз, склероз диафизов длинных трубчатых костей, долихостеномелия, деформация позвоночника
Синдром Лоеса–Дитца, тип 1А; синдром Фурлонга; синдром Лоеса–Дитца аневризмы аорты, тип 1А; 609192	<i>TGFBR1</i> 9q22	Расслаивающие аневризмы аорты, сонных, коронарных и других артерий в молодом возрасте
Синдром Лоеса–Дитца, тип 2А; синдром аневризмы аорты; семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты; 608967		Семейная форма расслаивающейся аневризмы грудного отдела аорты в сочетании с открытым артериальным протоком
Семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты, ливедо сетчатки, флоккулы радужки; 611788	<i>MYH11</i> 16p13.11	Семейная форма расслаивающейся аневризмы аорты, ливедо сетчатки и флоккулы радужки



Таблица 3 (Окончание)

Нозологическая форма, OMIM	Ген, локализация	Клинические проявления
Синдром Лоеса–Дитца, тип 3; 613795	<i>SMAD3</i> 15q22.33	Артериальные аневризмы, ранний остеоартрит
Синдром извитости артерий; 208050	<i>SLC2A10</i> 20q13.12	Генерализованная извитость, удлинение, стенозы артерий, лицевые дизморфии
Синдром Элерса–Данло кифосколиотический; 225400	<i>PLOD1</i> 1p36.3	Гипермобильность суставов, врожденный сколиоз и мышечная гипотония, разрывы артерий, марфаноидный фенотип
Синдром марфаноидной гипермобильности OMIM: 154750	—	Марфаноидный фенотип, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, камптодактилия 5-го пальца

### 3.2. Синдром Элерса–Данло

Синдром Элерса–Данло, (СЭД, Ehlers-Danlos, SED, шифр МКБ-10 — Q79.6). СЭД — гетерогенная группа наследственных нарушений СТ, ведущими проявлениями которых являются гиперрастяжимость, хрупкость кожи и гипермобильность суставов. Ниже (табл. 4 и табл. 5) представлены Вилльфраншская классификация СЭД (Beighton P. et al., 1998) и Вилльфраншские критерии диагностики СЭД [46].

Для клинической диагностики СЭД необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. Наличие одного или более малых критериев позволяет детализировать тип заболевания. Наличие только малых критериев дает основание предполагать *элерсоподобное* заболевание, характер которого может быть уточнен после проведения молекулярно-генетического обследования.

Таблица 4

Классификация синдрома Элерса – Данло (Beighton P. et al., 1998)

Тип (новый)	Тип (старый)	Частота	OMIM	Гены
Классический	СЭД 1 СЭД 2	2–5 : 100 000	130000 130010	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> , <i>COL1A1</i>
Гипермобильный	СЭД 3	1 : 10000–15 000	130020	<i>COL3A1</i> , <i>TNXB</i>
Сосудистый	СЭД 4	1 : 100 000	130050	<i>COL3A1</i>
Кифосколиотический	СЭД 6	Описано > 100 случаев	225400 229200	<i>PLOD1</i>
Артрохалазисный	СЭД 7А СЭД 7В	Описано ≈ 30 случаев	130060	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>
Кожный	СЭД 7С	Описано ≈ 10 случаев	225410	<i>ADAMTS2</i>

Таблица 5

Вилльфраншские критерии (Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998) диагностики синдрома Элерса – Данло с дополнениями

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
Классический тип, OMIM: 130000; 130010		
1. Повышенная растяжимость кожи. 2. Широкие атрофические рубцы. 3. Гипермобильность суставов (ГМС)	Гладкая, бархатистая кожа. Моллюскоподобные псевдоопухоли. Подкожные сферические образования. Растяжение/вывихи/подвывихи суставов, плоскостопие. Мышечная гипотония, задержка моторного развития. Легко возникающие гематомы. Выраженная растяжимость и слабость тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность). Послеоперационные грыжи. Наличие аналогичных заболеваний в семье	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> коллаген 5-го типа, альфа-1-цепь; коллаген 5-го типа, альфа-2-цепь
Гипермобильный тип, OMIM: 130020		
1. Гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа. 2. Генерализованная ГМС	Рецидивирующие вывихи/подвывихи суставов. Хронические боли в суставах/конечностях. Наличие аналогичных заболеваний в семье	<i>COL3A1</i> , коллаген 3-го типа, альфа-1-цепь; <i>TNXB</i> , тенаскин X

Таблица 5 (Окончание)

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
Сосудистый тип, OMIM: 130050		
1. Тонкая, просвечивающая кожа. 2. Артериальная/интестинальная/маточная слабость или разрывы. 3. Обширные кровоподтеки и повышенная ранимость. 4. Характерный внешний вид лица	Акрогерия. Гипермобильность мелких и средних суставов. Разрыв сухожилий и мышц. Эквиноварусная деформация стоп. Ранняя варикозная болезнь. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула. Пневмоторакс/пневмогемоторакс. Недоразвитие десны. Наличие аналогичных заболеваний в семье, внезапная смерть близких родственников	<i>COL3A1</i> , коллаген 3-го типа, альфа-1-цепь
Кифосколиотический тип, OMIM: 225400		
1. Генерализованная ГМС. 2. Врожденная мышечная гипотония. 3. Врожденный прогрессирующий сколиоз	Ранимость кожи, атрофические рубцы. Склонность к гематомам. Разрыв артерий. Марфаноидная внешность. Уменьшение размеров роговицы. Остеопения. Наличие аналогичных заболеваний в семье	<i>PLOD1</i> , лизилгидроксилаза-1
Артрохалазия, OMIM: 130060		
1. Тяжелая генерализованная ГМС, рецидивирующие вывихи/подвывихи. 2. Врожденный двусторонний вывих тазобедренных суставов	Гиперрастяжимость, ранимость кожи, атрофические рубцы. Легко возникающие гематомы. Мышечная гипотония. Кифосколиоз. Остеопения	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> , коллаген 1-го типа, альфа-1-цепь; коллаген 1-го типа, альфа-2-цепь
Дерматоспараксис, OMIM: 225410		
1. Выраженная гиперрастяжимость кожи. 2. Провисающая, «лишняя» кожа	Мягкая, рыхлая текстура кожи. Легко возникающие гематомы. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Большие грыжи (пуповинные, паховые)	<i>ADAMTS2</i> , проколлагеновая N-протеиназа
Прочие формы: 130080, 225310, 147900, 130070 и др. относят к неклассифицированным типам		

### 3.3. Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (НО, Osteogenesis imperfecta, болезнь Лобштейна–Вролика; шифр по МКБ-10 — Q78.0) — гетерогенная группа ННСТ, ведущим проявлением которых является повышенная ломкость длинных трубчатых костей. Частота в популяции — 7,2:10000, наиболее распространен 4-й тип.

**Клиника.** Типичный признак — склонность к переломам трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме, укорочение и искривление конечностей вследствие переломов, мышечные атрофии, разболтанность или контрактуры суставов, голубые склеры, желто-коричневый цвет зубов, деформации позвоночника, грудной клетки, длительное незаращение родничков и швов черепа, преобладание размеров мозгового черепа над лицевым, отосклероз. Переломы хорошо срастаются с образованием костной мозоли. Рентгенологически выявляют: диффузный остеопороз, «прозрачность» костей, резкое истончение кортикального слоя, уменьшение поперечника диафизов, расширение метафизов, сет-

чатый рисунок губчатого вещества, множественные костные мозоли и деформации скелета.

По срокам начала заболевания выделяют: 1. *Раннюю форму* (Вролика) — переломы возникают внутриутробно или сразу после рождения ребенка. 2. *Позднюю форму* (Лобштейна) — переломы возникают после начала ходьбы.

**Этиология.** В основе НО чаще всего лежат более 400 мутаций в генах, кодирующих синтез  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -цепей коллагена I типа, либо ферментов, принимающих участие в их созревании. Наиболее тяжелые формы наблюдаются в случаях замены в белке коллагена глицина на какую-либо другую аминокислоту; мутации гена коллагена  $\alpha_2$ -цепи протекают благоприятнее, чем  $\alpha_1$ -цепи. У больных снижена дифференцировка остеобластов, нарушено отложение солей кальция и фосфора в костной ткани, синтез и распад коллагена.

На сегодня выделяют 15 типов НО; I, II, III, IV и V типы наследуются аутосомно-доминантно и обусловлены мутациями генов *COL1A1*, *COL1A2*.

Исключением является V тип, который вызывают мутации в гене *IFITM*. Типы VI–XV НО наследуются *аутосомно-рецессивно* и вызваны мутациями генов *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*,

*SP7*, *BMP1*, *TMEM38B* и *WNT1* в гомозиготном состоянии. Современная молекулярно-генетическая и клиническая характеристика НО представлена в таблице 6.

Таблица 6

Молекулярно-генетическая и клиническая характеристика несовершенного остеогенеза

Тип, OMIM	Тип наследования	Ген, локализация, первичный биохимический дефект	Клинические проявления
IA, 166200 IB, 166240	Аутосомно-доминантный (АД)	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22, альфа-1-цепь коллагена 1-го типа; <i>COL1A2</i> , 7q22.1, альфа-2-цепь коллагена 1-го типа	Множественные переломы в дошкольном возрасте, прогрессирующая деформация длинных трубчатых костей, голубые склеры, тугоухость в 50 % случаев. Тип А — без незавершенного дентиногенеза; тип В — с завершённым дентиногенезом
II, 166210	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22; <i>COL1A2</i> , 7q22.1	Множественные внутриутробные переломы костей, деформации скелета, «мембранозный» череп, синдром дыхательных расстройств, перинатальная гибель, голубые склеры
III, 259420	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22; <i>COL1A2</i> , 7q22.1	Рецидивирующие переломы длинных трубчатых костей нередко во время родов, прогрессирующая деформация скелета, ГМС, несовершенный дентиногенез, нормальные склеры и слух
IV, 166220	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22	Редкие переломы, медленно прогрессирующие деформации костей, нормальные склеры и слух. Тип А — без незавершенного дентиногенеза; тип В — с завершённым дентиногенезом
V, 610967	АД	<i>IFITM</i> , 11p15.5, интерферон-индуцированный трансмембранный белок-5	Частые переломы длинных трубчатых костей, позвоночника, костные деформации, кальцификаты, остеопения скелета, нормальные склеры, отсутствие нарушений дентиногенеза
VI, 613982	Аутосомно-рецессивный (АР)	<i>SERPINF1</i> , 17p13.3, серпин, ингибитор сериновых протеаз	Переломы, начинающиеся от 4 до 18 месяцев жизни, ранние костные деформации, компрессионные переломы позвоночника, остеопения, нормальные склеры и зубы
VII, 610682, ранее 610854	АР	<i>CRTAP</i> , 3p22, хрящ-ассоциированный белок, активатор пролил-3-гидроксилазы-1	Врожденные переломы, деформации костей, ризомелия, <i>soxa vara</i> , остеопения, нанизм, голубые склеры, нормальные зубы и слух
VIII, 610915	АР	<i>LEPRE1</i> , 1p34.2, лепрекан, активатор пролил-3-гидроксилазы-2	Промежуточная форма между перинатально-летальным типом II и тяжелым типом III; переломы костей сочетаются с нормальным цветом склер
IX, 259440	АР	<i>PPIB</i> , 15q22.31, пептидил-пролил изомеразы В, коллаген-модифицирующий белок	Тяжелые переломы длинных трубчатых костей, отсутствие ризомелии, нормальный цвет склер
X, 613848	АР	<i>SERPINH1</i> , 11q13.5, ингибитор серпинпептидазы, коллаген-связывающий белок, коллигин-2	Множественные переломы, тяжелые деформации и остеопения скелета, отсутствие контрактур суставов, дентиногенез, склеры — в норме
XI, 610968	АР	<i>FKBP10</i> , 17q21.2, FK-506-связывающий белок, участвует в синтезе коллагена	Множественные переломы, тяжелая деформация нарушения дентиногенеза, отсутствие/наличие контрактур
XII, 613849	АР	<i>SP7</i> , 12q13.13, транскрипционный фактор остеобластов	Рецидивирующие переломы костей, отсутствие выраженных деформаций скелета, задержка сроков прорезывания зубов, остеопороз, дентиногенез, слух, цвет склер в норме
XIII, 614856	АР	<i>BMP1</i> , 18p21.3, костный морфогенетический белок-1, костно-хрящевой ткани	10–15 переломов длинных трубчатых костей в год, тяжелые деформации скелета, нанизм, остеопороз, нормальные зубы, голубые склеры
XIV, 615066	АР	<i>TMEM38B</i> , 9q31.2, трансмембранный белок 38В	Множественные переломы различной степени тяжести, возникающие пренатально или до 6 лет, остеопения скелета, дентиногенез, склеры, слух в норме
XV, 615220	АР	<i>WNT1</i> , 12q13.12, активатор остеобластов	Ранние рецидивирующие переломы, деформации костей, остеопороз, нанизм, синие/нормальные склеры; дентиногенез и слух не нарушены

Данные о ряде синдромов множественных врожденных пороков, сопровождающихся переломами длинных трубчатых костей, представлены ниже (табл. 7).

### 3.4. Синдром гипермобильности суставов

Синдром гипермобильности суставов (ГМС; семейная слабость связок; OMIM 147900; шифр МКБ-10 — M35.7). Суставы считаются гипермобильными, если они имеют избыточный диапазон движений по сравнению со среднестатистической нормой [64]. Оценивая ГМС, учитывают возраст, пол и этническое происхождение пациента. ГМС наиболее часто встречается у женщин 16–30 лет и у мужчин 16–20 лет, снижение степени ее выраженности наблюдается у мужчин к 20–30, а у женщин — к 30–40 годам [7, 44, 50, 48]. У детей ГМС в среднем встречается с частотой 10–25% и у каждого второго ребенка — в возрасте до 3 лет. В подростковом возрасте, в зависимости от обследуемого контингента, по данным разных авторов, ГМС вы-

является с частотой от 6,7 до 39,6% [7, 8, 12, 21, 42, 54, 55]. ГМС может быть локализованной (поражение одного или нескольких суставов) либо генерализованной (диагностируется при наличии избыточной мобильности в суставах  $\geq 4$  групп). По генезу — *приобретенная* или *наследственная*. По отсутствию или наличию артралгий — *доброкачественная* ГМС или синдром ГМС (СГМС). Семейный анамнез свидетельствует, что наличие «доброкачественной ГМС» в детском возрасте нередко временное состояние, так как затем обычно появляется разнообразная ревматологическая симптоматика. Избыточная подвижность суставов обуславливается не только слабостью суставной капсулы, связок и сухожилий. Она может быть вторичной из-за мышечной гипотонии различного генеза, тяжелой белково-энергетической недостаточности, наследственных и приобретенных метаболических нарушений и др. Слабость сустава обуславливает его нестабильность. У ряда пациентов суставы

Таблица 7

Синдромы множественных врожденных пороков с переломами костей

Синдром, OMIM, наследование	Ген, локализация, первичный биохимический дефект	Клинические проявления
Синдром Брука, тип 1, 259450; АР	<i>FKBP10</i> , 17q21, лизилгидроксилаза 2	Врожденные контрактуры, птеригиумы, переломы в родах или с первых месяцев жизни, тяжелые деформации конечностей, прогрессирующий сколиоз, нанизм
Синдром Брука, тип 2, 609220; АР	<i>PLOD2</i> , 3q23-q24, лизилгидроксилаза 2	
Несовершенный остеогенез с синдромом Элерса–Данло, 166200; АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22, альфа-1-цепь коллагена 1-го типа. <i>COL1A2</i> , 7q22.1, альфа-2-цепь коллагена 1-го типа	Переломы, деформации костей скелета, ГМС, гиперрастяжимость и ломкость кожи
Несовершенный остеогенез врожденный, микроцефалия, катаракта, 259410; АР	Дефект не известен	Врожденные множественные переломы и деформации костей, микроцефалия, размягчение костей черепа, двусторонняя катаракта, микроцефалия, синие склеры
Несовершенный остеогенез с необычными скелетными нарушениями, челюстно-диафизарная дисплазия; 166260, АД	<i>TMEM16E</i> , трансмембранный гликопротеин	Переломы длинных трубчатых костей, остеомиелиты, фиброз и кальцификация челюстей
Синдром хрупкости костей, краниосиностоза, экзофтальма, гидроцефалии и лицевых дисморфий, 112240; АД	Дефект не известен	Множественные переломы, деформации костей, экзофтальм, орбитальный краниосиностоз, гидроцефалия, челюстно-лицевые дисморфии, нормальный интеллект
Синдром остеопороз-псевдоглиома 259770; АР	<i>LRP5</i> , 1p36.12, рецептор липопротеинов низкой плотности	Остеопороз, переломы, деформации костей, ретинобластома, мышечная слабость, ГМС, нанизм
Гипофосфатазия, перинатальный, детский тип, 241500; АР Гипофосфатазия, взрослый тип, 146300; АД	<i>ALPL</i> , 1p36.12, щелочная фосфатаза	Снижение активности щелочной фосфатазы, повышение фосфатазола мочи, остеопороз, переломы, деформации костей
Ювенильный идиопатический остеопороз 259750; АР	Дефект не известен	Остеопороз в детском или подростковом возрасте, переломы костей, нормальные склеры, слух и зубы



Таблица 8

Балльная оценка диагностики гипермобильности суставов по P. Beighton (1998)

Признак	Максимальная оценка в баллах
Пассивное разгибание мизинца кисти > 90°	2
Пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья	2
Переразгибание в локтевом суставе > 10°	2
Переразгибание в коленном суставе > 10°	2
Передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах	1

могут быть гипермобильными, но не слабыми, что является благоприятным фактором при прогнозировании формирования вывихов и подвывихов. СГМС диагностируют при сочетании признаков суставной гипермобильности с клинической симптоматикой (артралгии, вывихи и подвывихи суставов и др.). В настоящее время СГМС рассматривается как наследственное системное невоспалительное заболевание СТ. Для понимания взаимоотношений между ГМС и СГМС можно привести формулу R. Grahame [54]: *ГМС + симптоматика = СГМС*. Диагностика ГМС у взрослых и подростков осуществляется с помощью 9-балльной шкалы P. Beighton [45, 69] (табл. 8). При этом 1 балл дается за каждый анализируемый сустав, затем все баллы суммируют, получая общий показатель ГМС. У взрослых показатель в 0–2 балла означает физиологический вариант нормы, 3–5 баллов расценивается как умеренная, а 6–9 баллов — выраженная ГМС.

В педиатрической практике отсутствуют общепринятые нормы подвижности суставов, что во многом связано с изменчивостью этого показателя в различные периоды роста ребенка. В связи с указанным при диагностике ГМС у детей дополнительно к критериям P. Beighton целесообразно использовать еще четыре диагностических теста: 1) гиперлордоз поясничного отдела позвоночника в положении стоя с расслаблением мышц, нередко сочетающийся с *hallux valgus* и *genu recurvatum*; 2) избыточная мобильность шейного отдела позвоночника (наклоны в сторону  $\geq 90^\circ$ ); 3) пассив-

ное переразгибание плюснефаланговых суставов ( $\geq 90^\circ$ ); 4) касание стопой наружной поверхности бедра при сгибании коленного сустава. Каждый из перечисленных критериев может добавить еще по одному баллу к шкале P. Beighton. При этом суммарный итог максимально составит 13 баллов. Минимальная сумма для установления ГМС у детей при использовании дополнительных критериев — 6 баллов, при наличии 7–9 баллов диагностируется выраженная, а 10 и более баллов — резко выраженная ГМС [8, 21]. Артралгии являются типичным клиническим проявлением синдрома ГМС во всех возрастных группах, однако в возрасте 16–20 лет чаще наблюдаются полиартралгии или локальная боль в гипермобильных суставах [21, 25].

При СГМС нередко отмечаются гиперрастяжимость кожи, склонность к образованию келоидных рубцов, стрий, марфаноидная внешность, остеопения и др. Приобретенная ГМС формируется с помощью специальных упражнений на растяжку, позволяющих значительно увеличить объем движений в суставах. Балетным танцорам, которые не обладают наследственной гиперрастяжимостью связок, приходится развивать ее путем длительных тренировок. При этом изначально неизменные околосуставные ткани защищают их от травм [60].

Наследственный СГМС обусловлен мутациями примерно в 30 различных генах и, как правило, носит семейный характер. Диагностические критерии синдрома ГМС у взрослых и подростков [54, 69] представлены в таблице 9.

Таблица 9

Диагностика синдрома гипермобильности суставов (критерии Brighton-Grahame, 2000)

Большие критерии	Малые критерии
Показатель Бейтона 4/9 или выше (как в момент обследования, так и в прошлом)* Артралгия четырех или более суставов > 3 мес.*	Показатель Бейтона 1, 2 или 3/9 (0, 1, 2 или 3 при возрасте пациента 50 и более лет)*. Артралгия ( $\geq 3$ мес.) в 1–3 суставах или боль в спине (> 3 мес.), спондилез/спондилолистез*. Смещение/подвывих > одного сустава или одного сустава с неоднократным повторением. Воспаление мягких околосуставных тканей. Три или более повреждения (эпикондилит, тендосиновит, бурсит). Марфаноидная внешность. Аномалии кожи: стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу «папиросной» бумаги. Признаки, связанные с органами зрения: <i>эпикант</i> , или <i>миопия</i> , или <i>антимонголоидный</i> разрез глаз. Варикозные вены, или грыжа, или выпадение матки/прямой кишки
* Сочетание <i>больших</i> и <i>малых</i> критериев под номером 1 и 2 соответственно взаимоисключается. ** Критерии применимы для лиц от 16 до 85 лет	

Синдром ГМС диагностируют при наличии двух больших критериев, либо *одного* большого и *двух* малых критериев, или *четырёх* малых критериев. Два малых критерия достаточны, если имеется близкий родственник, страдающий данным заболеванием. Синдром ГМС исключают при наличии синдромов Марфана или Элерса–Данло иных типов, кроме СЭД гипермобильного типа (ранее — СЭД III), в соответствии с определениями, предусмотренными Гентскими (De Raere, 1996) и Вилльфаншскими (Beighton et al., 1998) критериями. Диагноз правомочен только при выявлении ГМС в сочетании с артралгиями и при обязательном исключении других ННСТ, сопровождающихся избыточной подвижностью суставов.

### 3.5. MASS-синдром

MASS-синдром (син. MASS-фенотип, OMIM: 604308) — акроним, где первая буква обозначает латинскую транскрипцию клинических проявлений симптомов, входящих в данный синдром: ранняя миопия (*Myopia*)/пролапс митрального клапана (*Mitral valve prolapse*), расширение аорты (*Aortic dilatation*), изменения кожи (*Skin*) — стрии, истончение и скелета (*Skeleton*) — долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и др. Заболевание характеризуется клиническим полиморфизмом и фенотипически схоже с СМ с неполным набором клинических проявлений. Согласно Гентским критериям диагноз «MASS-синдром» правомочен у лиц  $\geq 20$  лет с признаками миопии и/или ПМК в сочетании с пограничным расширением корня аорты (Z-критерий около 2), наличием минимум одного скелетного признака и признаков СВСТ ( $\geq 5$ ). По литературным данным [52], диагностически значимое расширение аорты может проявиться в более позднем возрасте, что диктует целесообразность динамического наблюдения за пациентами с MASS-фенотипом.

### 3.6. Семейный синдром марфаноидной внешности

*Семейный синдром марфаноидной внешности* (синоним — Loeys-Dietz syndrome, type 2B; OMIM:610380, ранее — синдром Марфана тип 2, OMIM:154705) диагностируется по критериям Malfait F. et al. [64]. Диагноз правомочен при наличии признаков вовлечения костной системы, отсутствии клинически значимых проявлений патологии зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

*Костная система* считается вовлеченной, если выявляются не менее двух больших признаков или один большой и 2 малых признака. Вовлечение костной системы правомочно при наличии четырех

малых признаков, характеризующих долихостеномелию. Основными фенотипическими проявлениями семейного синдрома марфаноидной внешности являются: арахнодактилия, сколиоз, воронкообразная/килевидная деформация грудной клетки и долихостеномелия. Значительную помощь в постановке диагноза оказывает семейный анамнез, выявляющий аналогичные изменения со стороны костной системы у родственников пробанда. Дифференциальная диагностика проводится с другими ННСТ с марфаноидным фенотипом.

### 3.7. Пролапс митрального клапана

*Пролапс митрального клапана* (ПМК, шифр по МКБ-10 — I34.1) диагностируют при выбухании одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия у взрослых ( $\geq 2$  мм), а у детей до 5 мм над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной позиции при наличии или отсутствии миксоматозной дегенерации створок или митральной регургитации [10, 11, 14, 15, 27, 28, 36, 40, 47]. Подобная формулировка допускает включение в понятие ПМК самых разных вариантов: 1) безобидный ЭхоКГ-феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста и детей; 2) малые аномалии сердца (МАС), сопровождающие различные по генезу заболевания СТ, либо 3) моногенные варианты ПМК (семейный ПМК, OMIM:157700; миксоматозный ПМК, OMIM: 607829; 610840).

Только после исключения ННСТ и принятия решения о клинически значимом генетически детерминированном ПМК диагностируется «синдром ПМК» или «первичный миксоматозный ПМК». При отсутствии признаков миксоматозной дегенерации (МД) створок необходима дифференциальная диагностика между синдромом ПМК и ПМК как одной из МАС и вариантом нормы. Диагностика синдрома ПМК должна основываться на клинических и ЭхоКГ-данных. Синдром ПМК — это сочетание ЭхоКГ-признаков пролабирования створок/створки с клиническими данными (систолический клик и/или систолический шум, гипотензия, ортостатическая недостаточность, вегетативная дисфункция, аритмический синдром, изменения на ЭКГ). При исключении синдрома ПМК выбухание створок над уровнем митрального кольца может быть расценено как один из вариантов МАС, число которых тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков ННСТ [14, 15, 36]. В ряде случаев выбухание створок над уровнем митрального кольца без митральной регургитации (МР) и МД рассматривается как вариант нормы.

#### 4. «ПОШАГОВЫЕ» АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

Шифр МКБ-10 — XIII класс (болезни костно-мышечной системы и СТ). Диагностика ДСТ должна начинаться с исключения генетической патологии, сопровождающейся вовлечением в патологический процесс СТ. В настоящее время известно около 300 моногенных ННСТ, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза СТ. Кроме того, соединительнотканые нарушения сопровождают ряд хромосомных заболеваний, обусловленных числовыми и структурными аномалиями аутосом (болезнь Дауна, синдром трисомии хромосомы 8, синдром 9p- и др.) и половых хромосом (синдром Клайнфельтера), микроструктурные перестройки хромосом (синдром del (3)q(29), синдром Луиан — Фринса, del (5)p (15.33) и др.), ряд моногенных заболеваний, обусловленных нарушениями обмена веществ (гомоцистинурия, лизосомные болезни накопления) и др. Более 50 генетических заболеваний самого разного генеза сопровождаются «марфаноподобным», а около 100 — «элерсоподобным» фенотипом. При подозрении на ННСТ целесообразна консультация специалиста в области клинической генетики.

*Показания для направления на консультацию к врачу-генетику:*

- 1) подозрение на ННСТ;
- 2) семейное накопление признаков соединительнотканной дисплазии;
- 3) сочетание соединительнотканной патологии с психоневрологическими, когнитивными, поведенческими нарушениями, множественными врожденными пороками; полиорганными и полисистемными нарушениями;

- 4) наличие у больного с ННСТ или ДСТ > 6 МАР, не связанных с патологией СТ;
- 5) медико-генетическое консультирование больного и членов его семьи.

*Цель консультации* — квалифицированный клинико-генеалогический анализ, синдромальная диагностика, проведение необходимых специальных исследований для уточнения диагноза, медико-генетическое консультирование семьи.

#### 4.1. Диагностика дисплазии соединительной ткани у детей

1. Исключение ННСТ<sup>1</sup>.
2. Клинико-инструментальное обследование. Выявление ≥ 6 малых внешних и/или висцеральных проявлений СВСТ с вовлечением ≥ 3 различных органов из разных систем<sup>1</sup>.
3. Анализ родословной. Установление факта накопления признаков соединительнотканной патологии в семье<sup>1</sup>.
4. Лабораторное обследование. Выявление биохимических маркеров нарушения метаболизма СТ<sup>2</sup>. Ранжированные по значимости внешние (1-й этап диагностики) и висцеральные признаки (2-й этап диагностики) вовлечения СТ у детей, полученные при обследовании 1215 человек, представлены ниже (табл. 10, 11).

Первый этап диагностики проводится в условиях первичной медико-санитарной помощи детям. Максимальное число (22,5 балла) приходится на патологию *костной системы*. Наиболее значима для диагностики ДСТ у детей (3 балла) воронкообразная деформация грудной клетки. По 2,5 балла приходится на долихостеномелию и килеобразную деформацию

<sup>1</sup> Обязательный критерий.

<sup>2</sup> Желательный критерий.

Таблица 10

Балльная оценка внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (скрининг-алгоритм, 1-й этап диагностики)

	Внешние признаки	Шифр МКБ-10	Баллы
1. Костно-суставные			
1	Воронкообразная деформация грудной клетки	M94.4	3,5
2	Килевидная деформация грудной клетки	Q67.7	2,5
3	Долихостеномелия	Q87.4	2,5
4	Сколиоз	M41.0	2
5	Кифоз	M40.0	2
6	Гипермобильность суставов	M35.7	2
7	<i>Hallux valgus</i> (вальгусная деформация первого пальца стопы)	Q66.4	2
8	Арахнодактилия	Q87.4	1,5
9	Другая деформация грудной клетки	Q67.8	1,5
10	Плоскостопие	Q66.5	1

Таблица 10 (Окончание)

	Внешние признаки	Шифр МКБ-10	Баллы
2. Эктодермальные (кожа, зубы)			
1	Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	L81.9	2
2	Повышенная растяжимость кожи	L99.8	1,5
3	Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	D69.0	по 1,5
4	Келоидные рубцы	L91.0	1,5
5	Атрофические стрии	L90.6	1,5
6	«Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	L91.9	1,5
7	Видимая венозная сеть	L80.0	1
8	Аномалии прорезывания зубов	K07.3	2
3. Мышечные			
1	Диастаз прямых мышц живота	Q79.5	2
2	Грыжа пупочная	K42.9	2
3	Грыжа паховая/мошоночная	K40.9	2
4	Мышечная гипотония	G98.0	1,5
Максимальное количество баллов — 42; диагностически значимы — $\geq 12$			

Таблица 11

Балльная оценка висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (2-й этап диагностики)

	Висцеральные признаки	Шифр МКБ-10	Баллы
1	Остеопения выраженная/умеренная	M81.0	2,5/2
2	Пролапс митрального клапана (все типы) /другие МАС	I34.1	2
3	Ювенильный остеохондроз	M42.0	2
4	Вертебро-базилярная недостаточность	G63.4	2
5	Другие МАС	Q24.8	1,5
6	Нестабильность шейного отдела позвоночника	G55.3	1,5
7	Мальформация сосудов	D18.0	1,5
8	Патология органов зрения	H52	1,5
9	Дискинезия желчевыводящих путей на фоне аномалии развития желчного пузыря	K82.8	1,5
10	Расширение корня аорты	I71.9	1
11	Нефроптоз и/или птозы других органов	N28.8	по 1
12	Рефлюксная болезнь	R21.0	1
13	Спонтанный пневмоторакс	J93.0	1
14	Мегаколон и/или долихосигма	K59.1	по 0,5
Максимальное количество баллов — 24; диагностически значимы — $\geq 3$ органов в разных системах			

грудной клетки. Равное количество (2 балла) получили аномалия прорезывания зубов, сколиоз, кифоз, ГМС и *hallux valgus*. Значимость остальных признаков оценена от 1 до 1,5 балла. На *кожные проявления* соединительнотканной патологии пришлось 12, а на *мышечные* — 5 баллов. В условиях диагностического центра, стационара либо специализированного кабинета/центра для детей с заболеваниями СТ проводится углубленное клинико-инструментальное обследование (2-й этап диагностики) с целью выявления висцеральных проявлений ДСТ.

Максимальное количество баллов только при фенотипической диагностике — 42, диагностически значимы —  $\geq 12$  баллов. Максимальное количество баллов только при висцеральной диагностике — 24.

Диагностически значимо вовлечение  $\geq 3$  органов в разных системах. Максимальное суммарное число баллов — 66. Оценка степени тяжести ДСТ: от 12 до 20 — первая (вариант нормы), от 20 до 30 — вторая, более 30 баллов — третья степень.

Следует помнить, что достоверность диагностики ДСТ возможна только при комплексной оценке внешних и висцеральных признаков, а получение очень высоких баллов требует дополнительной верификации диагноза для исключения ННСТ.

#### 4.2. Диагностика диспластических фенотипов у детей

В терапевтической практике рекомендовано [28] выделять шесть диспластических синдромов и фе-



нотипов: 1) марфаноподобный фенотип; 2) MASS-подобный фенотип; 3) пограничный пролапс (прогиб) митрального клапана; 4) элерсopodobный фенотип; 5) доброкачественная гипермобильность суставов (ДГМС) и 6) неклассифицируемый фенотип (НКФ).

Анатомо-физиологические особенности детского возраста: «периоды вытягивания», сопутствующая им трофологическая недостаточность и долихостеномия, выраженная физиологическая гипермобильность суставов, удивительная вариабельность фенотипа в процессе взросления ребенка, выраженность СВСТ, обилие синтропных и коморбидных заболеваний позволяет считать, что критерии диагностики синдромов и фенотипов, рекомендованные для взрослых, не приемлемы для педиатрической практики. ДСТ в детском возрасте проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: *марфаноподобным*, *элерсopodobным* и *неклассифицированным*, что следует отражать в формулировке диагноза. Кодирование фенотипов следует проводить с учетом совокупности кодов МКБ-10.

1. *Марфаноподобный фенотип* диагностируют после исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом при выявлении пограничного расширения корня аорты с учетом возрастной нормы Z-критерия (Z до 3,0 для лиц  $\leq 20$  лет), миопии  $\leq 3D$  и костных признаков СВСТ (4–6 баллов).

2. *Элерсopodobный фенотип* диагностируют после исключения СЭД и ННСТ с элерсopodobным фенотипом, выявления  $\geq 2$  малых признаков вовлечения кожи в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

*Перечень* диагностически значимых «малых признаков» для диагностики элерсopodobного фенотипа представлен ниже:

- гладкая бархатистая кожа;
- тенденция к повышенной растяжимости кожи (до 2,0 см);
- келоидные рубчики, атрофические стрии;
- экхимозы/петехии/носовые кровотечения;
- мышечная гипотония/грыжи/птозы органов;
- ГМС, вывихи, подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава;
- варикозные расширения вен в подростковом возрасте;
- отягощенный семейный анамнез.

3. *Неклассифицированный фенотип* диагностируют после исключения ННСТ, марфаноподобного и элерсopodobного фенотипов при ДСТ.

Следует помнить, что верификация фенотипа ДСТ у детей требует тщательного динамического клинико-инструментального наблюдения, анализа

семейного анамнеза, лабораторного обследования, а при наличии показаний и возможностей — проведения молекулярно-генетического исследования.

### 4.3. Важные для педиатра недиагностические заключения и алгоритмы их диагностики

1. *Повышенный порог диспластической стигматизации.*

*Алгоритм диагностики:*

- выявление 3–5 внешних малых костных, кожных, мышечных и суставных признаков вовлечения СТ;
- единичные малые внутренние признаки вовлечения СТ;
- семейное накопление проявлений ДСТ.

2. *Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация.*

*Алгоритм диагностики:*

- выявление  $\geq 3$  МАС (удлинение створок митрального клапана, ПМК без признаков митральной регургитации и миксоматоза) и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов (висцероптоз, рефлюксная болезнь, дивертикулы пищевода, долихосигма, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, миопия ( $\geq 3D$ ), геморрагический синдром, варикоцеле и др.);
- наличие единичных малых внешних признаков вовлечения СТ.

3. *Доброкачественная гипермобильность суставов.*

*Алгоритм диагностики:*

- выявление ГМС при отсутствии болевого синдрома;
- доброкачественное течение ГМС в семье;
- отсутствие биохимических признаков нарушения обмена СТ.

Диагностика *синдрома доброкачественной гипермобильности суставов* в детском возрасте осложняется наличием физиологической ГМС, выраженными проявлениями СВСТ ( $\geq 6$  баллов) и трудностями в выявлении болевого синдрома. Кроме того, тщательный анамнез, осмотр и обследование родственников ребенка по той же диагностической программе свидетельствуют о достаточно нередкой с возрастом трансформации так называемой «доброкачественной ГМС» в типичный «синдром гипермобильности суставов», сопровождающийся артралгиями и признаками СВСТ, что требует пересмотра первоначальной трактовки диагноза [20].

### 5. Тактика ведения и лечения детей с заболеваниями соединительной ткани

#### 5.1. Общие подходы

Лечение детей с ДСТ представляет собой сложную и мало разработанную задачу. Этиологическое

лечение отсутствует, лечебные курсы патогенетической терапии, как правило, достаточно длительны, а эффект — далеко не быстрый. Поэтому объективно оценить эффективность терапии с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием метаанализа на сегодня не представляется возможным. Ниже изложены основные принципы терапии, основанные на клиническом опыте специалистов разного профиля, позволяющие улучшить качество жизни пациентов.

Эффективность ведения детей с ННСТ и ДСТ во многом определяется их *ранней диагностикой*, что позволит начать своевременную профилактику развития возможных осложнений и замедлить прогрессирование течения данной патологии. Залогом успеха является *преимущество ведения пациента на всех этапах*: акушер-гинеколог — неонатолог — педиатр — терапевт.

Важным моментом является *мультидисциплинарный подход*: своевременная помощь специалистов (кардиолог, офтальмолог, ортопед, гастроэнтеролог, невролог, гематолог, эндокринолог и врачи других специальностей), работающих единой командой и знающих проблему соединительнотканной дисплазии.

Необходима разработка индивидуального комплексного подхода к каждому ребенку с учетом выявленных клинико-инструментальных и лабораторных нарушений. Важно добиться активного участия самого пациента и семьи ребенка в процессе лечения и полного понимания основного лозунга ведения: **ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ — ОБРАЗ ЖИЗНИ!**

В процессе общения с пациентом и его родителями рекомендуется дать следующую информацию:

- чем отличаются ННСТ и ДСТ и какие изменения в СТ при этом происходят;
- какие признаки данной патологии есть у ребенка;
- какие существуют методы лечения;
- какие действия относятся к нездоровому образу жизни и что возможно исправить;
- что дают спортивные тренировки и насколько они безопасны;
- как провести профилактику суставных болей и болей в спине, варикозной болезни, геморроя, плоскостопия, сколиоза;
- каковы симптомы осложнений со стороны сердца, крупных сосудов, глаз, легких;
- какие исследования и с какой частотой необходимо проводить в целях профилактики осложнений;
- каковы ограничения в профессиональном выборе.

При необходимости следует остановиться на вопросах брака и семьи, пригодности к службе в армии и др. Достаточные знания о заболевании могут помочь пациенту без страха смотреть в будущее. Необходимо сформировать у подростка и его родителей мотивацию к изменению нездоровых привычек и показать важность выполнения рекомендаций и назначений врача. Терапия пациента с ННСТ и ДСТ должна начинаться с коррекции *режима дня, зрительных и физических нагрузок*.

**Режим дня.** При отсутствии значительных функциональных нарушений детям показан общий режим с правильным чередованием труда и отдыха. Необходимо ограничить время пользования персональным компьютером, просмотра телевизионных программ, прослушивания музыки, видеофильмов с использованием наушников. Целесообразно увеличить время ночного сна (не менее 9 часов), при необходимости использовать дополнительный дневной отдых. Важно наладить дозирование физических нагрузок и контроль за тренировочным режимом в спортивной секции [9, 19]. **Двигательная активность.** Необходимо правильно выбрать вид двигательной активности, адекватную нагрузку, темп тренировки. В идеале с каждым пациентом должен работать кинезотерапевт. Можно заниматься практически любым видом спорта, создавая определенные условия для каждого случая индивидуально. **Спортивные нагрузки.** Предпочтение следует отдавать динамическим нагрузкам (плавание, ходьба, прогулочные лыжи, велосипед, бадминтон, ушу). Нецелесообразны: групповые игровые виды спорта, связанные с большой вероятностью травм, профессиональные занятия музыкой, особенно фортепиано (длительное статическое напряжение), балетом и танцами.

**Противопоказаны:** тяжелая атлетика, спринтерские нагрузки, плавание с аквалангом, дайвинг, прыжки в воду и с парашютом, горные лыжи, конные виды спорта, футбол, хоккей, асимметричные физические нагрузки (игра на скрипке, ношение тяжестей в одной руке).

**Не рекомендуются:** спортивные занятия, связанные с толчкообразным характером движений (прыжки, баскетбол, карате, резкое поднятие тяжестей и др.). Вопрос о занятиях физической культурой решается в каждом конкретном случае индивидуально после оценки показателей физической работоспособности и адаптации к физической нагрузке, анализа клинической картины и семейного анамнеза. *К диспластикозависимым факторам риска развития осложнений, ранней внезапной смерти относят:* врожденные пороки развития, малые аномалии сердца, мужской пол, семейные случаи

ранней и/или внезапной смерти; нерациональное питание и/или гипотрофия; низкая физическая активность.

*Высокий риск развития осложнений, ранней/внезапной смерти* характерен для ННСТ; пролапсов клапанов сердца с миксоматозной дегенерацией (толщина створок  $\geq 3$  мм) и/или регургитацией 2-й степени и более; расширения корня аорты, синуса Вальсальвы, устья легочной артерии; аневризмы церебральных сосудов, аорты. Опасны нарушения сердечного ритма (синдром слабости синусового узла, желудочковая экстрасистолия, удлинённый интервал QT, синусовая аритмия); торакодиафрагмальное сердце (ложностенотический, псевдодилатационный варианты, легочное сердце); буллезная эмфизема, трахеобронхомаляция; варикозная болезнь вен нижних конечностей, малого таза с хронической венозной недостаточностью 2–3-й степени [11, 29].

*Диетотерапия* детям с ДСТ назначается только после предварительного обследования у гастроэнтеролога и обязательно в периоде относительной ремиссии хронической патологии желудочно-кишечного тракта, нередко ассоциированной с нарушениями СТ. Необходимо предоставить растущему организму достаточное количество микронутриентов для поддержания здорового метаболизма СТ. Показана пища, обогащенная белком. С учетом индивидуальной переносимости и возраста ребенка дополнительно назначают мясо, рыбу, кальмары, фасоль, орехи. Продукты питания должны быть обогащены макро- и микроэлементами, витаминами и непредельными жирными кислотами. Пациентам без сопутствующей гастроэнтерологической патологии при наличии скелетных аномалий несколько раз в неделю рекомендуются крепкие бульоны, заливные блюда из мяса и рыбы, содержащие значительное количество хондроитинсульфатов. Детям с чрезмерно высоким ростом с раннего возраста и на весь период роста назначают продукты питания (оливковое, тыквенное, соевое, хлопковое, кунжутное масло, семена подсолнечника, сало и т. п.), содержащие полиненасыщенные жирные кислоты класса «Омега», оказывающие тормозящий эффект на секрецию соматотропного гормона. Показаны продукты, обогащенные витаминами  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_6$ ,  $C$ ,  $P$  и  $E$ . Рекомендуется пища с повышенным содержанием макро- (кальций, фосфор, магний, калий) и микроэлементов (медь, цинк, селен, марганец, кремний, сера, фтор, ванадий, бор), являющихся кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена и минерализацию костной ткани.

### 5.1.1. Симптоматическая немедикаментозная терапия

Важными разделами программы немедикаментозной реабилитации являются лечебный массаж,

физиотерапевтическое, бальнеологическое, санаторно-курортное лечение и психотерапия.

*Лечебный массаж* (вакуумный, ручной), курс — 10 сеансов. Снимает болезненный спазм мышц, улучшает кровоснабжение, передачу нервных импульсов, трофику мышц туловища и суставов. Масированию подлежит область позвоночника, шейно-воротниковая зона (сегментарный массаж), мышцы, окружающие проблемные суставы. Процедуры следует выполнять ежедневно или с промежутком в один-два дня; желательно пройти не менее трех курсов лечения с интервалом в один месяц.

*Физиотерапевтическое лечение* используют по показаниям. Достаточно широко применяют магнито-, индукто- и лазеротерапию. У детей со сколиозом, кифосколиозом применяется КВЧ-терапия на болевые зоны. Курс — 10 сеансов ежедневно или через день, электрофорез макро- и микроэлементов, спазмолитиков, амплипульс, ДДТ-стимуляция ослабленных групп мышц, а также локальное лечение ультразвуком. Для улучшения метаболизма хрящевой ткани используют магнито-, индукто- и лазеротерапию, электрофорез с димексидом, рапой. При вегетососудистой дистонии по ваготоническому типу на фоне ЗСТ применяют 1% раствор кофеина натрия бензоата, эфедрина гидрохлорида или мезатона — по воротниковой методике или по методике ионных рефлексов по Щербаку. Благоприятное воздействие оказывает общее УФО в постепенно возрастающих дозах — от  $1/4$  до двух биодоз (курс — 10 сеансов) и аэроионотерапия. Весьма полезный физиотерапевтический метод лечения — сауна (температура воздуха —  $100^\circ\text{C}$ , относительная влажность — 10–12%, длительность пребывания — 30 мин), курс — 25 сеансов в течение 3–4 мес. Хороший эффект дает бальнеотерапия: общие углекислые, хвойные, хлористоводородные, сероводородные и радоновые, электрогальванические, контрастные ножные и ручные ванны с применением лекарственных средств («По-кур», «Легран», «Тонус»); подводный массаж; различные души: Шарко, восходящий, дождевой, циркулярный, продолжительность — 10–12 мин, температура —  $37^\circ\text{C}$ , курс — 8–10 сеансов. Показаны грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону —  $38^\circ\text{C}$ , 6–15 мин, курс — 6–8 сеансов. В домашних условиях доступны обливание, обтирание, контрастный душ, солянохвойные и пенистые ванны. Показана пеллоидотерапия (грязевые аппликации) на мышцы вдоль позвоночника, шейно-воротниковую зону, продолжительность — 10–12 мин, температура грязи —  $38^\circ\text{C}$ , курс — 8–10 сеансов.

*Психотерапия* проводится с целью выработки системы адекватных установок и закрепления ново-



го образа жизни в семье пациента. Важно разъяснить родственникам больного характер имеющихся клинических проявлений соединительнотканной дисплазии у членов семьи и обучить всех методам аутогенной тренировки.

*Санаторно-курортное лечение* назначают с целью комплексной реабилитации, включающей положительное воздействие лечебных грязей, ванн, физиопроцедур, массажа, лечебной физкультуры, сауны. Особенно эффективно, если оно проводится не менее 3 лет подряд. Рекомендуются курорты Старой Руссы, Сестрорецка, Белокурихи, Пятигорска, Евпатории.

*Ортопедическая коррекция.* По показаниям используют: ортопедическую обувь, супинаторы, ортезы, корсеты, бинтование эластичным бинтом гипермобильных суставов и др. [68].

*Образ жизни.* Противопоказано пребывание в условиях жаркого климата, зонах повышенной радиации. Лучшим местом проживания является центральный пояс. Желательно исключить стрессовые воздействия, в метеозависимые дни избегать психоэмоциональных перегрузок. Не рекомендуется допускать переохлаждения верхних и нижних конечностей.

*Профессиональная ориентация.* Следует избегать специальностей, связанных с большими физическими и эмоциональными нагрузками, вибрацией, контактами с химическими веществами и воздействием рентгеновских лучей, противопоказаны профессиональные занятия спортом, танцами.

### 5.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия

Артралгии, дорсалгии, дегенеративные поражения суставов и позвоночника у подростков на фоне ННСТ и ДСТ, как правило, требуют назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с селективным действием на циклооксигеназу 2-го типа (найз<sup>2</sup>, нимесил<sup>4</sup>, месулид<sup>2</sup>). Неселективные НПВП (диклофенак<sup>3</sup>, кетонал<sup>5</sup>, напроксен<sup>1</sup>) назначаются в комбинации с гастропротекторами. Используют НПВП в виде мазей и гелей (артрозилен<sup>3</sup>, ДИП-рилиф<sup>5</sup>, диклофенак-гель<sup>3</sup>, долгит-крем<sup>4</sup>, долобене<sup>3</sup>, кетонал-крем<sup>5</sup>, найз-гель<sup>2</sup>). При варикозной болезни назначают препараты, улучшающие венозный кровоток (вессел-ДУЕ Ф<sup>6</sup>, гепариновая мазь). Расширение корня аорты на фоне тахикардии и артериальной гипертензии — основание для назначения β-блокаторов<sup>6</sup>. Частые респираторные заболевания — показание к назначению растительных адаптогенов: элеутерококк<sup>4</sup>, китайский лимон-

ник<sup>4</sup>, заманиха<sup>5</sup>, аралия<sup>4</sup> в виде настоек; апилак<sup>2</sup>, геримакс женьшень<sup>4</sup>, гинсана<sup>4</sup>. По показаниям используют эндогенные интерфероны; иммуномодулирующие травяные сборы, включающие листья земляники лесной, корень солодки голой, корень лопуха большого, череду, Melissa, чабрец и др. С целью укрепления сосудистой стенки назначают иглицу шиповатую<sup>4</sup>, флаваноиды: рутин<sup>2</sup>, фламин. Коррекция нейровегетативных нарушений проводится с помощью ноотропных (пирацетам<sup>1</sup>, пиридитол<sup>1</sup>) и ноотропоподобных (пантогам<sup>2</sup>, аминалон<sup>1</sup>, фенибут<sup>2</sup>) препаратов.

### 5.1.3. Патогенетическая терапия

Носит заместительный характер и направлена на стимуляцию коллагенообразования, коррекцию метаболизма гликозоаминогликанов, стабилизацию минерального обмена, биоэнергетического состояния организма и процессов перекисного окисления. В зависимости от степени тяжести клинического состояния больного и выраженности нарушений метаболизма СТ следует проводить 1–2 курса терапии в год продолжительностью по 2–4 месяца.

1. *Стимуляция коллагенообразования* осуществляется с помощью препаратов, улучшающих синтез коллагена (элькар, лизин<sup>4</sup>, пролин<sup>4</sup>). Дополнительно следует назначать кофакторы синтеза коллагена: витамины С, Е, группы В, препараты кальция, фосфора, магния, калия и микроэлементы: медь, цинк, селен, кремний, бор, марганец. Элькар (левокарнитин) — лекарственный препарат метаболического действия на основе L-карнитина, природного соединения, родственного витамину группы В. Улучшает белковый и жировой обмен, стимулирует энергообразование, восполняет дефицит карнитина при ДСТ. В возрасте до 3 лет жизни доза препарата определяется лечащим врачом. От 3 до 6 лет — назначают в разовой дозе по 0,1 г (5 капель), от 6 до 12 лет — 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2–3 раза в день. Курс лечения — не менее 1 месяца. Витамин С принимает участие в синтезе коллагена, эластина, гликозоаминогликанов, заживлении ран, образовании рубца. Доза — 350–500 мг/сут. Дополнительно к витамину С назначают витамин Р, содержащий биофлавоноиды (рутин, кверцетины, катехины), которые стабилизируют молекулу коллагена, укрепляют основное вещество СТ, ингибируют гиалуронидазу. Витамин Е<sub>1</sub> — анаболизант, антиоксидант, укрепляет мышечный каркас. Доза — 400 мг/сут. Витамин В<sub>6</sub> увеличивает содержание цистеина (основная аминокислота структурного белка СТ кожи, волос и ногтей — керати-

Здесь и далее по тексту препараты, разрешенные детям: без индекса — с рождения; <sup>1</sup> — с 1 года, <sup>2</sup> — с 2 лет, <sup>3</sup> — с 5 лет, <sup>4</sup> — с 12 лет, <sup>5</sup> — с 15 лет, <sup>6</sup> — официальные данные о применении в детском возрасте отсутствуют, но имеется опыт применения.



на), переносит магний внутрь клетки. *Препараты витаминов группы В*: нейромультивит<sup>4</sup>, 1 табл. содержит 100 мг тиамин (витамин В<sub>1</sub>); 200 мг пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) и 200 мкг цианокобаламина (витамин В<sub>12</sub>). Доза — 1/4 табл. 1 раз в день детям от 3 до 6 лет; 1/2 табл. — детям от 6 до 12 лет. Продолжительность курса — 1 месяц. Мильгамма композитум<sup>6</sup>, 1 драже содержит: бенфотиамин — 100 мг, пиридоксин — 100 мг. Доза: 1 драже 1 раз в день детям от 6 до 12 лет. Мильгамма<sup>5</sup> (2 мл), раствор для инъекций. Одна ампула содержит: тиамин — 100 мг, пиридоксин — 100 мг, цианокобаламин — 1000 мкг. Курс — 1 месяц. Минеральная поддержка проводится путем назначения органических солей магния (лактат, цитрат, пидолат) в комбинации с магниофиксатором пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), улучшающим биоусвояемость магния, — препаратами Магне В<sub>6</sub>. Доза Магне В<sub>6</sub> табл.: детям ≥ 6 лет (масса тела более 20 кг) — 4–6 табл./сут, Магне В<sub>6</sub> Форте табл.: детям ≥ 6 лет (масса тела более 20 кг) — 2–4 табл./сут, Магне В<sub>6</sub> питьевой раствор: детям ≥ 1 года (масса тела более 10 кг) — 1–4 ампулы/сут). Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2–3 раза в день во время еды. Курс — 1 месяц. По показаниям назначают: биомедь<sup>5</sup>, 1 табл. — 7 мг аспарагината меди (2 мг меди); при отсутствии — 1 % раствор меди сульфата в растворе молока, минимальная доза — 1 капля на год жизни; био-марганец<sup>5</sup>, 1 табл. содержит 12,5 мг аспарагината Мп (~2 мг Мп); цинкит, 1 табл. содержит 44 мг сульфата цинка. Дозы: детям до 1 года — 10–15 мг/сут; 2–12 лет — 15–25 мг/сут. Неоселен — раствор для приема внутрь в разведении 1: 50. Детям до 1 года — 25 кап. (5 мкг селена), 1–2 лет — 2,5 мл (10 мкг), 2–5 лет — 5 мл (20 мкг), 5–12 лет — 10 мл (45 мкг), старше 12 лет — 15–20 мл (67,5–90 мкг) 1 раз/сут. Селенохел<sup>4</sup>, 1 табл. содержит 0,21 мг селенопирана (50 мкг селена). Детям старше 12 лет по 1 табл. в день во время еды. Следует помнить о взаимодействии витаминно-минеральных комплексов.

2. *Коррекция метаболизма гликозаминогликанов* осуществляется путем назначения пероральных хондропротекторов из группы хондроитинсульфатов (хондроитина сульфат<sup>6</sup>, хондроксид<sup>6</sup>, структум<sup>5</sup>), гликозаминогликанов (ДОНА<sup>4</sup>, глюкозамина сульфат<sup>5</sup>) либо препаратов комбинированного действия (артра<sup>5</sup>, артрофлекс<sup>6</sup>), которые содержат комбинацию хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. Хондропротекторы участвуют в регуляции метаболизма хондроцитов и подавлении синтеза ферментов, повреждающих суставной хрящ [57]. По оценке Европейской ассоциации ревматологов (EULAR), хондропротекторы (степень доказательности IA)

безопасны и показаны для купирования болевого синдрома (уровень рекомендаций А) [60]. Методом метаанализа убедительно доказана терапевтическая эффективность глюкозамина сульфата [67]. При суставных болях у детей следует начинать с хондропротекторов местного действия (хондроксид мазь<sup>4</sup>, хондроитин-АКОС мазь<sup>5</sup>, алфлутоп-крем<sup>6</sup>) либо противовоспалительного лекарственного средства диметилсульфоксида<sup>4</sup>, эффективность которого подтверждена результатами двойного слепого контролируемого исследования [51]. При отсутствии эффекта назначают пероральный хондроитина сульфат (структум<sup>5</sup>, хондроитин-АКОС<sup>5</sup>). Доза подросткам — 750–1000 мг 2 раза в день. Продолжительность курса — 3–6–12 месяцев.

3. *Стабилизация минерального обмена* проводится с помощью препаратов, нормализующих фосфорно-кальцевый обмен: эргокальциферол, витамин D<sub>3</sub>Бон и препаратов кальция: кальций D<sub>3</sub>-Никомед<sup>3</sup>, натекаль D<sub>3</sub><sup>4</sup>, витрум кальций с витамином D<sup>4</sup>; оссеин-гидроксиапатитные комплексы (остеокеа<sup>3</sup>). По показаниям назначают Магне В<sub>6</sub><sup>1</sup>, цинкит и витаминно-минеральные комплексы (юникап<sup>2</sup>, супрадин<sup>2</sup>, дуовит<sup>4</sup>, олиговит<sup>2</sup>, компливит<sup>2</sup>).

4. *Коррекция биоэнергетического состояния организма* осуществляется путем назначения препаратов, стимулирующих выработку АТФ (фосфаден<sup>6</sup>, кудевита<sup>4</sup>, кудесан для детей<sup>1</sup>, коэнзим Q10<sup>4</sup>, элькар 30 %<sup>1</sup>, карнитон<sup>1</sup>, эликсир янтарный<sup>3</sup> и др.). Кудевита<sup>5</sup> (убидекаренон) — лекарственный препарат коэнзима Q10. Применяется для профилактики и устранения дефицита коэнзима Q10 при заболеваниях сердца, интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках. Доза — от 30 мг (1 капс.) до 90 мг (3 капс.) в сутки. Курс лечения — 1–3 месяца. Следует помнить, что препараты, стимулирующие процессы клеточного энергообмена, назначаются утром либо в первую половину дня, а кудевита<sup>4</sup>, рибоксин<sup>6</sup> и калия оротат, повышающие активность цикла Кребса, — во вторую половину дня и вечером.

5. *Стабилизация процесса перекисного окисления*. Способствуют угнетению свободнорадикального окисления, улучшению тканевого дыхания, быстрому удалению перекисей и токсических радикалов кислорода: кудевита<sup>4</sup>, кудесан для детей<sup>1</sup>, коэнзим Q10<sup>4</sup>, липоевая кислота<sup>3</sup>, Омега-3<sup>2</sup> и аналоги.

#### 5.1.4. Примерные схемы медикаментозной терапии

*Схема 1.* Утро, обед. До еды: Пролин 0,5, капс., 1–2 раза в день. Доза по возрасту. Курс — 2 мес.

После еды: Магне В<sub>6</sub> питьевой раствор, 1 амп., 2–4 раза в день. Курс — 4 мес.

Схема 2. Утро. После еды. Курсами со сменой препаратов:

аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день. Курс — 4 нед.;

элькар 30% раствор (доза по возрасту) в сочетании с кудевита, 0,03, капс., 1–3 раза/сут, у детей — с 12 лет жизни. Курс — 4 нед.;

милдронат, табл., 0,25 (доза по возрасту); 1–2 раза в первую половину дня. Курс — 4 нед.;

Вит. Е (доза по возрасту) на ночь. Курс — 4 нед.

Схема 3. Утро, обед: *структум*, капс., 0,5; 2 раза в день во время еды. Курс — 4 мес.; на ночь: *кальций-форте*, табл., 0,5 (доза по возрасту). Курс — 1–2 мес.

Схема 4. До еды: *пролин* 0,5, капс.; 1–2 раза в день (доза по возрасту). Курс — 2 мес.

После еды: *Магне В<sub>6</sub> Форте*, 1 табл., 2–4 раза в день (доза по возрасту). Курс — 1 мес.

Препараты железа — 1–2 раза в день. Доза по возрасту. Курс — 2 мес.

Далее: *Предуктал* 0,02 в табл. — 1 табл. 3 раза в день (доза по возрасту). Курс — 2 мес.

## 5.2. Особенности терапии наследственных нарушений соединительной ткани

### 5.2.1. Синдром Марфана

Показана обогащенная белком, витаминами, макро- и микроэлементами пища. Детям с чрезмерно высоким ростом уже с раннего возраста и на весь период роста назначают продукты питания (оливковое, тыквенное, соевое, хлопковое масло, семена подсолнечника, сало и т. п.), содержащие полиненасыщенные жирные кислоты.

Показаны ЛФК, массаж, индивидуально подобранная двигательная активность, бальнеотерапия, закаливание. Противопоказаны тяжелые физические и психические нагрузки, занятия спортом.

При дилатации аорты детям с СМ рекомендуют динамическое ЭхоКГ-наблюдение с интервалом 1 раз в 6–12 месяцев с учетом диаметра корня аорты и при наличии показаний — назначение  $\beta$ -адреноблокаторов или лозартана. Профилактическое действие данной группы препаратов доказано у взрослых и наиболее выражено при диаметре аорты 4 см.

Факторами риска расслоения аорты являются: увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы 5 см, нарастание дилатации аорты более чем на 2 мм в год, наличие расслоения аорты у близких родственников больного. Хирургическое лечение аневризмы аорты (протезирование измененного участка) у пациентов с синдромом Марфана может быть рекомендовано при размере аорты

более 50 мм. При размерах аорты от 46 до 50 мм оперативное вмешательство рекомендуется в случае тяжелой аортальной или митральной недостаточности, нарастании размеров аорты более 2 мм в год, планируемой беременности или наличииотягощенного по расслоению аорты семейного анамнеза.

Хирургические вмешательства на аорте у пациентов с синдромами Марфана, Элерса–Данло, Луиса–Дитца, двустворчатым аортальным клапаном следует планировать уже при размерах аорты 40–50 мм или когда индекс площади корня аорты ( $\pi r^2/\text{рост}$  — в  $\text{см}^2/\text{м}$ ) превышает 10. Для пациентов с синдромом Луиса — Дитца хирургическая коррекция аорты может быть рекомендована в случае подтвержденной мутации в генах *TGFBR1* и *TGFBR2* уже при размерах аорты 42 мм по ЭхоКГ (внутренняя граница) или 44–46 мм по КТ или МРТ (класс доказательств 2а, уровень доказательности С).

Подвывих хрусталика, осложненный вторичной глаукомой, дегенерация сетчатки с угрозой ее отслойки — абсолютное показание для оперативного лечения (удаления хрусталика) у больных синдромом Марфана.

### 5.2.2. Синдром Элерса–Данло

Терапия зависит от конкретных проявлений патологии, имеющейся у пациента. Показаны обогащенная белком, витаминами, макро- и микроэлементами пища (см. раздел 5.1), курсы массажа, физиотерапии и лечебной физкультуры, защита кожи от травм и воздействия прямых солнечных лучей, профилактика инфицирования раны.

С целью размягчения келоидных рубцов проводят фонофорез 0,2% раствора гидрокортизона, лидазы (0,1 г — 64 АЕ на 30 мл ацетатного буферного раствора или на 30 мл дистиллированной воды, подкисленной до  $\text{pH} = 5,0\text{--}5,2$ ); фибринолизина (20 000 ЕД — содержимое одного флакона — разводят в 200 мл дистиллированной воды, подкисленной до  $\text{pH} 5,0\text{--}5,2$ ) и др.

Медикаментозное лечение при наличии показаний осуществляют путем назначения витаминных, минеральных комплексов, по показаниям — хондропротекторов, оссеин-гидроапатитных и биоэнергетических препаратов, которые принимаются сочетанными курсами 2–3 раза в год продолжительностью по 2–4 месяца (см. раздел 5.1.3). Прогрессирующий болевой синдром у пациентов с СЭД со сколиозом III–IV степени, выраженная деформация грудной клетки, тяжелая степень плоскостопия служат показанием к проведению оперативного лечения, которое следует осуществлять в состоянии относительной ремиссии метаболизма СТ.

### 5.2.3. Несовершенный остеогенез

Показан щадящий образ жизни, диета, обогащенная белком, кальцием, фосфором, магнием и микроэлементами (см. раздел 5.1). Активно применяются щадящий массаж, ЛФК, бальнеолечение, психотерапия. Для ускорения заживления переломов проводят электрофорез 5% раствора *кальция хлорида*, 4% раствора *магния сульфата*, 2% раствора *меди сульфата*, 2% раствора *цинка сульфата* по четырехэлектродной методике на воротниковую зону или местно.

По показаниям используется симптоматическая (см. раздел 6.1.1) и патогенетическая медикаментозная терапия с учетом выявленных метаболических нарушений (см. раздел 5.1.3). Показаны бифосфонаты (этидронат, памидронат, алендронат, неридронат), обладающие выраженной антирезорбтивной активностью. Внутривенное введение памидроната (0,5–1 мг/кг) или прием алендроната улучшают качество жизни больных детей, тормозят резорбцию костной ткани, снижая риск развития переломов и уменьшая интенсивность болевого синдрома. Длительно, с учетом клинико-биохимических показателей, назначают этидронат (10 мг/кг в сутки внутривенно 3–7 дней в месяц или внутрь 20 мг/кг курсами до 30 дней). При несовершенном остеогенезе III типа показано раннее начало лечения (со 2-го месяца жизни) неридроната, который оказывает положительное влияние на рост ребенка и снижает частоту переломов. При костных деформациях проводят курсы консервативной терапии, подготавливая пациентов к предстоящим оперативным ортопедическим методам лечения, которые следует проводить на фоне относительной стабилизации показателей метаболизма коллагена. Разработаны научные основы и начаты клинические испытания по генной терапии данного заболевания.

### 5.2.4. Синдром гипермобильности суставов

Терапия преимущественно базируется на кинезотерапии с индивидуализированным подбором упражнений, выполняемых в домашних условиях, направленных на укрепление мышечного корсета в целом и мышечного аппарата, окружающего проблемные суставы. По показаниям используют ортопедическую обувь, супинаторы, ортезы, корсеты, бинтование эластичным бинтом гипермобильных суставов. Не показаны профессиональные занятия музыкой, особенно фортепиано (длительное статическое напряжение), балетом и танцами [26].

Наличие выраженного болевого синдрома требует проведения курсового физиотерапевтического лечения (см. раздел 5.1.1) и назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (см. раздел 5.1.2).

### 5.2.5. Проплапс митрального клапана

Пациенты с ПМК и жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), требуют терапии  $\beta$ -адреноблокаторами. Ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, а в тяжелых случаях — приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут быть следствием дефицита магния и служить основанием для назначения органических солей магния (магния цитрат, лактат, пидолат) в сочетании с магниофиксатором пиридоксином. Доказано, что органические соли магния в составе препарата Магне В<sub>6</sub> усваиваются лучше неорганических солей, а благодаря наличию витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина) в составе препарата магний дольше удерживается в клетках.

Пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками на фоне синусового ритма и без тромбов в левом предсердии показана терапия ацетилсалициловой кислотой (75–325 мг/сут), перед назначением которой необходимо убедиться в отсутствие оксалатурии и уточнить данные семейного анамнеза по поводу мочекаменной болезни. Прием ацетилсалициловой кислоты можно ограничить у пациентов с ПМК, перенесших инсульт, но не имеющих признаков митральной регургитации, фибрилляции предсердий, тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии указанных осложнений или неэффективности ацетилсалициловой кислоты показан прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0.

С целью профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях, сопровождающихся бактериемией, пациентам с ПМК, в особенности при наличии митральной регургитации, утолщении створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия, назначают антибиотики.

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, сопровождающейся клинической симптоматикой или дилатацией, а также систолической дисфункцией левого желудочка. В большинстве случаев при ПМК эффективна реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долгосрочным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана.

## 6. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Характер диспансерного наблюдения и проводимых клинико-инструментальных обследований пациентов с ННСТ и ДСТ определяется тяжестью



течения заболевания. На поликлиническом этапе реабилитации осуществляется оценка физического развития ребенка, уровня артериального давления, состояния гемограммы и анализов мочи. Анализируется состояние и самочувствие пациента, двигательный режим, диета, адекватность ЛФК и спортивных нагрузок, профориентация подростков. Особый акцент делается на оценке состояния опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органов зрения, зубочелюстной области, особенностях течения заболеваний на фоне сопутствующей соединительнотканной патологии [2]. При необходимости проводятся курсы фитотерапии, симптоматического немедикаментозного лечения.

Минимум один раз в год показаны осмотры окулиста, ортопеда, стоматолога, кардиолога, а по показаниям — других специалистов. Один раз в год необходимо контролировать состояние метаболизма СТ, уровень общего витамина D, общего и ионизированного кальция, магния, фосфора, цинка, меди, селена в сыворотке крови. При снижении минеральной плотности костной ткани один раз в 2 года, а при остеопорозе — один раз в год следует проводить контрольное денситометрическое исследование; при плоскостопии один раз в год — оптическую подометрию, а при сколиозе — оптическую топографию позвоночника. Не реже чем один раз в год рекомендуется выполнять ЭКГ и УЗИ сердца, уделяя особое внимание состоянию корня аорты, степени пролабирования и миксематозного изменения клапанов сердца. Дети с ДСТ требуют регулярного лечения в специализированных санаториях для больных с патологией опорно-двигательного аппарата, а по показаниям — и сердечно-сосудистой системы. Пациенты с тяжелым течением заболевания нуждаются в пожизненном медицинском наблюдении, постоянном проведении немедикаментозной терапии, а при выявлении биохимических нарушений — систематических курсах заместительной метаболической терапии.

*Вакцинация* проводится по общей схеме. Исключением являются пациенты с осложненным течением предыдущих прививок, которых вакцинируют по индивидуальному графику щадящим методом с предварительной подготовкой.

*Военная служба.* Положение о Военно-врачебной экспертизе содержит категории годности к военной службе в зависимости от характера и тяжести заболевания, но не имеет отдельной статьи, посвященной ДСТ<sup>3</sup>.

Призывники с ННСТ могут быть признаны негодными по наследственному соматическому забо-

леванию. Призывники с проявлениями ДСТ могут быть признаны негодными или ограниченно годными к военной службе при наличии органических изменений, например, со стороны ССС (аритмии, нейроциркуляторная дисфункция с тяжелыми проявлениями), органов зрения (миопия, болезни хрусталика, сосудистой оболочки, сетчатки), опорно-двигательного аппарата (сколиоз, плоскостопие, артроз, остеопороз). При определении годности основную роль играет не диагноз как таковой, а тяжесть нарушения функции органа или системы. В качестве основного диагноза указывается заболевание, нарушающее работу органа (системы) и ограничивающее функциональную способность.

*Медико-социальная экспертиза* у пациентов с ННСТ и ДСТ проводится на основании выявленных при клинко-инструментальном обследовании нарушений. Основанием для признания лица в возрасте до 18 лет категории «ребенок-инвалид» является: значительное ограничение жизнедеятельности, приводящее к социальной дезадаптации вследствие нарушения развития, роста, способностей к самообслуживанию, передвижению, ориентации, контролю поведения, обучения, общения и трудовой деятельности в будущем.

В связи с тем что ДСТ не имеет статуса самостоятельной нозологической формы, при направлении на медико-социальную экспертизу в качестве основного диагноза целесообразно указать ведущее заболевание или синдром, послуживший причиной утраты трудоспособности (варикозная болезнь нижних конечностей, ПМК, буллезная эмфизема, сколиотическая деформация позвоночника и т. п.). Необходимо подчеркнуть системный и прогрессирующий характер патологии, перечислив ее основные проявления в графе «Сопутствующие заболевания» [9].

*Профессиональная ориентация и экспертиза профессиональной пригодности.* Противопоказаны специальности, требующие значительного эмоционального и физического напряжения, длительного стояния и фиксированного положения туловища. Не показаны профессии, связанные с охлаждением и перегреванием, работой на высоте, с повышенной опасностью травматизма, воздействием электромагнитных полей, токсических веществ, общей и локальной вибрации, а также перенапряжением зрения. Экспертиза профессиональной пригодности подростков должна проходить в несколько этапов, на каждом из которых врач решает задачи в соответствии с возрастом подростка, уровнем его общеобразовательной подготовки и состоянием здоровья.

Первый этап проводится в детской поликлинике в рамках профилактических медицинских осмотров. В настоящее время медицинские осмотры

<sup>3</sup> Постановление Правительства РФ «Об утверждении Положения о Военно-врачебной экспертизе» № 565 от 4 июля 2013 года.



школьников проводятся согласно приказу Минздрава, при этом оценивается состояние здоровья, наличие возрастных функциональных отклонений, клинический скрининг на соединительнотканную патологию<sup>4</sup>.

На втором этапе (детская поликлиника) проводится экспертиза профессиональной пригодности в рамках предварительного и периодических медицинских осмотров. Оценивается тяжесть течения заболевания, исследуются функции зрительного и слухового анализаторов, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, адаптационный потенциал органов, наиболее уязвимых при действии того или иного профессионального фактора.

Третий этап предусмотрен в сложных случаях экспертизы профессиональной пригодности подростков с тяжелым течением ННСТ и ДСТ с привлечением консультанта по заболеваниям СТ и врача-профпатолога.

**Психотерапия.** Основная цель — выработка системы адекватных установок и закрепление новой линии поведения в семье пациента, что поможет обеспечить эффективность лечения ребенка. Важно разъяснить подростку (и обязательно его родителям) характер имеющихся у него клинических симптомов, обучить методам аутогенной тренировки. По показаниям осуществляется психологическая поддержка, психологическое консультирование, психологическая диагностика, психологический тренинг, психологическая коррекция, проводятся индивидуальные либо групповые методы психологической работы.

**Критериями эффективности диспансеризации** следует считать улучшение общего состояния ребенка (повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома, увеличение мышечной силы и тонуса, нормализация эмоционального состояния). Благоприятным признаком являются нарастание массы тела, прекращение прогрессирования сколиоза, кифоза, замедление темпов чрезмерного роста, уменьшение степени деформации грудной клетки, прекращение или уменьшение частоты спонтанных вывихов в суставах, уменьшение степени миопии, геморрагического синдрома, рецидивов спонтанного пневмоторакса, улучшение состояния полости рта, стойкая ремиссия хронических заболеваний, ассоциированных с патологией СТ.

Объективным подтверждением эффективности диспансеризации являются результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Важно добиться стабилизации показателей метаболизма СТ, минерального обмена, микроэлементов в сыворотке крови, а также улучшения инструментальных параметров (уменьшение степени пролабирования клапанов сердца, отсутствие прогрессирования диаметра корня аорты, увеличение сократительной способности миокарда, регрессирование признаков остеопороза по данным денситометрии, улучшение состояния интра- и экстракраниального кровотока по данным УЗДГ и др.).

## 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение ННСТ — один из самых сложных разделов медицинской науки и педиатрии в частности. Благодаря научно-технической революции в генетике для многих моногенных ННСТ с четким фенотипом и установленным типом наследования идентифицированы сотни мутаций и предложены новые перспективные методы молекулярной диагностики. Однако большинство из них в России пока недоступно, поэтому особое значение имеют представленные в рекомендациях педиатрические аспекты выявления ряда ННСТ, имеющих согласованные международные критерии диагностики. Это поможет создать однотипные группы больных детей для верификации диагноза в будущем.

Для поиска генов-кандидатов, отвечающих за формирование ДСТ без четко очерченной клинической картины и типа наследования, наиболее адекватным представляется метод *полногеномного сканирования однонуклеотидных полиморфных замен (SNPs)*. Однако сложность его использования заключается в отсутствии четких критериев диагностики при отборе больших групп больных с однотипной клинической картиной. Предложенные алгоритмы диагностики ДСТ и ее фенотипов у детей могут помочь решению этой чрезвычайно сложной задачи. Вполне логично предположить, что к ДСТ сегодня мы относим не только редко встречающиеся моногенные заболевания со смешанным фенотипом, но и целый ряд генетически неоднородных моногенных форм, обусловленных «мягкими» мутациями, которые идут под маской полигенно-мультифакторной патологии.

Врач-педиатр должен уметь диагностировать классифицируемые моногенные ННСТ, ДСТ и диспластические фенотипы, знать показания для медико-генетического консультирования, уметь определить тактику ведения и план лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений, улучшение качества жизни и профилактику развития возможных осложнений у ребенка.

<sup>4</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1346н от 21 декабря 2012 года «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них».

Накопление информации в области диагностики различных ННСТ, ДСТ и ее фенотипов, проведение многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на поиск эффективных методов лечения и профилактики, станут основанием для дальнейшего углубления знаний в этой области медицины и совершенствования данных рекомендаций.

\* \* \*

20 мая 2015 года на IX Российском форуме «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2015» была принята 1-я часть российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения», подготовленные комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов.

**Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций**

**Председатели:** д-р мед. наук, профессор Т.И. Кадурина (Санкт-Петербург); д-р мед. наук, профессор С.Ф. Гнусаев (Тверь).

**Члены рабочей группы:** доцент, канд. мед. наук Л.Н. Аббакумова, профессор И.Л. Алимова (Смоленск), канд. мед. наук Н.С. Антонова (Санкт-Петербург), канд. мед. наук Ю.С. Апенченко (Тверь), д-р мед. наук В.Г. Арсентьев (Санкт-Петербург), И.Г. Васильева (Иваново), доцент, канд. мед. наук И.Л. Иванова (Ижевск), профессор А.Н. Узунова (Челябинск), профессор Е.Е. Краснова (Иваново), доцент, канд. мед. наук А.В. Копцева (Тверь), доцент, канд. мед. наук И.И. Иванова (Тверь), доцент, канд. мед. наук Е.Г. Кудинова (Барнаул), доцент, канд. мед. наук Л.В. Кузнецова (Петрозаводск), канд. мед. наук А.Н. Дакуко, д-р мед. наук А.М. Мамбетова (Нальчик), доцент, канд. мед. наук В.В. Мурга (Тверь), доцент О.В. Плотникова (Омск), доцент, канд. мед. наук А.В. Сертакова (Саратов), профессор Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург), доцент, канд. мед. наук Е.Е. Статовская (Санкт-Петербург), доцент, канд. мед. наук В.В. Суменко (Оренбург), доцент, канд. мед. наук О.Ю. Фадеева (Иваново).

**Состав комитета экспертов:** профессор Е.Н. Басаргина (Москва), профессор И.А. Викторова (Омск), профессор М.Ю. Галактионова (Красноярск), профессор В.Н. Горбунова (Санкт-Петербург), профессор Н.Ю. Дендоуми (Омск), профессор Л.А. Дерюгина (Саратов), профессор Л.А. Желенина (Санкт-Петербург), профессор Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург), профессор А.С. Калмыкова

(Ставрополь), профессор В.Н. Карташев (Тверь), профессор Р.Р. Кильдиярова (Ижевск), профессор Л.А. Кривцова (Омск), профессор Н.П. Котлюкова (Москва), профессор А.М. Куликов (Санкт-Петербург), профессор С.Е. Лебедева (Оренбург), академик РАН, профессор А.И. Мартынов (Москва), профессор И.Ю. Мельникова (Санкт-Петербург), профессор З.В. Нестеренко (Украина, Луганск), профессор Г.И. Нечаева (Омск), профессор А.В. Почивалов (Воронеж), профессор К.И. Пшеничная (Санкт-Петербург), профессор А.А. Сависько (Ростов-на Дону), профессор М.Г. Семенов (Санкт-Петербург), профессор А.Н. Семякина (Москва), профессор Е.М. Спивак (Ярославль), профессор А.В. Суворова (Барнаул), профессор Е.Л. Трисветова (Беларусь, Минск), профессор Е.В. Уварова (Москва), профессор Т.В. Фролова (Украина, Харьков), профессор О.Е. Челпаченко (Оренбург), профессор В.В. Чемоданов (Иваново), профессор М.Л. Чухловина (Санкт-Петербург), з. д. н., профессор Н.П. Шабалов (Санкт-Петербург), профессор А.В. Ягода (Ставрополь).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: методические рекомендации. — СПб.: СПбГПМА, 2006. [Abbakumova LN. Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg: SPbGPMMA; 2006. (In Russ).]
2. Антонова Н.С. Диагностика и лечение детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2013. [Antonova NS. Diagnosis and treatment of children with congenital malformations and acquired deformities of the maxillofacial area and related connective tissue dysplasia. [dissertation] Saint Petersburg; 2013. (In Russ).]
3. Арсентьев В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2012. [Arsentev VG. Connective tissue dysplasia as the constitutional basis of multiple organ disorders in children [dissertation]. Saint Petersburg; 2012. (In Russ).]
4. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. — СПб.: СпецЛит, 2015. [Arsentev VG, Baranov VS, Shabalov NP. Hereditary connective tissue disease as a constitutional cause of multiple organ disorders in children. Saint Petersburg: SpetsLit; 2015. (In Russ).]

5. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. — СПб.: Издательство Н-Л, 2009. [Baranov VS. The genetic passport — the basis of individual and predictive medicine. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2009. (In Russ).]
6. Баранов В.С. Геномика на пути к предиктивной медицине // *Acta naturae*. — 2009. — № 3. — С. 77–87. [Baranov VS. Genomics towards predictive medicine. *Acta naturae*. 2009;(3):77-87. (In Russ).]
7. Беленький А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинко-инструментальная характеристика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. [Belen'kiy AG. Hypermobility of joints and hypermobility syndrome: prevalence and clinical and instrumental performance. [dissertation] Moscow; 2004. (In Russ).]
8. Викторова И.А., Киселева Д.С., Коншу Н.В. Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике // *Российские медицинские вести*. — 2010. — № 3. — С. 76–83. [Viktorova IA, Kiseleva DS, Konshu NV. Diagnosis of joint hypermobility in ambulatory practice. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2010;(3):76-83. (In Russ).]
9. Викторова И.А., Киселева Д.С., Коншу Н.В. Синдром гипермобильности суставов: программа курации лиц молодого возраста в амбулаторной практике // *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы*. — Вып. 2. / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЭ 100, 2011. — С. 104–111. [Viktorova IA, Kiseleva DS, Konshu NV. Joint hypermobility syndrome: Program Supervision young adults in ambulatory practice. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy*. Issue 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoy, A.N. Semyachkinoy. Moscow; Tver'; Saint Petersburg: PRE100; 2011:104-111. (In Russ).]
10. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификация малых аномалий сердца у детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 1997. — № 3. — С. 21–27. [Gnusaev SF, Belozеров YM. Echocardiographic criteria for the diagnosis and classification of minor heart anomalies in children. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 1997;(3):21-27. (In Russ).]
11. Гнусаев С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей // *Лечащий врач*. — 2010. — № 8. — С. 40–44. [Gnusaev SF. The syndrome of heart connective tissue dysplasia in children. *Lechashchiy vrach*. 2010;(8): 40-44. (In Russ).]
12. Мартынов А.И., Яковлев В.М., Нечаева Г.И., ред. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: методические рекомендации. — Омск: ОмГМА, 2013. [Martynov AI, Yakovlev VM, Nechaeva GI, ed. Diagnosis and tactics of patients with connective tissue dysplasia in primary health care: metodicheskie rekomendatsii. Omsk: OmGMA; 2013. (In Russ).]
13. Земцовский Э.В., Красовская Ю.В., Парфенова Н.Н., Антонов Н.Н. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана // *Терапевтический архив*. — 2006. — Т. 78. — № 12. — С. 50–55. [Zemtsovskiy EV, Krasovskaya YV, Parfenova NN, Antonov NN. Criteria for the diagnosis and clinical evaluation of asymmetry tricuspid aortic valve. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006;78(12):50-55. (In Russ).]
14. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. — СПб.: Ольга, 2007. [Zemtsovskiy EV. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart*. Saint Petersburg: Ol'ga; 2007. (In Russ).]
15. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. — СПб.: ИВЭСЭП, 2012. [Zemtsovskiy EV, Malev EG. Small dysplastic abnormalities of the heart and phenotypes. Saint Petersburg: IVESEP; 2012. (In Russ).]
16. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). — СПб.: Невский диалект, 2000. [Kadurina TI. Hereditary pathologies of collagen (clinic, diagnostics, treatment and medical examination). Saint Petersburg: Nevskiy dialekt; 2000. (In Russ).]
17. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // *Казанский медицинский журнал*. — 2007. — № 5 (Прил.). — С. 2–5. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Modern ideas of connective tissue dysplasia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;(5) (Pril.):2-5. (In Russ).]
18. 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. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008;10(2):15-21. (In Russ).]
19. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia: a guide for doctors. Saint Petersburg: ELBI; 2009. (In Russ).]
20. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей // *Педиатрические аспекты дисплазии соединитель-*

- ной ткани. Достижения и перспективы. — Вып. 2 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 32–40. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Algorithm for the diagnosis of connective tissue dysplasia in children. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy: issue 2*. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoy, A.N. Semyachkinoy. Moscow; Tver'; Saint Petersburg: PRE100; 2010:32-40. (In Russ).]
21. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов // *Педиатрия*. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 46–51. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Pediatric aspects of diagnosing joint hypermobility syndrome. *Pediatriya*. 2013;92(4):46-51. (In Russ).]
  22. 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. [Kalaeva GY, Zaytseva AK, Khokhlova OI, et al. Clinical and functional manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatriya*. 2012;91(2):135-139. (In Russ).]
  23. Кесова М.А. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2012. [Kesova MA. Pregnancy and undifferentiated connective tissue dysplasia: pathogenesis, clinical features, diagnosis. [dissertation] Moscow; 2012.]
  24. Кильдиярова Р.Р., ред. Соединительная ткань при патологии. — Ижевск: ИГМА, 2011. [Kil'diyarova RR, ed. Connective tissue in pathology. Izhevsk: IGMA; 2011. (In Russ).]
  25. Костик И.А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009. [Kostik IA. Neurologic manifestations of connective tissue dysplasia in children. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ).]
  26. Маслова Е.С. Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. [Maslova ES. Age features of clinical manifestations of joint hypermobility syndrome. [dissertation]. Moscow; 2002. (In Russ).]
  27. Наследственные нарушения соединительной ткани // Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6, Приложение 5). [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009;(8)(6, Prilozhenie 5). (In Russ).]
  28. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4 (96, Приложение 1). [Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rossiyskiy. kardiologicheskii zhurnal*. 2012;(4)(96, Prilozhenie 1). (In Russ).]
  29. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. — Омск: БЛАНКОМ, 2007. [Nechaeva GI, Viktorova IA. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnosis, patient management tactics. Omsk: BLANKOM; 2007. (In Russ).]
  30. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. — СПб.: ЭЛБИ, 2005. [Onishchenko EF. Patent foramen ovale and stroke in clinical practice. Saint Petersburg: ELBI; 2005. (In Russ).]
  31. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека // *Acta naturae*. — 2009. — № 3. — С. 57–63. [Puzyrev VP, Freydin MB. Genetic look at the phenomenon of human diseases combined. *Acta naturae*. 2009;(3):57-63. (In Russ).]
  32. Сичинава 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. [Sichinava IV, Shishov AY, Belousova NA. Features manifestations of gastroduodenal pathology in children with connective tissue dysplasia. *Pediatriya*. 2012;91(4):6-10. (In Russ).]
  33. Суменко В.В. Синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2000. [Sumenko VV. Undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the population of children and adolescents. [dissertation]. Orenburg; 2000. (In Russ).]
  34. Суменко В.В., Лебедькова С.Е., Челпаченко О.Е., Каган Н.Н. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен // *Вестник Оренбургского государственного университета*. — 2013. — № 9(158). — С. 123–127. [Sumenko VV, Lebed'kova SE, Chelpachenko OE, Kagan NN. Clinical and sonographic features of the cardiovascular system in children with borderline extension of the hepatic veins. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 9(158):123-127. (In Russ).]
  35. Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В. Дисплазия соединительной ткани у детей. — Иваново: ИвГМА, 2004. [Chemodanov VV, Gornakov IS,



- Bulankina EV. Connective tissue dysplasia in children. Ivanovo: IvGMA; 2004. (In Russ).]
36. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. — Ставрополь: СтГМА, 2005. [Yagoda AV, Gladkikh NN. Small heart abnormalities. Stavropol': StGMA; 2005. (In Russ).]
37. Яковлев В.М. Терминология, определения с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани // Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. — Омск: ОмГМА, 1990. — С. 3–5. [Yakovlev VM. Terminology, definitions from the standpoint clinic, classification congenital connective tissue dysplasia. In: Vrozhdennyye displazii soedinitel'noy tkani: tezisy simpoziuma. Omsk: OmGMA; 1990:3-5. (In Russ).]
38. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. — Омск: ОмГМА, 1994. [Yakovlev VM, Nechaeva GI. Cardio-respiratory syndrome in connective tissue dysplasia. Omsk: OmGMA; 1994. (In Russ).]
39. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. — Омск: Агентство курьер, 2001. [Yakovlev VM, Karpov RS, Belan YB. Rhythm and conduction disturbances in the heart connective tissue dysplasia. Omsk: Agentstvo kur'er; 2001. (In Russ).]
40. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Шевцова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. — Томск: Сибирский издательский дом, 2004. [Yakovlev VM, Karpov RS, Shevtsova EV. Connective tissue dysplasia of the mitral valve. Tomsk: Sibirskiy izdatel'skiy dom; 2004. (In Russ).]
41. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. — Ставрополь: БЛАНКОМ, 2007. [Yakovlev VM, Glotov AV, Yagoda AV. Immunological syndromes of hereditary connective tissue dysplasia. Stavropol': BLANKOM; 2007. (In Russ).]
42. Adib H, Davies K, Grahame E, et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):703-704. doi: 10.1093/rheumatology/keh557.
43. Attanasio M, Pratelli E, Porciani MC, et al. Dural ectasia and FBN1 mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: role of dural ectasia for the diagnosis. *Eur J Med Genet*. 2013;56(7):356-360. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.04.006.
44. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(5):413-418. doi: 10.1136/ard.32.5.413.
45. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988;29(3):581-594. doi: 10.1002/ajmg.1320290316.
46. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-37. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O.
47. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K. ACC/AHA 2006. Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1-e 148.
48. Castori M, Camerota F, Celletti C, et al. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet*. 2010;152A(9):2406-2408. doi: 10.1002/ajmg.a.33585.
49. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62(4):417-426. doi: org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R.
50. Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. *Pediatrics in Review*. 1998;19(4):111-117. doi: 10.1542/pir.19-4-111.
51. Eberhardt R, Zwingers T, Hofmann R. DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study. *Fortschr Med*. 1995;113(31):446-450.
52. 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;45(6):384-390. doi: 10.1136/jmg.2007.056382.
53. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):188-191. doi: 10.1136/adc.80.2.188.
54. Grahame R, Bird H, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of binning joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol*. 2000; 27(7):1777-1779.
55. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(5):485-487. doi: 10.1093/rheumatology/40.5.485.
56. Habermann CR, Weiss F, Schoder V, et al. MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established criteria in children, adolescents, and young adults. *Radiology*. 2005;234(29):535-541. doi: 10.1148/radiol.2342031497.
57. Jordan KM, Arden NK, 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;62(12):1145-1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
58. Kasakov VI, Kadurina TI, Usmanova NM, Tomilin NV. Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and Its Relationship with Connective Tissue. *Genetika*. 2003;39(8):1136-1140.
  59. Kirk JH, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1967; 26(5):425-427.
  60. Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists. Edinburgh, London: Butterworth Heinemann; 2003.
  61. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
  62. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, et al. Prevalence of dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One*. 2013;8(9): e 75264.
  63. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, et al. Atrial septal aneurism as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. *Eur Heart J*. 2001;22(3):261-268. doi: 10.1053/euhj.2001.2293.
  64. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* (Oxford). 2006;45(5):502-507. doi: 10.1093/rheumatology/kei268.
  65. McCormack M, Briggs J, Hakim A, Grahame R. Joint laxity and the benign Joint Hypermobility Syndrome in Students and professional Ballet Dancers. *J Rheumatol*. 2004;31(1): 173-178.
  66. Pacey V, Nicholson LL, Adams RD, Munns CF. Generalized Joint Hypermobility and Risk of Lower Limb Joint Injury During Sport: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Am J Sports Med*. 2010;38(7):1487-1497. doi: 10.1177/0363546510364838.
  67. Reginster J-Y. The Efficacy of Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis: Financial and Nonfinancial Conflict of Interest. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(7):2105-2110. doi: org/10.1002/art.22852.
  68. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Therapy*. 2007; 12(4):298-309. doi: 10.1016/j.math.2007.05.001.
  69. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J of Pediatrics*. 2011;158(1):119-123. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.021.
  70. Veldhoen S, Stark V, Mueller GC, et al. Pediatric patients with Marfan syndrome: frequency of dural ectasia and its correlation with common cardiovascular manifestations. *Rofo*. 2014;186(1):61-66.
  71. Zweers M, Hakim A, Grahame R, et al. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(9):2742-2749. doi: 10.1002/art.20488.
  72. OMIM — электронный каталог наследственных заболеваний Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. (дата обращения 14.08.2014). [OMIM — electronic catalog of inherited diseases of the National Center for Biotechnology Information. Online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. (data obrashheniya 14.08.2014). (In Russ).]

## ◆ Информация об авторах

Лариса Николаевна Аббакумова — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург. E-mail: rainman63@mail.ru.

Сергей Федорович Гнусаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии педиатрического факультета. ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sfgch@mail.ru.

Ирина Игоревна Иванова — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии педиатрического факультета. ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: drabador@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

Larisa N. Abbakumova — MD, PhD, Associate Professor. Department of Pediatrics them. Professor IM Vorontsov AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Childhood Illness. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: rainman63@mail.ru.

Sergey F. Gnusaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. Tver State Medical University. E-mail: sfgch@mail.ru.

Irina I. Ivanova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. Tver State Medical University. E-mail: drabador@yandex.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Тамара Ивановна Кадурина* — д-р мед. наук, профессор, кафедра медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». E-mail: [tikadurina@mail.ru](mailto:tikadurina@mail.ru).

*Евгения Леонидовна Трисветова* — д-р мед. наук, профессор, 2-я кафедра внутренних болезней. УО «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения республики Беларусь. E-mail: [inill2@bsmu.by](mailto:inill2@bsmu.by).

*Вадим Владимирович Чемоданов* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра детских болезней лечебного факультета. ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [krasnova\\_ee@mail.ru](mailto:krasnova_ee@mail.ru).

*Мария Лазаревна Чухловина* — д-р мед. наук, профессор, кафедра нервных болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [alexei.chukh@mail.ru](mailto:alexei.chukh@mail.ru).

## ◆ Information about the authors

*Tamara I. Kadurina* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Medical Genetics. I.I.Mechnikov Northwestern State Medical University. E-mail: [tikadurina@mail.ru](mailto:tikadurina@mail.ru).

*Evgenia L. Trisvetova* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, 2nd Department of Internal Medicine. Belarusian State Medical University. E-mail: [inill2@bsmu.by](mailto:inill2@bsmu.by).

*Vadim V. Chemodanov* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics, Medical Faculty. Ivanovo State Medical Academy. E-mail: [krasnova\\_ee@mail.ru](mailto:krasnova_ee@mail.ru).

*Maria L. Chuhlovina* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [alexei.chukh@mail.ru](mailto:alexei.chukh@mail.ru).