DOI: 10.17816/PED745-36

ПОЛИОРГАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИСПЛАЗИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ. ПРОЕКТ РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

© Л.Н. Аббакумова[1], В.Г. Арсентьев[2], Т.И. Кадурина[3], А.В. Копцева[4], Е.Е. Краснова[5], А.М. Мамбетова[6], З.В. Нестеренко[1], М.Л. Чухловина[1]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;
[3]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
[4]ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь;
[5]ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;
[6]ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова», Нальчик

Поступила в редакцию: 05.09.2016
Принята к печати: 23.11.2016

В октябре 2014 года в Москве на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» была принята первая часть Российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения». Дисплазии соединительной ткани мультифакторной природы имеют высокую распространенность в популяции. Представлен проект второй части рекомендаций, посвященных полиорганным нарушениям при дисплазиях соединительной ткани. Несмотря на высокий уровень современных молекулярных технологий, уточнение их нозологической формы остается отдаленной перспективой. Выяснение частоты встречаемости дисплазий соединительной ткани затруднено отсутствием единой терминологии, унифицированных критериев диагностики, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления данной патологии. В рамках первой части рекомендаций не могли найти себе место все аспекты этой сложной проблемы, носящей междисциплинарный характер. В дальнейшем была запланирована разработка рекомендаций для врачей различных специальностей. При написании второй части учтен опыт специалистов и научных коллективов из Санкт-Петербурга, Москвы, Твери, Омска, Новосибирска, Иваново, Челябинска, Ижевска, Оренбурга, Смоленска, Петрозаводска, Нальчика, Барнаула, Саратова, Ростова-на-Дону, Воронежа, Ставрополя, Ярославля. Ядро группы работает в активном сотрудничестве с 2008 года. В проекте второй части рекомендаций охарактеризованы особенности мультифакторных дисплазий соединительной ткани у детей раннего возраста, полиорганные нарушения при них со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, гемостаза, нервной, опорно-двигательной систем, ЛОР-органов и зубочелюстного аппарата. Изложены особенности течения и тактики ведения различных заболеваний на фоне сопутствующей дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: диагностические критерии; дисплазия соединительной ткани; наследственные нарушения соединительной ткани; полиорганные нарушения.

MULTIORGAN VIOLATIONS IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN. DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT STANDARDS. RUSSIAN DRAFT RECOMMENDATIONS

© L.N. Abbakumova[1], V.G. Arsentev[2], T.I. Kadurina[3], A.V. Kopceva[4], E.E. Krasnova[5], A.M. Mambetova[6], Z.V. Nesterenko[1], M.L. Chuhlovina[1]

[1]St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3] Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[4] Tver State Medical University, Russia;
[5] Ivanovo State Medical Academy, Russia;
[6] Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg). 2016;7(4):5-36

Received: 05.09.2016
Accepted: 23.11.2016

In October 2014 in Moscow at the XIII Russian Congress "Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery" was adopted the first part of the Russian recommendations "Congenital and multifactorial hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Tactics of treatment". Multifactorial connective tissue dysplasia have a high prevalence in the population. We present the second part of the draft Guidelines dealing with multiple organ disorders in the connective tissue dysplasia. Despite the high level of modern molecular techniques, clarification of their nosology remains a distant prospect. Figuring out 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 the disease. In the first part of the Guidelines we could not find a place for all aspects of this complex issue, which bears an interdisciplinary approach. Later it was planned to develop recommendations for doctors of various specialties. During writing the second part it was taken into account the specialists and research teams from St Petersburg, Moscow, Tver, Omsk, Novosibirsk, Ivanovo, Chelyabinsk, Izhevsk, Orenburg, Smolensk, Petrozavodsk, Nalchik, Barnaul, Saratov, Rostov-on-Don, Voronezh, Stavropol, Yaroslavl. The core of the group works in active collaboration since 2008. The draft of the second part of the recommendation characterized especially multifactorial connective tissue dysplasia in infants, multiple organ disorders of the cardiovascular, respiratory, urinary system, gastrointestinal tract, hemostasis, nervous, musculoskeletal, upper respiratory tract and maxillodental apparatus. It sets out the course and tactics of various diseases with concurrent connective tissue dysplasia.

Keywords: connective tissue dysplasia; diagnostic criteria; heritable connective tissue disorders; multiple organ disorders.

1. ВВЕДЕНИЕ

Первая часть российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» опубликована в журнале «Педиатр» № 2 за 2016 год. Вторая часть рекомендаций посвящена полиорганным нарушениям, особенностям течения, диагностики и лечения основных соматических расстройств на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Мы старались не дублировать информацию первой части, посвященной в основном различным этапам диагностики наследственных и мультифакторных нарушений соединительной ткани (СТ). Основу каждого раздела составляют данные детских специалистов соответствующего профиля. Важно помнить, что, несмотря на полиорганность нарушений, ведущим специалистом в координации тактики ведения таких пациентов должен оставаться педиатр, постоянно наблюдающий ребенка [25, 63].

2. ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ДИСПЛАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Предположить наличие у ребенка раннего возраста ДСТ следует при выявлении следующих факторов, определяющих здоровье:

Анамнез: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ [1, 7, 27, 28, 32, 33, 47, 48, 57, 59], соматические заболевания матери, стресс на протяжении всей беременности, гестоз второй половины, медикаментозное сопровождение, вредные привычки родителей [14, 29, 38, 39, 43].

Особенности периода новорожденности и грудного возраста детей с ДСТ

Факторы риска: задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, реанимационные мероприятия в периоде новорожденности и их длительность, искусственное или естественное вскармливание менее 6 месяцев.

Признаки: длина тела при рождении более 53 см; родовые травмы; средний, высокий уровень стигматизации; конъюгационная желтуха; нарушение роста и позднее прорезывание зубов, раннее закрытие большого родничка, позднее появление навыка хождения, высокая частота на первом году кишечных инфекций, экссудативно-катарального диатеза [38, 39].

Наиболее частые проявления ДСТ у детей раннего возраста

Новорожденные: высокий и средний уровень фенотипической стигматизации; физическое развитие: масса при рождении менее 2500 г, длина выше 53 см; состояния и заболевания периода новорожденности: натальные родовые травмы, особенно

мягкотканного характера; патологическая желтуха; явления холестаза; перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) с проявлениями гипервозбудимости и вегето-висцеральных дисфункций, срыгиваний.

Дети грудного возраста. Характерно: мезосоматический соматотип, физическое развитие выше среднего, дисгармоничное с дефицитом массы, смещение индекса Вервека в сторону умеренной долихоморфии. На формирование марфаноподобного фенотипа указывают: высокое и очень высокое физическое развитие, макросоматический соматотип, резкая дисгармоничность развития, выраженный долихоморфный тип телосложения.

Рекомендации по ведению. Строго соблюдать сроки и перечень специалистов, предусмотренные стандартами (невролог, ЛОР, окулист, ортопед, хирург, кардиолог, стоматолог). При необходимости рекомендовать детям повторные осмотры у данных специалистов, дополнительное обследование у пульмонолога, аллерголога, гастроэнтеролога, уролога, кардиолога, психолога и др. Поводом для обследования у генетика с целью исключения наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) служат семейный характер заболевания, выраженные клинико-метаболические отклонения. Такие дети требуют диспансерного наблюдения специалистов узкого профиля.

По показаниям проводятся инструментальные обследования (ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, малого таза и тазобедренных суставов, нейросонография (НСГ), рентгенологическое исследование грудной клетки и позвоночника).

В случае выявления выраженных клинических признаков ДСТ рекомендуется лабораторная диагностика, включающая анализ маркеров распада (оксипролин) и синтеза (остеокальцин) коллагена, распада протеогликанов (гликозоаминогликаны), антитела к коллагену, определение уровня общего белка, кальция, магния, фосфора. Если клинико-метаболических изменений не выявлено, ребенок возвращается в I группу диспансерного наблюдения и подлежит обычному мониторингу.

Мероприятия должны проводиться с учетом всех критериев, характеризующих здоровье (физическое, нервно-психическое развитие, функциональное состояние, резистентность к инфекциям и хронические заболевания). При этом приоритет следует отдавать неинвазивным и немедикаментозным методам лечения. Показаны регулярные (3–4 раза в неделю) занятия ЛФК и курсы массажа (15–20 сеансов не менее трех раз в год), закаливающие процедуры.

При выявлении функциональных и метаболических изменений необходимо выполнение рекомендаций специалистов и медикаментозная коррекция. Назначаются витамин D, препараты магния (магнеВ6[1 1]), проводится коррекция биоэнергетического состояния организма (элькар, кудесан[1]), витаминотерапия курсами не реже двух раз в год. Курсы восстановительной терапии должны включать занятия с психологом и санаторно-курортное лечение.

3. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.1. Диагностические критерии вовлечения сердечно-сосудистой системы по данным дополнительных методов исследования

Под термином «дисплазия соединительной ткани сердца» (ДСТС) подразумевается аномалия тканевой структуры, в основе которой лежит генетически детерминированный дефект синтеза коллагена. ДСТС была выделена в самостоятельную нозологическую форму на симпозиуме в Омске (1990), посвященном проблеме ДСТ. Проблема ДСТС привлекает к себе внимание в связи с большим риском развития осложнений: нарушений ритма и проводимости, инфекционного эндокардита, тромбоэмболий сосудов и внезапной сердечной смерти. Высокая частота ДСТС при различных заболеваниях свидетельствует о системности поражения, что связано с «вездесущностью» СТ, составляющей строму всех органов и тканей.

ДСТС — сочетание конституциональных, топографических, анатомических и функциональных особенностей сердца у человека с ДСТ. В западной литературе используется термин «миксоидная болезнь сердца». Частота диспластического сердца составляет 86 % среди детей с ДСТ. По современным представлениям, к синдрому ДСТС относят пролапсы клапанов сердца, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, эктопически крепящиеся хорды (ЭКХ) митрального клапана и многие другие. В основе патологии лежит неполноценность внеклеточного матрикса, его коллагеновых структур. Диспластическое сердце формируют:

1) конституциональные особенности — «капельное», «висячее» сердце, поворот его вокруг сагиттальной и продольной оси;
2) костно-вертебральные дисплазии и деформации со сдавлением, ротацией, смещением сердца и крупных сосудов. Деформации грудной клетки и позвоночника приводят к развитию торако-

[1] Здесь и ниже препараты, разрешенные детям: [1] — с 1 года, [2] — с 2 лет, [3] — с 5 лет, [4] — с 12 лет, [5] — с 15 лет, [6] — официальные данные о применении в детском возрасте отсутствуют, но имеется опыт применения. В случае отсутствия индекса препарат не имеет ограничений.

диафрагмального синдрома, ограничивающего работу всех органов грудной клетки;

3) особенности строения сердца и сосудов.

По данным ЭКГ для детей с ДСТ характерно вертикальное/полувертикальное положение электрической оси сердца, смещение ее вправо, феномен укороченного PQ [7]. В таблице 1 представлены результаты популяционного обследования 1061 ребенка 1–15 лет, у 98 % из них выявлены диспластические проявления в сердце.

Диагностическими критериями вовлечения сердечно-сосудистой системы (ССС) в ДСТ являются множественные ЭхоКГ-признаки: пролапсы нескольких клапанов сердца, пролапс митрального клапана (ПМК) 2–3-й стадии; эктопически расположенные трабекулы; длительно сохраняющееся открытое овальное окно и др.

Классификация и основные клинические проявления дисплазии соединительной ткани сердца

Классификация дисплазии соединительной ткани сердца

I. По локализации: 1. Предсердия и межпредсердная перегородка. 2. Трехстворчатый клапан. 3. Легочная артерия. 4. Аорта. 5. Левый желудочек. 6. Митральный клапан.

II. По этиологии: 1. Дисплазия соединительнотканных структур организма. 2. Неблагоприятные антенатальные факторы в период 9–15-й недели внутриутробного развития. 3. Постнатальный онтогенез сердца.

III. Осложнения: 1. Кальцификация, фиброзирование створок клапанов. 2. Нарушение гемодинамики. 3. Инфекционный эндокардит. 4. Легочная гипертензия. 5. Нарушения ритма сердца и проводимости [17].

Основные клинические проявления ДСТС — от минимальных до значительных. Боли в грудной клетке (10–40 %) появляются из-за чрезмерного натяжения хорд и перерастяжения папиллярных мышц. Характерными клиническими признаками являются: сердцебиение, повышенная утомляемость, одышка при эмоциональной и физической нагрузке. Нейровегетативные расстройства проявляются паническими атаками, нервозностью, обморочными состояниями (у 3–5 % детей), пресинкопе. Развиваются нарушения сердечного ритма и проводимости — суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия, синдром удлиненного QT [19].

Результаты ЭхоКГ достаточно демонстративны. Так, у детей с ДСТ выше частота ЭКХ в полости ЛЖ (58,7 и 21,1 % в группе сравнения), клинически малозначимого ПМК без признаков миксоматозной дегенерации створок и без значимой недостаточности (так называемого физиологического пролапса) (46,8 и 23,7 %), ПМК (9,2 и 0 %), прогиба и регургитации на створках ТК (22,0 и 10,5 %), прогиба, регургитации, деформации створок клапана ЛА (9,2 и 0 %), расширения синусов Вальсальвы (11,0 и 0 %). Отмечается известный параллелизм между степенью выраженности внешних проявлений ДСТ и числом выявляемых на ЭхоКГ нарушений [7].

Сосудистые изменения при ДСТ включают патологическую извитость артерий различных регионов, сужение чревного ствола, расширение вен нижних, реже верхних конечностей и туловища, малого таза.

Одним из распространенных синдромов при ДСТ является вегетативная дисфункция (ВД). По данным кардиоинтервалографии (КИГ) частота нормального вегетативного тонуса в группах не различается. Частота исходной симпатикотонии ниже у детей с ДСТ (30,7 и 70,8 % соответственно), частота ваготонии выше (34,6 и 0 %) [7].

Установлен вклад ДСТС в клиническую картину ВПС, характер их течения и наличие осложнений — инфекционного эндокардита и легочной гипертензии. Высокая сочетаемость ВПС и ДСТС у детей может быть следствием действия общего тератогенного фактора, который обусловил как дефект закладки органа, так и последующую аномальную его дифференцировку, нарушения дальнейшего роста и развития структур сердца в онтогенезе из-за ВПС: тканевой гипоксии, недостаточности кровообращения, мозговых нарушений. При септальных дефектах часто встречается асимметрия створок аортального клапана, которая чаще наблюдается при перимембранозных дефектах. Обычно доминирует некоронарная створка или правое коронарное полулуние. Преобладание полулуния при подаортальном дефекте способствует пролабированию его со сбросом крови в область дефекта, а при длительном течении порока — развитию аортальной недостаточности.

При ДМПП основным проявлением соединительнотканных клапанных структур сердца является пролапс атриовентрикулярных клапанов (АВК). В основе пролабирования створок АВК у детей с ДМПП лежит преимущественно клапанная неполноценность и клапанно-желудочковая диспропорция

У детей с ДМПП в сочетании с ПМК имеется более высокое давление в легочной артерии (ЛА), особенно при наличии даже легкой митральной регургитации. У большинства детей с ДМПП выявлена дилатация ствола ЛА. Данный факт косвенно свидетельствует о том, что основное значение в возникновении дилатации ствола ЛА имеет неполноценность соединительнотканных элементов в стенке сосуда, а не гемодинамический фактор.

Таблица 1

Распространенность дисплазии соединительной ткани сердца у детей 1–15 лет (%)

Вариант микроаномалии	Мальчики (n = 536)	Девочки (n = 525)	Всего (n = 1061)
Предсердия и межпредсердная перегородка			
Пролабирующий клапан нижней полой вены	0,9	1,1	1,0
Увеличенная евстахиева заслонка более 1 см	28,0	23,8	25,9
Открытое овальное окно	3,0	5,7	4,3
Небольшая аневризма межпредсердной перегородки	0,6	1,3	0,9
Аномальные трабекулы в правом предсердии	1,9	1,3	1,6
Пролабирующие гребенчатые мышцы в правом предсердии	12,1	7,3 *	9,7
Трикуспидальный клапан			
Смещение септальной створки в полость правого желудочка < 1 см	32,7	30,5	31,6
Дилатация атриовентрикулярного отверстия справа	9,0	6,5	7,7
Пролабирование ТК	5,2	3,8	4,5
Легочная артерия			
Дилатация ствола легочной артерии	27,4	23,1	25,1
Аорта			
Погранично узкий корень аорты	10,3	9,9	10,1
Погранично широкий корень аорты	8,6	9,3	9,0
Дилатация синусов Вальсальвы	31,9	23,1*	27,5
Двустворчатый аортальный клапан	0,4	0,6	0,5
Асимметрия створок аортального клапана	4,4	3,8	8,2
Пролабирование аортального клапана	7,3	5,9	6,6
Деформация выносящего тракта желудочка систолическим валиком в верхней трети межжелудочковой перегородки	2,1	1,3	1,7
Левый желудочек			
Поперечно расположенные трабекулы в полости	4,7	4,6	4,6
Продольно расположенные трабекулы в полости	9,5	5,5 *	7,5
Диагонально расположенные трабекулы в полости	22,2	22,1	22,1
Митральный клапан			
Пролабирование митрального клапана	17,0	28,2 *	22,5
Эктопическое крепление хорд передней створки	9,5	8,4	9,0
Эктопическое крепление хорд задней створки	1,1	0,4	0,8
Нарушение распределения хорд передней створки	23,1	36,2 *	29,6
Нарушение распределения хорд задней створки	6,5	3,6 *	5,1
Дополнительные группы папиллярных мышц	2,1	2,1	2,1
* значимость различий показателей между группами мальчиков и девочек			

При коарктации аорты с высокой частотой отмечены диспластические изменения аортального и митрального клапана. Они обусловливают его несостоятельность, которая прогрессирует на фоне субэндокардиальной ишемии сосочковых мышц и фиброэластоза эндомиокарда.

ПМК. Выделяют три гемодинамических варианта ПМК:

1) без нарушения запирательной функции митрального клапана и без митральной регургитации;
2) с нарушением запирательной функции МК и митральной недостаточностью I степени;
3) с митральной недостаточностью более I степени.

Осложнения ПМК. Острая митральная недостаточность, хроническая митральная недостаточность, которые могут приводить к недостаточности кровообращения. Могут развиваться такие осложнения, как инфекционный эндокардит, нарушения ритма сердца, вплоть до внезапной смерти, особенно на высоте физических нагрузок.

Таким образом, малые аномалии сердца (МАС) и пограничные отклонения в развитии сердечных структур при дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП) оказывают существенный вклад в клинический полиморфизм, характер течения и тяжесть заболевания.

Для детей 10–14 лет с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками ДСТ характер-

ны более тяжелые варианты течения заболевания по сравнению с детьми без признаков ДСТ.

МАС являются неблагоприятными факторами, предрасполагающими к возникновению нарушений сердечного ритма и проводимости. Имеется высокий риск развития в последующем гемодинамических нарушений. Дети с МАС должны быть отнесены в группу риска по возникновению нарушений сердечного ритма и проводимости, что требует повышенного внимания со стороны участкового педиатра и кардиолога. Частота МАС у детей с нарушениями ритма и проводимости сердца составила 44,0 ± 1,8 %.

К группе высокого риска по развитию аритмий относятся дети с изолированными ЭКХ левого желудочка, изолированным ПМК, их сочетанием. Нарушения ритма и проводимости у пациентов с МАС выявляются в 95,7 %. Они могут носить как клинически незначимый (синусовая аритмия — 22,3 %, миграция водителя ритма по предсердиям — 29,8 %), так и значимый характер: суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия — 15,9 %, синоатриальная блокада — 4,6 %, атриовентрикулярная блокада — 4,3 %.

3.2. Рекомендации по ведению детей с патологией сердечно-сосудистой системы на фоне дисплазии соединительной ткани

Основные принципы: врачебный контроль педиатром и детским кардиологом (1–2 раза в течение года), индивидуальность, комплексность, длительность. Необходимо выполнение обязательных условий: соблюдение режима дня: нормализация труда и отдыха; достаточный по продолжительности сон. Большинство детей удовлетворительно переносят физическую нагрузку при отсутствии митральной регургитации, выраженных нарушений процесса реполяризации и жизнеугрожающих аритмий.

Рекомендуются при наличии врачебного контроля плавание, лыжи, коньки, катание на велосипеде. Не рекомендуются спортивные занятия, связанные с толчкообразным характером движений (прыжки, борьба и подобное) и силовые виды соревнований и спорта. Необходимы ограничения физической активности и прекращение занятий спортом при обнаружении: митральной регургитации, жизнеугрожающих аритмий, изменений обменных процессов в миокарде, удлинения интервала QT на ЭКГ.

Фитотерапия и медикаментозное лечение направлены на предупреждение возникновения обменных нарушений в органах, воздействие на СТ, ВД (настойка валерианы, пустырника, сбор трав: шалфей, багульник, зверобой, пустырник, валериана, боярышник). Показана медикаментозная терапия курсами с чередованием лечебных препаратов. Используются стимуляторы коллагенообразования: витамин С, L-карнитин, кудесан[2], микроэлементные добавки, содержащие витамины, ионы Cu^{2+}, Zn^{2+} (цинкит[4]) и Mg^{2+} (магнерот[6]), магнеВ6[1]. Стабилизаторы минерального обмена: витамин D, кальций-D_3 Никомед[2]; витрум кальциум с витамином D[4], остеогенон[6], корректоры биоэнергетического состояния организма — фосфаден[2].

4. СИСТЕМА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Морфологические изменения при бронхолегочных заболеваниях на фоне ДСТ:

1) нарушение формирования эластического каркаса легких (образование эмфизематозных булл, спонтанный пневмоторакс);

2) дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов (трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, возникновение бронхоэктазов).

4.1. Особенности течения бронхолегочной патологии

1. Одним из основных проявлений бронхолегочной патологии у детей на фоне ДСТ является бронхообструктивный синдром (БОС), обусловленный физиологической гиперреактивностью и дискинезией бронхов. У детей первых трех лет жизни высок удельный вес острых обструктивных бронхитов.

2. Типично присоединение бронхиальной обструкции при пневмониях, особенно вызванных внутриклеточными возбудителями (микоплазмой, хламидиями).

3. Обострения бронхиальной астмы (БА) клинически проявляются присоединением интоксикации, пролонгированного БОС.

4. БА, рецидивирующие пневмонии, врожденные пороки развития (ВПР) бронхов сопровождаются ранним развитием осложнений — легочной гипертензии, легочного сердца, пневмофиброза, легочных булл, эмфиземы и пневмоторакса.

5. Особо тяжелое клиническое течение бронхолегочной патологии и быстрое формирование осложнений наблюдаются у больных с марфаноподобным и элерсоподобным фенотипами ДСТ.

6. Наличие сопутствующих врожденных пороков трахеи, бронхолегочной системы (синдромы Мунье–Куна, Вильямса–Кэмпбела, бронхоэктатическая болезнь, бронхиолоэктатическая болезнь).

Алгоритм диагностики ДСТ-зависимых изменений бронхолегочной системы

1. Жалобы: повторяющиеся и длительно протекающие (более 10 дней) ОРВИ, рецидивирующие эпизоды приступов затрудненного, «свистящего»

дыхания; множественные жалобы, связанные с вовлечением нескольких органов и систем (ССС, костно-суставной, пищеварительного тракта (ПТ) и др.).

2. Анамнез заболевания: раннее начало ОРВИ (в первые 6 месяцев жизни); частые ОРВИ с бронхообструкцией; рецидивирующее течение пневмоний, вызванных внутриклеточными микроорганизмами.

3. Отягощенный перинатальный (угроза прерывания беременности, внутриутробная гипоксия и гипотрофия, осложненное течение родов) и акушерский анамнезы (невынашивание, мертворождение, хламидиоз, уреаплазмоз); отягощенный коморбидный фон (гипотрофия, анемия, аномалии конституции).

4. Анализ родословных: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ и бронхолегочной патологии [22, 42, 45].

Спонтанный пневмоторакс у подростков с дисплазией соединительной ткани

Результаты последних исследований свидетельствуют, что ДСТ диагностируется примерно у 75 % пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом (СП), причем примерно у половины из них имеются выраженные, прогностически неблагоприятные признаки поражения отдельных органов и систем. СП является неотложным состоянием, требующим немедленной медицинской помощи. При рецидивирующем СП показано хирургическое лечение. После оказания неотложной медицинской помощи целесообразно направление пациента в лечебную организацию для обследования и проведения медицинской реабилитации.

4.2. Особенности течения острых бронхитов

Предположить наличие ДСТ у ребенка с острым бронхитом (ОБ) необходимо при выявлении следующих особенностей течения заболевания:

Анамнез: повторные эпизоды бронхитов в течение года, в связи с чем детей относят в группу угрожаемых по рецидивирующим бронхолегочным заболеваниям; наличие гиперкринического типа БОС, характеризующегося длительным влажным кашлем с трудно отходящей мокротой, шумным дыханием, одышкой смешанного характера.

Особенности течения бронхитов у детей с ДСТ: тяжесть и продолжительность кашля, физикальных изменений, лихорадки, интоксикации и лабораторных признаков вследствие нарушения эвакуации бронхиального секрета, деформации ГК, изменений в бронхиальном дереве, частого присоединения бактериальной микрофлоры; преобладания гиперкринического варианта БОС; склонность к рецидивирующему течению.

Особенности рентгенографической картины: асимметрия картины в виде неравномерности и деформированности легочного рисунка, завуалированность просвета промежуточного бронха, участки гиповентиляции, возникающие в связи с нарушением эвакуации бронхиального секрета, что характерно для рецидивирующей бронхиальной обструкции [9, 11, 12, 42].

Рекомендации по ведению детей с бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани

Физические методы включают вибрационный массаж (при отсутствии булл) и постуральное положение, которые назначают со 2–3-го дня лечения при нормальной температуре тела. При выраженном БОС показаны ингаляции кортикостероидов или их системное применение [9, 31, 35, 53, 60]. Общепринятые показания к антибактериальной терапии ОБ у детей с ДСТ должны дополняться следующими пунктами: отсутствие тенденции к разрешению бронхита в течение 7–10 дней, клинико-лабораторные признаки присоединения бактериальной инфекции по данным микроскопии мокроты и клинического анализа крови.

4.3. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани

Течение БА, ассоциированной с ДСТ, имеет ряд особенностей: более ранний дебют заболевания, вегетативная окраска приступа, меньшая устойчивость к эмоциональным и физическим нагрузкам, продолжительный приступный период, нетипичное, более тяжелое течение и более частая инвалидизация. БА, ассоциированная с ДСТ, характеризуется выраженными нарушениями легочных объемов.

Тяжесть клинических проявлений БА зависит от фенотипа ДСТ: у детей с неклассифицируемым фенотипом более чем в 2 раза реже развивается легочная гипертензия и пневмофиброз по сравнению с пациентами с БА и элерсоподобным и в 4 раза реже, чем у больных с марфаноподобным фенотипом. У детей с марфаноподобным фенотипом при БА в 4 раза чаще формируются легочные буллы, чем у больных с элерсоподобным фенотипом.

Учитывая особенности формирования осложнений БА у детей с разными вариантами ДСТ, большое значение имеет ранняя диагностика легочной гипертензии, пневмофиброза, легочных булл (предупреждение пневмоторакса). При элерсоподобном и марфаноподобном фенотипах существенную роль в формировании тяжести симптомов БА играют изменения со стороны вовлеченных в патологический процесс органов и систем (деформация грудной клетки, МАС, аритмии, артериальные гипотонии). Целесообразно рассматривать клинические варианты БА, ассоциированные с различными фенотипами ДСТ.

Немедикаментозная терапия. Режим, уровень физической активности определяется степенью по-

ражения органов дыхания. Неаппаратные методы физического лечения: лечебная физкультура с использованием тренажеров, дыхательная гимнастика, гидротерапия, курсы массажа грудной клетки.

Рекомендации по ведению детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ

Программа ведения больных БА, ассоциированной с ДСТ, должна обеспечивать регулярное наблюдение и включать мониторинг тяжести, пикфлоуметрию. Необходимо наблюдение специалистов (кардиолога, невролога, гастроэнтеролога, аллерголога, хирурга, ЛОР-врача). Дети нуждаются в проведении ЭхоКГ для диагностики МАС, УЗИ для исключения патологии ПТ и мочевыделительной системы (МВС). Терапия больных должна включать коррекцию ВД, дыхательную гимнастику, психотерапию.

БОС при БА на фоне ДСТ носит преимущественно проксимальный характер (45,13 %), при этом не всегда удается добиться положительного ответа на пробу с бронхолитиком (50 %), что связано с трахеобронхиальной дискинезией. Использование МагнеВ6[1] в лечении детей с БА на фоне ДСТ показало уменьшение клинических проявлений (сокращение частоты приступов в 1,5 раза, уменьшение «вегетативных» жалоб, повышение эмоциональной устойчивости).

Медикаментозное лечение:

- противовоспалительная терапия: ингаляционные глюкокортикоиды, антилейкотриеновые препараты;
- ингаляции β2-агонистов, холинолитиков; парентеральное введение преднизолона при бронхиальной обструкции;
- антагонисты рецепторов эндотелина (босентан[2]), игибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил[6]), простагландины (илопрост[6]), ингаляции оксида азота, кислородотерапия при легочной гипертензии.

Диспансерное наблюдение. Применение препаратов, корректирующих метаболизм в сочетании с психологической поддержкой, курсами ЛФК, дыхательной гимнастикой. Проводится не реже 1 раза в 6 мес., чаще несколькими специалистами (кардиологом, гастроэнтерологом, ЛОР-врачом, неврологом). Обязателен мониторинг ССС (ЭКГ, ЭхоКГ).

5. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Наиболее частые изменения пищеварительного тракта, обусловленные дисплазией соединительной ткани:

- птоз органов брюшной полости;
- грыжи: диафрагмальная, пупочная;
- патологические рефлюксы;
- несостоятельность кардиального отдела желудка;
- дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника;
- долихосигма, мегаколон;
- недостаточность биугиниевой заслонки;
- аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря.

5.1. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Предположить наличие у ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих особенностей течения: ранний дебют, частые и длительные рецидивы, торпидность к проводимой терапии, клиника с преобладанием диспептических расстройств и вегетативной симптоматики, внепищеводные проявления; большая распространенность воспаления и склонность к деструктивным процессам со стороны слизистой оболочки [5, 10, 18, 21].

Наиболее частые проявления ДСТ, выявляемые у ребенка с ГЭРБ:

Внешние: сколиоз, астеническое телосложение, плоскостопие, деформация ГК, гипермобильность суставов (ГМС), арахнодактилия, миопия.

Висцеральные: пролапсы клапанов сердца, дилатация корня аорты, деформация желчного пузыря (ЖП), нефроптоз, пиелоэктазия.

Лабораторные: повышение уровня оксипролина в суточной моче, С- и N-концевых телопептидов, коллагена I типа, снижение содержания внутриклеточного магния.

Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне дисплазии соединительной ткани:

Изжога, носящая позиционный характер (в горизонтальном положении), нередко тошнота, отрыжка, чувство голода, а также внепищеводные проявления — осиплость голоса по утрам, першение в горле, кашель, психовегетативные нарушения (сердцебиение, нарушение сна, тревожность), а также дефекты эмали зубов. У детей с ГЭРБ на фоне ДСТ чаще встречается эндоскопически позитивная форма и эрозивные эзофагиты [5, 7, 10, 18, 21].

5.2. Особенности течения хронического гастродуоденита

Предположить наличие ДСТ у ребенка с хроническим гастродуоденитом (ХГД) необходимо при выявлении следующих особенностей течения основного заболевания:

Анализ родословной: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ и хронической гастроэнтерологической патологии.

Анамнез жизни: выявление неблагоприятных факторов анте-, интра- и постнатального периодов развития плода и ребенка, которые могли способствовать нарушению эмбриогенеза и формирования СТ (третья и более по счету беременность, возраст матери старше 35 лет, гестоз второй половины, внутриутробная гипоксия плода, стремительные роды, проблемы вскармливания и перинатальное поражение ЦНС).

Анамнез болезни: манифестация первых проявлений заболевания начиная с младшего школьного возраста; упорство течения, кратковременные периоды клинического благополучия при назначении комплекса традиционных лечебно-профилактических мероприятий без учета наличия и выраженности ДСТ; сопутствующая патология: ВД, поражения зубов, пищевода, толстой кишки, желчевыводящей системы, кожи и др.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, характерные для больных с хроническими гастродуоденитами

Внешние: нарушение осанки, воронкообразная деформация грудной клетки, арахнодактилия, плоскостопие, ГМС, гиперэластичность кожи, нарушения зрения, петехии, экхимозы, гематомы, кровотечения из носа, десен, меноррагии, патология органов зрения. Наиболее значимые МАР: аномалии прикуса и роста зубов, тонкая кожа, широкая сандалевидная щель, увеличение дистальных фаланг первых пальцев стоп, долихоцефалия, глазной гипертелоризм.

Висцеральные: моторно-эвакуаторные дисфункции кишечника и ЖП, дисплазии почек, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, ЭКХ и трабекулы, патология органов зрения, нарушения агрегационной функции тромбоцитов.

Особенности течения гастродуоденитов на фоне дисплазии соединительной ткани:

а) манифестация с клиники астеновегетативных нарушений, коррелирующих со степенью выраженности ДСТ: снижение аппетита, болевой синдром с отсутствием четкой связи с приемом пищи, спонтанные ночные схваткообразные боли, длительно сохраняющиеся при пальпации;

б) упорство течения при назначении комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий;

в) наличие сопутствующих поражений органов пищеварительной системы, наиболее частыми из которых являются:

• аномалии прикуса и роста зубов в сочетании с распространенным кариесом, частота которого нарастает к подростковому возрасту;

• недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и патологические ГЭР, приводящие к развитию рефлюкс-эзофагита;

• хронические запоры, формирующиеся либо в результате снижения моторно-эвакуаторной функции кишечника, либо на фоне аномалий развития кишечника (долихосигма, незавершенный поворот кишечника и др.);

• дисфункции билиарного тракта (ДБТ), чаще протекающие на фоне аномалий ЖП по гипомоторному типу;

г) наличие ВД преимущественно по ваготоническому типу, клинически проявляющейся цефалгиями, дистальным гипергидрозом, медленным переходом от сна к бодрствованию, тошнотой в транспорте и др.

Алгоритмы диагностики гастродуоденитов, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани:

• ЭГДС: преимущественно гипертрофические и эрозивные формы поражения; склонность к распространению воспаления слизистой оболочки, т. е. к формированию пангастрита и распространенного дуоденита;

• морфометрия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: уменьшение толщины слизистой оболочки, снижение высоты эпителия;

• цитохимическое исследование (ШИК-реакция) биоптатов: снижение продукции цитоплазматических нейтральных гликопротеидов, свидетельствующее о нарушении слизеобразования;

• внутрижелудочная pH-метрия: выявление дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксов;

• макро- и микроэлементы сыворотки крови: полиэлементный дисбаланс преимущественно дефицитного характера, включающий снижение уровня магния, цинка и меди [21, 24, 34, 40].

5.3. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани

Предположить наличие у ребенка с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих особенностей заболевания: неблагоприятное, часто рецидивирующее течение, наличие стойких рубцовых деформаций.

Наиболее частые проявления ДСТ, выявляемые у детей с ЯБДК:

Внешние: изменения кожи (темные веснушки числом более 20, гиперрастяжимость и истончение), скелета (сколиоз, кифосколиоз, крыловидные лопатки, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, ГМС, плоскостопие), зубочелюстные аномалии (аркообразное и готическое небо).

Висцеральные: миопия разной степени выраженности, ПМК, дисфункция хорд МК с наличием

ЭКХ или без них, деформация ЖП в виде перегибов или S-образной формы.

Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей на фоне дисплазии соединительной ткани:

• манифестация болей в животе возможна у детей с пятилетнего возраста (в среднем 9,06 ± 0,07 года);

• большинство пациентов предъявляют жалобы на боли в эпигастральной области, нередка типичная симптоматика в виде «голодных» и ночных болей;

• диспептические расстройства у большинства больных проявляются отрыжкой;

• болезненность при пальпации в эпигастральной и/или пилородуоденальной областях;

• у большинства больных с ЯБДК имеет место неблагоприятное течение заболевания (частое рецидивирование с развитием стойкой рубцовой деформации разных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки);

• выявление одиночных, а также множественных язв, чаще на передней стенке двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании, с размерами язвенного дефекта от 5 до 10 мм.

Алгоритм диагностики детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани:

• при подозрении на ЯБДК наиболее информативной является ЭГДС: при частых рецидивах поражения и рубцовых деформациях возрастает риск неблагоприятного течения, что предопределяет необходимость повторного обследования ребенка через 3–6 месяцев для решения вопроса о противорецидивном лечении. При благоприятном течении ЯБДК, коррелирующей с числом признаков ДСТ от 25 до 30, последующее эндоскопическое исследование может быть проведено через год;

• обязательным является экспресс-тест на *Helicobacter pylori*;

• морфологическое исследование с оценкой характеристики слизистой оболочки и степени ее бактериальной обсемененности.

5.4. Варианты течения дисфункций билиарного тракта

Предположить наличие ДСТ у ребенка с ДБТ следует при выявлении следующих особенностей течения заболевания.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ, заболеваний гепатобилиарной системы.

Анамнез жизни: осложненное течение беременности, вредные привычки матери, возраст матери моложе 20 лет или старше 35 лет.

Анамнез болезни: ранняя (в дошкольном или младшем школьном возрасте) манифестация заболевания, особенно на фоне аномалий развития ЖП, со склонностью к раннему формированию билиарного сладжа и холестероза.

Наиболее частые проявления дислазии соединительной ткани, встречающиеся у детей с патологией билиарной системы

Внешние: нарушения костно-связочного аппарата (долихостеномелия, крыловидные лопатки, сколиоз, ГМС, плоскостопие), изменения со стороны кожи и ее придатков (пигментные пятна, изменения ногтей), ранний кариес, рецидивирующие носовые кровотечения.

Висцеральные: аномалии ЖП, гастроэзофагеальные и дуодеогастральные рефлюксы, ПМК, ВД, пиело- и каликоэктазии, нефроптоз, миопия. Сочетанный характер висцеральных проявлений указывает на полиорганный характер ДСТ.

Особенности течения ДБТ на фоне ДСТ:

• преобладание гипомоторной формы дисфункции ЖП, нередко сочетающейся со спазмом сфинктера Одди;

• выраженность и упорность билиарных болей;

• разнообразие диспепсических проявлений (изжога, тошнота, нарушения стула, чаще в виде запоров), боли в различных отделах живота, обусловленные большой частотой вовлечения в патологический процесс органов, сопряженных с билиарной системой;

• по данным УЗИ: раннее развитие билиарного сладжа, создающего угрозу формирования холестероза ЖП и желчнокаменной болезни;

• повышение содержания летучих жирных кислот (пропионовой, масляной) в сыворотке крови, что обусловлено нарушением функции гепатоцитов по утилизации метаболитов кишечной микрофлоры [21, 24, 34, 40].

5.5. Рекомендации по ведению детей с патологией органов пищеварения на фоне дисплазии соединительной ткани

Рекомендации по ведению детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне дисплазии соединительной ткани

В связи с более длительным течением и частыми рецидивами ГЭРБ на фоне ДСТ диспансерное наблюдение целесообразно проводить ежеквартально. Длительность наблюдения — до передачи во взрослую сеть. Продолжительность курса лечения эндоскопически позитивной ГЭРБ — не менее 1 месяца. Дополнительно к лечению основного заболевания назначаются препараты, стабилизирующие метаболизм СТ и магниевый гомеостаз [21, 24, 34, 40].

Дополнительные рекомендации: постуральная терапия (сон с приподнятым головным концом кровати) в связи с частой недостаточностью кардии.

При обострении ребенок освобождается от занятий физкультурой, при неполной ремиссии проводится ЛФК, при полной — занятия в подготовительной группе (повышение внутрибрюшного давления при недостаточности кардии провоцирует рецидив ГЭРБ). Рекомендуется плавание, общеукрепляющий массаж для коррекции осанки.

Рекомендации по ведению детей с гастродуоденитами на фоне дисплазии соединительной ткани

Используют этапный принцип назначения лечебно-реабилитационных воздействий:

• первый этап проводят в острый период заболевания в стационаре, его основными задачами являются: уменьшение выраженности симптомов и обеспечение контроля над заболеванием путем предотвращения или снижения тяжести обострений; нивелирование изменений, возникших вследствие ДСТ. Результативность лечебной работы этапа оценивают по показателям, характеризующим выраженность жалоб, объективных симптомов, а также по функциональному состоянию организма до, в течение и после курса лечения;

• второй этап проводится на участке, а также в стандартных условиях жизни семьи под контролем педиатра. Его задачами являются закрепление эффекта, достигнутого в ходе первого этапа, и коррекция отдельных проявлений ДСТ.

Дополнительные рекомендации: организация режимно-диетических мер в острый период болезни по общим принципам. В период ремиссии диетотерапию назначают после предварительного обследования у гастроэнтеролога. Рекомендуют пищу, богатую белком. Продукты питания должны содержать большое количество микроэлементов, витаминов и непредельных жирных кислот. Показано включение в реабилитационные комплексы дифференцированной программы психофизической тренировки. Лабильность нервных процессов, присущая пациентам с ДСТ, чувство тревоги и склонность к аффективным состояниям требуют обязательной психологической коррекции [21, 24, 34, 40].

Обучение больного. Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках заболевания и провоцирующих факторах. Их информируют о необходимости соблюдения рекомендаций режимно-диетической направленности, обучают пациентов и их родителей упражнениям лечебной физкультуры. Поскольку заболевание может носить семейный характер, лечению подлежат не только дети, но и их родственники.

Рекомендации по ведению детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани

При обнаружении *Helicobacter pylori* всем детям с ЯБДК, ассоциированной с ДСТ, рекомендуется обязательная стандартная антихеликобактерная терапия в течение 14 дней с последующим курсом терапии ингибиторами протонной помпы в течение 2–4 недель в зависимости от течения. При отсутствии *Helicobacter pylori* показан 4–6-недельный курс терапии ингибиторами протонной помпы, который при неблагоприятном прогнозе составляет не менее 6 недель с последующей поддерживающей терапией.

Рекомендации по ведению детей с дисфункциями билиарного тракта на фоне дисплазии соединительной ткани

Выбор медикаментозной терапии зависит от варианта нарушения моторики билиарных путей:

• при гипомоторной дисфункции ЖП: холекинетики (минеральные воды, содержащие сульфат магния, в виде беззондового тюбажа, — Ессентуки 17, 20, Арзни, Ижевская; прокинетики — домперидон) и/или гепатопротекторы растительного происхождения, обладающие желчегонным действием (например, экстракт листьев артишока полевого (хофитол[3]), комплексный гомеопатический препарат галстена[1]), при наличии выраженного билиарного сладжа — препараты урсодеоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан,) — в течение 3–6 месяцев;

• при спазме сфинктера Одди: спазмолитики миотропного действия, которые не ослабляют кишечной перистальтики и не снижают артериального давления, предупреждают кристаллообразование холестерина — гимекромон[6] (одестон[5]), гиосцин-N-бромид[3] (бускопан); мебеверин[4] (дюспаталин). Используются и неселективные холеспазмолитики (дротаверина хлорид[1], папаверина гидрохлорид) не более 10 дней или растительные желчегонные средства, обладающие спазмолитическим действием, — экстракт плодов расторопши, корневища куркумы, травы и корня чистотела большого (гепатофальк планта[4]), комплексный гомеопатический препарат — галстена[1];

• по показаниям назначают пищеварительные ферментные препараты: при гипермоторной форме показаны препараты, содержащие панкреатин без желчных кислот, — панкреатин (креон, мезим-форте), при гипомоторной форме — содержащие компоненты желчи (фестал, дигестал);

• курсы метаболической терапии, включающей препараты, стимулирующие коллагенообразование (препараты магния, L-карнитина, витамины группы В) и улучшающие биоэнергетическое состояние

организма, — инозин (рибоксин[2]), убидекаренон (кудесан[1]). Длительность курсов должна составлять не менее 1–2 месяцев, число курсов — 2–3 в год в зависимости от выраженности ДСТ;

• противорецидивное лечение препаратами, регулирующими моторику желчевыводящих путей, проводится при купировании клинических проявлений заболевания в виде двухнедельных курсов 1 раз в квартал в течение не менее 3 лет. При наличии билиарного сладжа курс лечения желчегонными препаратами проводят непрерывно в течение четырех недель с последующим переходом к прерывистым курсам желчегонной терапии. При этом целесообразно проводить УЗИ печени, ЖП, поджелудочной железы 2 раза в год в течение 3 лет.

6. МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

6.1. Особенности течения нефро-урологической патологии

Предположить наличие у ребенка с патологией МВС фоновой ДСТ следует при выявлении следующих особенностей.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных признаков ДСТ, хронических заболеваний и врожденных пороков развития МВС, повышенная частота иммунопатологии и заболеваний ПТ.

Анамнез жизни: осложненное течение беременности.

Анамнез болезни: ранняя (до 3 лет) манифестация патологии МВС, формирование осложнений в виде артериальной гипертензии, нефросклероза, снижения функций почек; частые рецидивы вторичного хронического пиелонефрита (ХП), стероидрезистентный гломерулонефрит; наличие аномалий положения почек (ротация, дистопия).

Анализ родословной: накопление признаков ДСТ, хронических заболеваний и врожденных пороков развития МВС.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани у детей с патологией мочевыделительной системы.

Внешние: диспластический рост зубов, различные варианты деформаций ГК, сколиоз, плоскостопие, ГМС, ГРК, диастаз прямых мышц живота.

Висцеральные: нефроптоз II–III степеней; ПМК; пролапсы двух клапанов сердца с регургитацией; миопия средней степени тяжести; деформации ЖП; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; данные цистографии: выявление ПМР; радиоизотопной ренографии: «непостоянный» рефлюкс; асимметрия выведения. Выявление ПМР любой степени — показание для обследования ребенка на наличие ДСТ.

Особенности течения инфекции мочевыделительной системы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Предположить наличие у ребенка с инфекцией мочевыделительной системы (ИМС) сопутствующей ДСТ следует при выявлении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, чаще по гипорефлекторному типу; ПМР любой степени тяжести; гипотонии верхних мочевых путей (пиелоэктазия, гипотония мочеточника); рецидивирующего течения заболевания с низкой степенью воспалительной активности.

Наиболее частые проявления ДСТ у ребёнка с ИМС

Внешние: пониженное питание при высокой ДТ; астеническое телосложение; нарушение осанки, сколиоз, лордоз, плоскостопие; МАР (дефект прикуса и строения зубов, арахнодактилия кистей и стоп, диастаз прямых мышц живота, грыжевые выпячивания и др.).

Висцеральные: низкое АД; МАС; нарушения ритма сердца, очаги хронической инфекции в носоглотке, миопия. Отклонения в репродуктивной сфере: задержка полового развития; у девушек — нарушение менструального цикла, гипоплазия и/или аномалии строения матки, мультифолликулярная трансформация яичников; у юношей — варикоцеле, фимоз, паховая грыжа, гипоплазия яичек. По данным УЗИ — гипотония чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и/или мочеточников, пиелоэктазии, гидронефротическая трансформация, подозрение на ПМР, гипотония мочевого пузыря. При обследовании пациента с нефро-урологической патологией необходимо помнить о наличии ассоциированной аномалии трех органов: почки — сердце — матка.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани у детей с хроническим пиелонефритом

Внешние: у детей с хроническим пиелонефритом (ХП) на фоне ДСТ часто (от 91,7 до 63,3 %) имеют место [6]: дисгармоничное ФР за счет астенического телосложения; различные формы сколиоза; ГМС; высокое небо; сандалевидная щель. В 48,3–20,0 %: плоскостопие, *hallus valgus*, эпикант, патология зрения, повышенная растяжимость и выраженность венозной сети кожи, расширенные капилляры, пигментные пятна. Менее 20 % — другие фенотипические признаки ДСТ: голубые склеры, килевидная, воронкообразная, плоская ГК, грыжи брюшной стенки, искривление перегородки носа, кифоз, мышечная гипотония, «натоптыши», кожная синдактилия пальцев и большая вытопка стопы, легкое возникновение экхимозов. Тяжелые проявления костно-мышечных деформаций сочетаются с патологией зрения [56].

Висцеральные: аномалии положения почек (нефроптоз, дистопия, ротация), ВПР (удвоенные, подковообразные почки, гидронефроз и др.). При УЗДГ сосудов почек для ХП на фоне ДСТ характерно снижение скоростных показателей: максимальной систолической скорости, усредненной скорости кровотока и индексов, характеризующих периферическое сопротивление [16, 55]. Данные ЭхоКГ: ПМК и/или пролапс трикуспидального клапана, ЭКХ ЛЖ. Важно выявление подвижных шейных позвонков при УЗИ. У 100 % детей с ДСТ диагностируется нестабильность ШОП в виде антелистеза (95,0 %) и ретролистеза (5 %), причем у половины (50 %) больных нестабильность локализуется более чем в двух сегментах, у 23,3 % пациентов обнаруживаются косвенные признаки раннего шейного остеохондроза [55, 56]. До проявления признаков вторичного ХП возможно выявление умеренной протеинурии, метаболических нарушений (оксалатно-кальциевая кристаллурия, фосфатурия, уратурия, смешанная кристаллурия), тубулярных нарушений, связанных с нарушением метаболизма, признаков нарушения аммонио-, ацидогенеза. При выявлении у больных фенотипических признаков ДСТ, нестабильности ШОП необходимо проведение УЗИ. При отсутствии активного воспаления в МВС целесообразно рекомендовать наблюдение пациентов нефрологом с проведением УЗДГ сосудов почек. Наличие признаков изменений гемодинамики не только в сегментарных, но и в стволовых почечных артериях необходимо учитывать для раннего выявления признаков почечной недостаточности и определения объема лечения, рекомендовать осмотр офтальмолога.

Особенности течения заболеваний органов мочевыделительной системы на фоне дисплазии соединительной ткани:

Вторичный хронический пиелонефрит: дебют заболевания — после 11 лет; связан с физической нагрузкой (28,3 %); типично развитие обструктивных форм; чаще отмечается рецидивирующее течение; характерно формирование тубулярной недостаточности. ХП характеризуется латентным течением, частыми рецидивами, более высокой степенью активности, нарушением парциальных функций почек. Вторичный ХП на фоне ВПР МВС у детей с ДСТ средней и тяжелой степеней сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β), при этом ФНО-α сохраняется в высоких концентрациях даже в периоде ремиссии [54].

Хронический цистит: плохо поддающееся лечению течение с признаками функциональных расстройств мочеиспускания (недержание или неудержание мочи, симптом «мокрых трусиков», энурез, нарушение частоты мочеиспусканий).

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря: типичен гипорефлекторный вариант — редкие микции большими порциями; гипотония мочевого пузыря со значительным объемом остаточной мочи.

Первичный гломерулонефрит: тяжесть коррелирует с выраженностью ДСТ. На фоне ДСТ средней и тяжелой степени отечный синдром и артериальная гипертензия держатся более длительно, чем у пациентов без признаков ДСТ.

ВПР мочевыделительной системы (МВС) на фоне ДСТ средней и тяжелой степени у большинства больных сопровождается гиперпродукцией ренина без развития артериальной гипертензии. Ранняя хирургическая коррекция гидронефроза и уретерогидронефроза восстанавливает пассаж мочи, не предотвращая нефросклероза и развития артериальной гипертензии; на фоне ДСТ средней и тяжелой степеней тяжести по данным радиоизотопных исследований более чем у 50 % больных формируется терминальная стадия гидронефроза с нарушением их функции. Тубулоинтерстициальный нефрит после гемолитикоуремического синдрома, гломерулонефрит со стероидрезистентным нефротическим синдромом, ВПР МВС сопровождаются гиперпродукцией ренина, альдостерона, ФНО-α и ИЛ-1β [41].

6.2. Рекомендации по ведению детей с заболеваниями мочевыделительной системы на фоне дисплазии соединительной ткани

Пациенты с патологией МВС должны наблюдаться группой специалистов. Помимо нефролога или уролога, привлекаются кардиолог, окулист, ортопед; по показаниям — ЛОР-врач, невролог, генетик и др.

Вторичный ХП требует проведения антибактериальной терапии до полного подавления активности возбудителя с последующим переходом на противорецидивное лечение в течение 3–6 месяцев.

Больным с ВПР, независимо от выраженности ДСТ, пациентам с приобретенными нефропатиями на фоне повышенной диспластической стигматизации при наличии гиперренинемии следует назначать ингибиторы АПФ (энап[3]), даже в отсутствие артериальной гипертензии, до 14 лет в дозе 0,2 мг/кг/сут в 1 прием, подросткам — 5–10 мг/сут в 1 прием [41]. Уровень ренина, ФНО-α, ИЛ-1β в сыворотке крови у больных с ВПР МВС и приобретенными нефропатиями на фоне ДСТ рекомендуется использовать в качестве биохимических маркеров рецидивирующего течения заболеваний МВС, формирования нефросклероза и прогрессирования структурно-функциональных изменений почечной ткани. Ча-

стота контроля концентрации ренина в сыворотке крови — 1 раз в 12 месяцев, провоспалительных цитокинов — 1 раз в 6 месяцев [41]. Высокие концентрации ренина и ФНО-α на фоне терапии иАПФ либо в периоде ремиссии ХП у больных с ВПР МВС и приобретенными нефропатиями на фоне ДСТ целесообразно использовать как маркер прогрессирования структурно-функциональных изменений в почечной ткани. Для определения тактики лечения при наследственном нефротическом синдроме на фоне ДСТ показано проведение биопсии.

Назначаются медикаментозные средства, способствующие нормализации обменных процессов (витамины группы В, препараты магния, ксидифон[4]); антиоксиданты (витамины А, Е, С, селен), длительность 3–4 недели, 2–3 курса в год; коррекция вторичной митохондриальной дисфункции (коэнзим Q10, L-карнитин, липоевая кислота[3]), длительность — 3–4 недели, 2–3 курса в год. При нейрогенной дисфункции мочевого пузыря — средства, улучшающие метаболические и биоэнергетические процессы в ЦНС (ноотропы, витамины группы В, адаптогены, антихолинэргические препараты); ЛФК (упражнения, направленные на укрепление мышц промежности, брюшного пресса) и ФТЛ (лазеротерапия, ультразвук на область мочевого пузыря). Для улучшения тонуса мочевых путей применяются специальные виды массажа и лечебной гимнастики. Ограничиваются определенные виды физических упражнений. Не показаны висы, растяжения, кувырки, упражнения с отягощением в положении стоя. Оптимальные исходные положения для физических упражнений при патологии МВС — лежа на спине или стоя на четвереньках.

Особенностью медикаментозной терапии детей с ИМС на фоне ДСТ является обязательное включение мембраностабилизаторов, пробиотиков, витаминных комплексов.

При оксалатно-кальциевой кристаллурии, нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря и циститах рекомендовано назначение витаминов B_1 и B_6, в высоких дозах от 20–60 мг/сут на 2–3 недели. Показано применение комплексных препаратов: Магне В6[1] раствор, курс 2–3 недели, витамины А, Е (аевит в возрастных дозах). Димефосфон (1 % раствор)[4] применяют внутрь в виде раствора, детям по 30–50 мг/кг (или из расчета 1 мл 15 % раствора на 5 кг массы тела) 1–4 раза в сутки, длительность приема от 3 недель до 2 месяцев.

Особое внимание уделяется фитотерапии. Необходимо объяснять родителям и пациенту, что большинство так называемых «почечных» трав обладают спазмолитическим действием и противопоказаны для детей с гипотонией мочевых путей. Улучшает тонус мочевых путей отвар овса (Овесол[5]). Антимикробным действием обладают клюквенный морс, зверобой, тысячелистник. Снимают воспаление отвары, содержащие мяту, мелиссу, канефрон[1]. В периоде ремиссии назначают травы, обладающие противовоспалительным (зверобой продырявленный, брусничный лист, плоды брусники, шиповник коричный), антисептическим (полевой хвощ, мать-и-мачеха, плоды брусники), антиоксидантным (золототысячник, розмарин, любисток) и регенерирующим (крапива, брусничный лист, ячмень обыкновенный) действием.

Особого внимания заслуживают дети с выявленным ПМР, который может исчезнуть спонтанно либо под влиянием консервативной терапии или хирургической коррекции. Такие пациенты не снимаются с учета даже при отсутствии признаков ИМС и симптомов нарушения уродинамики. При наличии в анамнезе ПМР любой степени пациент передается под наблюдение нефролога из-за высокого риска вторичного сморщивания почек.

7. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Геморрагический синдром, одно из частых проявлений ДСТ, характеризуется ранним дебютом, рецидивирующим течением и разнообразием клинических проявлений. Диагностическим критерием ДСТ можно считать само наличие геморрагических, реже тромботических проявлений на момент осмотра или в анамнезе. Для иллюстрации характера геморрагического синдрома у детей с ДСТ приводим наблюдения А.В. Суворовой (табл. 2) [6].

7.1. Особенности нарушений в системе гемостаза и течения расстройств менструаций

Предположить наличие у девочки фоновой ДСТ следует при выявлении следующих особенностей: расстройства менструаций с момента менархе или спустя 6 месяцев после периода нормального менструального цикла, геморрагических проявлений с микроциркуляторным типом кровоточивости и носительства мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу. Расстройства менструаций в пубертатном периоде представляют собой одну из наиболее частых форм манифестации ДСТ. При преобладании нарушений формирования элементов СТ мозга и краниальных сосудов наблюдаются характерные проявления гипоталамической дисфункции и расстройство по типу олигоменореи. При преимущественном повреждении звеньев системы гемостаза — маточные кровотечения пубертатного периода, дисменорея [6, 15].

Висцеральные: эхографические отклонения в размерах гонад, гипоплазия матки, уменьшение

Таблица 2

Клиническая характеристика геморрагического синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани

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

размеров или мультикистозные изменения в яичниках, изменения параметров репродуктивных гормонов (пролактин, ЛГ, ФСГ, эстрадиол) и кортизола.

Лабораторные: наличие изменений морфометрических характеристик тромбоцитов и эритроцитов (анизоцитоз), уменьшение или увеличение агрегационной функции тромбоцитов; признаки полиглобулии, повышение уровня гомоцистеина, наличие антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта, изменение уровня антигена фактора Виллебранда или его ингибитора, снижение содержания фибриногена; макро- и микроэлементов (кальций, магний, цинк, селен) в сыворотке крови, изменения показателей метаболизма СТ (оксипролин сыворотки, общий и свободный оксипролин в суточной моче, фибронектин плазмы, гликозаминогликаны, уроновые кислоты в моче и сыворотке).

Особенности течения расстройств ритма менструаций на фоне дисплазии соединительной ткани

Вторичная аменорея и олигоменорея характеризуется отсутствием самостоятельных менструаций свыше 6 месяцев после периода нормального менструального цикла или редкими (более 40 дней) и/или скудными менструациями, дефицитом секреции гонадотропинов, гиперпролактинемией, признаками яичниковой недостаточности, нарушением ритма секреции кортизола, ТТГ, свободного Т4.

Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП). Кровотечения, возникшие менее чем через 21 день или продолжающиеся более 7 дней, с общей кровопотерей более 80 мл, характеризуются затяжным течением с частыми рецидивами.

МКПП гиперэстрогенной формы: концентрация эстрадиола превышает норму в 1,5 раза, объем матки нормальный или несколько больше нормы, шейка увеличена, объем яичников больше нормы с асимметрией, толщина эндометрия до 15 мм, концентрация ЛГ значительно превышает нормальные показатели при уровне ФСГ на верхней границе нормы, концентрация кортизола снижена.

Гипоэстрогенный вариант: уменьшение размеров тела и шейки матки, умеренное утолщение эндометрия до 10 мм, множественные мелкокистозные включения в обоих яичниках по данным эхографии (3–6 мм). Нормоэстрогенный тип: уменьшение матки, увеличение размеров яичников с мелкокистозными включениями, эстрадиол сыворотки крови ниже нормы, незначительное повышение ЛГ. Концентрации пролактина, тестостерона и ФСГ нормальные. При легкой форме дисменореи преобладание смешанного и парасимпатического варианта ВД на фоне отсутствия отклонений гормонального статуса.

Алгоритм диагностики нарушений в системе репродукции и гемостаза у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани

Физикальное обследование и оценка ФР и полового созревания; оценка гормонального статуса (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ДГЭА-С, 17-гидроксипрогестерона, ПРЛ, ТТГ, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе, тестостерона, кортизола в сыворотке крови); УЗИ органов малого таза, молочных и щитовидной желез; УЗДГ экстра- и интракраниальных церебральных сосудов; УЗИ почек, надпочечников и внутренних органов; ЭКГ, ЭхоКГ; клинический анализ крови; оценка функции тромбоцитов; коагулограмма: АПТВ, протромбиновое, тромбиновое время, концентрация фибриногена, уровень растворимого фибрина в плазме по ортофенантролиновому тесту, активность антитромбина III, нарушения в системе протеина С,

уровень плазминогена; определение концентрации гомоцистеина в плазме; определение маркеров повреждения эндотелия сосудов (фактор Виллебранда, эндотелин); ПЦР-диагностика генетических дефектов, способных вызвать тромбозы: плазменного гемостаза — наличие мутации Leiden (G1691), протромбина G 20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR (C677T), фибринолиза — PAI-1 (675 5G/4G)).

7.2. Рекомендации по ведению девочек с расстройствами менструаций

Наблюдение девочек с ДСТ гинекологом с момента установления факторов риска по нарушению функции репродуктивной системы. Кратность наблюдения — не реже 1 раза в 3 месяца. Консультация гематолога не реже 2 раз в год. Контроль медикаментозной коррекции нарушений репродуктивной функции и результатов функциональных методов 1 раз в 3 месяца.

Комплексная медикаментозная коррекция нарушений

При гипоагрегации тромбоцитов — препараты, улучшающие их функцию: троксерутин[5] 0,3 г 3 раза в сутки; аскорбиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки во время менструации или при носовых, десневых кровотечениях. При венозных нарушениях — венотоники (детралекс[5] 600 мг 1 раз в сутки 30 дней). Антиоксиданты: витамин Е 100 мг 3 раза в сутки 30–45 дней, витамин А (аевит) 1 капсула 2 раза в сутки 30 дней, карнитина хлорид 2 раза в сутки 30 дней.

Стимуляция коллагенообразования: аскорбиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки (при отсутствии оксалатурии) или троксерутин 0,3 г 3 раза/сутки; витамины (тиамин 0,1 3 раза в сутки внутрь, пиридоксин 80 мг 3 раза в сутки, цианокобаламин 100 мкг через день 30 дней внутрь); при гипомагниемии — препараты магния (магния лактат/пиридоксин внутрь по 1 табл. 3 раза, магнерот[6] 500 мг 3 раза в сутки 3 мес.); при дефиците цинка — цинкит[4] 44 мг 1 раз в сутки, снижении селена — селен форте[4] 800 мг 1 раз 30 дней. При нормальном или незначительном снижении уровня эстрадиола в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ/ФСГ менее 2) дидрогестерон[6] 10 мг внутрь. При выраженной гипоэстрогении, как и при абсолютной гиперэстрогении и индексе ЛГ/ФСГ > 2–2,5, — этинилэстрадиол/гестоден[6] внутрь 20 мкг/75 мкг 1 раз в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла до 6 месяцев или этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 раз в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла до 6 месяцев. При гиперпролактинемии каберголин[5] внутрь 0,125 мг 2 раза в неделю до 6 месяцев [15], препарат растительного происхождения ременс[4] 15–30 капель 2 раза в сутки до 3 месяцев [23, 52]. При гипоталамическом синдроме пубертатного периода — ноотропы (пирацетам 30 дней, глицин 100 мг 3 раза в сутки 3 мес.).

8. НЕРВНАЯ СИСТЕМА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

8.1. Особенности сосудистых заболеваний нервной системы у детей с дисплазией соединительной ткани

Предположить наличие сосудистых заболеваний нервной системы (НС) на фоне ДСТ следует при выявлении следующих особенностей: дебют болезни в детстве, наличие фенотипических признаков ДСТ, выявление вариантов строения магистральных сосудов головного и спинного мозга (гипоплазия позвоночных артерий (ПА), передних или задних соединительных артерий, обнаружение передней или задней трифуркации сонных артерий, персистирования примитивных артерий, патологическая извитость, петлеобразование брахиоцефальных сосудов), носительство мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу или к геморрагическим проявлениям. Имеются данные, что у пациентов с ДСТ чаще, чем в популяции, выявляются расслаивающая аневризма аорты, диссекция торакального отдела аорты, церебральных сосудов. При диссекции торакального отдела аорты или аневризмы может развиваться ишемический инсульт спинного мозга. У детей и подростков одной из причин ишемического инсульта является аорто-цервикальная артериопатия, в генезе которой важную роль играет диссекция цервикальных сосудов [30, 49].

Особенности диагностики сосудистых заболеваний нервной системы

Анализ родословной: выявление у родственников больного факторов риска развития тромбоза и геморрагических проявлений (наличие в анамнезе ишемического инсульта, инфаркта миокарда, тромбоэмболических осложнений, тромбозов сосудов нижних конечностей) или субарахноидального кровоизлияния, геморрагического инсульта.

Анамнез жизни: перинатальные поражения ЦНС и травмы, неонатальная желтуха, дерматит, экзема, крапивница, заболевания МВС, хронические заболевания ЛОР-органов и органов дыхания; ПМК или пороки сердечных клапанов, варикозное расширение вен нижних конечностей и малого таза, проявления ВД, ДБТ, холецистит, панкреатит, пиелонефрит, дисфункция щитовидной железы; сколиоз, деформации ГК, ангиопатия сетчатки; нарушения менструального цикла.

Клинико-инструментальные данные: результаты УЗДГ магистральных сосудов головного

и спинного мозга; МРТ и спиральной КТ в сосудистом режиме, свидетельствующие о наличии неблагоприятного варианта развития сосудов каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов. Данные осмотра глазного дна, указывающие на наличие ангиопатии сетчатки. Результаты ЭхоКГ, суточного мониторирования ЭКГ и АД, свидетельствующие о МАС, ассоциированных с ДСТ, нарушениях ритма, проводимости сердца.

Лабораторные данные: изменения морфометрических характеристик тромбоцитов и эритроцитов (анизоцитоз); повышение уровня гомоцистеина, наличие антител к фосфолипидам, изменение уровня антигена фактора Виллебранда и его ингибитора; изменения в биохимическом анализе крови: макро- и микроэлементы (кальций, магний, цинк, селен), активность КФК, изменения показателей метаболизма СТ (оксипролин сыворотки крови, общий и свободный оксипролин в суточной моче, фибронектин плазмы) [46].

Алгоритм диагностики сосудистых заболеваний НС на фоне ДСТ: неврологический осмотр, оценка ФР; УЗДГ магистральных сосудов головного мозга; МРТ и спиральная КТ в сосудистом режиме для выявления вариантов строения и аномалий магистральных сосудов. При необходимости — проведение панангиографии; консультация окулиста, нейрохирурга; УЗДГ сосудов нижних конечностей; УЗИ брюшной полости, почек и надпочечников; ЭКГ, ЭхоКГ; клинический анализ крови с указанием количества и качества эритроцитов, тромбоцитов; оценка функции тромбоцитов с использованием пристеночных (коллаген) и контактных (АДФ, адреналин) агрегантов; коагулограмма (АПТВ, протромбиновый тест, тромбиновое время, концентрация фибриногена, уровень растворимого фибрина в плазме, активность антитромбина III, нарушения в системе протеина С, уровень плазминогена); определение концентрации гомоцистеина в плазме крови; маркеров повреждения эндотелия сосудов (фактор Виллебранда, эндотелин); диагностика генетических полиморфизмов, предрасполагающих к тромбозам (плазменного гемостаза — мутации Leiden (G1691), протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), фибринолиза — PAI-1 (675 5G/4G) [61, 62].

8.2. Рекомендации по ведению детей с сосудистыми заболеваниями нервной системы на фоне дисплазии соединительной ткани

Наблюдение пациентов с ДСТ неврологом с момента установления факторов риска развития сосудистого заболевания головного мозга. Кратность наблюдения — не реже 1 раза в 3 месяца.

Комплексная медикаментозная коррекция нарушений. При выявлении неблагоприятных полиморфизмов тромбофильных генов и повышении уровня гомоцистеина сыворотки крови: фолиевая кислота не менее 3 мг в сутки или ангиовит[4] 1 таблетка в сутки не менее 3 месяцев. При повышенной агрегации тромбоцитов — антиагреганты: тромбо-АСС[6] (1 капсула — 50 мг 1 раз в день постоянно), пентоксифиллин[6] по 200 мг 3 раза в день до двух месяцев с оценкой коагулограммы и функции тромбоцитов. Применяется патогенетическая терапия для улучшения обмена коллагена. Антиоксиданты: витамин Е 100 мг 3 раза в сутки 30–45 дней, витамин А (аевит) 1 капсула 2 раза в сутки 30 дней, карнитина хлорид 1,0 2 раза в сутки 30 дней, нейромультивит[4] 1 драже в день 1 месяц, адаптол[6] по 500 мг 2 раза в день 1 месяц, когитум[3] по 1 ампуле *per os* 2 раза в день 1 месяц. При гипомагниемии — препараты магния (магния лактат/пиридоксин внутрь по 1 табл. 3 раза, при дефиците цинка — цинкит 44 мг 1 раз в сутки, снижении селена (селен форте 800 мг 1 раз в сутки 30 дней).

При развитии ишемического инсульта показаны вазоактивные препараты (кавинтон[6], пентоксифиллин[6]) при отсутствии противопоказаний и нейропротекторные препараты (мексидол[6], цераксон[6], глиатилин[2]) внутривенно, курс 10–15 инъекций. При обнаружении артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации — консультация нейрохирурга.

Дополнительные рекомендации пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга на фоне ДСТ: закаливание, коррекция осанки, климатолечение, лечебная ходьба, применение минеральной воды с повышенным содержанием магния, кальция, селена. Оздоровительные мероприятия: диета и нормализация МТ; утренняя гимнастика, бесконтактные динамические нагрузки (плавание, ходьба, велосипед, настольный теннис); санаторно-курортное лечение с использованием физиотерапии, массажа и бальнеологического лечения.

9. ОРГАНЫ ОПОРЫ И ДВИЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

9.1. Особенности ортопедической патологии у детей с ДСТ

Предположить наличие у ребенка с патологией опорно-двигательного аппарата сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих изменений.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ, остеохондроза, деформирующего артроза.

Анамнез жизни: родовая травма ШОП, врожденная дисплазия тазобедренных суставов.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у ребенка с ортопедической патологией

Внешние: астеническое телосложение, снижение мышечного тонуса верхних и нижних конечно-

стей, диспластические изменения в шейном отделе позвоночника, проявления остеохондропатии грудного отдела позвоночника, сколиоз, деформация грудной клетки, плоскостопие, диспластическая нестабильность коленных суставов, вальгусное отклонение (10–15º) и внутренняя ротация голеней (до 20º), плосковальгусная установка стоп, гипермобильность суставов.

Висцеральные: шейный отдел позвоночника (ШОП): подвывих С1–С2, ротация С2, сглаженность или отсутствие лордоза, в старшем возрасте — кифоз, в 30 % — конкресценция С2–С3, обызвествление мембраны задней дуги атланта (аномалия Киммерли), седловидная деформация боковых масс атланта, платиспондилия. Грудной отдел по рентгенограммам и данным МРТ: кифозирование, клиновидная деформация тел Th6–Th9, сужение межпозвонковых промежутков, субхондральное склерозирование и сколиозирование. В поясничном отделе у 10–15 % детей находят незаращение задних дуг L5–S1, аномалии тропизма, гиперэкстензию крестца. Достаточно рано (9–11 лет) выявляются начальные признаки сколиоза, деформации грудной клетки. У всех детей отмечаются деформации стоп — врожденная косолапость, плосковальгусные стопы. У девочек в пубертатном периоде на фоне продольно-поперечного плоскостопия формируются признаки вальгусной деформации I пальца стоп. При ортопедической патологии всегда имеется сопутствующая патология сердца, выявляемая по данным ЭхоКГ. УЗДГ сосудов в половине случаев выявляет асимметрию кровотока по магистральным артериям с преобладанием венозной гипертензии.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста

Младший школьный возраст (8–10 лет). Наиболее частые жалобы: боли в голове, шейном и грудном отделах позвоночника и животе. Основные клинические находки: сколиотическая осанка из-за асимметричного мышечного тонуса, усиленный кифоз грудного отдела позвоночника, очаговая миофиксация на уровне среднегрудного отдела позвоночника и кранио-цервикального перехода, болезненность при пальпации паравертебральных мышц, выраженная плосковальгусная деформация стоп. Рентгенографические данные: спондилоартроз на уровне С1–С2, седловидная деформация боковых масс атланта, незаращение задней дуги, аномалия Киммерли.

Пубертатный возраст. Появляются структурные изменения на уровне позвоночника, крупных суставов. Клинически отмечается сколиотическая деформация позвоночника, деформация грудной клетки (чаще воронкообразная), признаки остеохондропатии позвоночника. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночно-двигательных сегментах принимают распространенный характер (не только в ШОП, но и на уровне грудного и поясничного отделов). Отмечается спондилоартроз С1–С2, незаращение задних дуг С1, S1, люмбализация или сакрализация в пояснично-крестцовом переходе, грыжи Шморля, нестабильность L2–L3; декомпенсированная форма плосковальгусной деформации стоп и коленных суставов приводят к функциональным нарушениям суставов нижних конечностей. У девочек в этом возрасте развивается вальгусная деформация первых пальцев стоп.

Особенности течения ортопедических заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани

Диспластические изменения ШОП. Начальные проявления уже в 5–7 лет. При интенсивных темпах роста ребенок предъявляет жалобы на частые головные боли, утомляемость. Родители отмечают нарушение осанки, неправильную постановку стоп.

Анализ родословной выявляет сегрегацию главных фенотипических признаков ДСТ, остеохондроза, деформирующего артроза. Клинически ограничен объем движений в шейном отделе позвоночника (до 60º), пальпаторно определяется боль на уровне мышц воротниковой зоны и затылочных мышц. Отмечается асимметрия мышечного тонуса, нарушенная осанка, разновеликость конечностей. Нередко выявляется сопутствующая неврологическая патология (сегментарная недостаточность на уровне ШОП, гипоксические изменения ЦНС и др.).

Деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная). Начальные проявления в возрасте 3–5 лет, жалоб нет. Внешние косметические дефекты после 7–10 лет сопровождаются рецидивирующими бронхитами, изменением функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, деформациями позвоночника.

Сколиоз. Чаще бывает у девочек в возрасте 12–13 лет. В короткие сроки нарастает деформация позвоночника в грудном и поясничном отделах. При комплексном обследовании выявляют патологию со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, МВС, зубочелюстные аномалии, патологию стоп. При отсутствии этапного лечения диспластические изменения организма переходят в декомпенсированную стадию, требующую оперативного лечения.

Плоскостопие. В раннем возрасте выявляется плосковальгусная стопа за счет слабости икроножных мышц, снижения их сократительной функции. Лечение требует комплексного подхода, так как только местное воздействие на стопы эффекта не дает [27, 36].

Результаты исследования шейного отдела позвоночника и минеральной плотности костной ткани

Рентгенологически у детей с ДСТ в $^1/_4$ случаев выявляют подвывих С1–С2 и гипоплазию С1 (25,0 и 0 %), почти у половины обследованных диагностируют нестабильность ШОП (46,0 и 0 %) и нарушение статики по типу кифоза и/или сколиоза (40,4 и 0 %). Значимо чаще наблюдают гипоплазию зубовидного отростка С2 (11,5 и 0 %) и аномалию Киммерли — (9,6 и 0 %). Достоверной взаимосвязи между частотой встречаемости головных болей, характером рентгенографических изменений ШОП и выраженностью ДСТ не выявлено. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (остеоденситометрии) в двух зонах (поясничный отдел позвоночника и весь скелет), нарушения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у детей с ДСТ чаще выявлялись в поясничных позвонках, отражающих состояние минерального обмена в губчатой костной ткани. Данный показатель в рамках метода является более чувствительным. Снижение МПКТ значительнее — 1STD отмечено у 52,8 % детей с ДСТ и 16,7 % детей группы сравнения (различия значимы), существенных половых различий не получено. У трети обследованных детей снижение МПКТ соответствовало остеопорозу. Детей с МПКТ ниже возрастных референтных нормативов было 88,9 и 58,3 % соответственно, что также значимо. МПКТ всего скелета отражает плотность трубчатых костей, переломы которых чаще встречаются у детей. Снижение МПКТ во всем скелете выявлено у 38,9 % пациентов. Процент снижения МПКТ всего скелета ниже, чем в поясничных позвонках, так как плотность трубчатых костей более высокая. Соответственно, данный показатель является менее чувствительным. У детей с ДСТ показатели МПКТ всех отделов скелета с очень высокой значимостью ниже, чем в группе сравнения [7].

9.2. Особенности течения ревматических заболеваний

Ревматические заболевания, ассоциированные с ДСТ, характеризуются частым поражением коленных и голеностопных суставов; рецидивирующим выпотом в полости суставов, приводящим к перерастяжению суставной капсулы; практическим отсутствием контрактур, функциональных и структурных нарушений в суставах при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА); склонностью к образованию бурситов лучезапястных, голеностопных суставов, подколенных кист; относительно невысокой параклинической активностью; снижением МПКТ [2, 8]. Актуальность изучения особенностей течения ревматических заболеваний на фоне ДСТ обусловлена необходимостью проведения дифференциальной диагностики между артритами и рецидивирующими артралгиями и/или синовитами на фоне гипермобильности суставов (ГМС). Ошибочное включение последних в группу хронических артритов приводит к необоснованно агрессивному лечению, существенно ухудшающему прогноз. Кроме этого, лечение сопутствующей ДСТ оказывает положительное влияние на эффективность лечения основного заболевания.

Предположить наличие у ребенка с ревматической патологией сопутствующей ДСТ следует, если суставной синдром, протекающий по типу моно- или олигоартрита, характеризуется выраженной дефигурацией за счет отека и/или выпота в полость сустава при отсутствии значительных ограничений движений и болевого синдрома. На наличие сопутствующей ДСТ у ревматологического больного указывают: локальная болезненность при пальпации сустава; связь болевого синдрома или выпота с физической нагрузкой; снижение МПКТ; ГМС; рецидивирующие боли, растяжения, подвывихи и вывихи суставов; разрывы связок в анамнезе; родословная, отягощенная ранними или тяжелыми формами деформирующего артроза и/или остеохондроза; наличие в анамнезе врожденного вывиха бедра, мышечной слабости, миопии и грыж.

Анализ родословной: ранние или тяжелые формы деформирующего артроза и/или остеохондроза; снижение МПКТ.

Острая и хроническая суставная или скелетно-мышечная боль у детей с ДСТ требует исключения в первую очередь заболеваний суставов — ЮРА, спондилоартритов, SEA-синдрома, реактивных артритов.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у ребенка с патологией суставов

Внешние: ГМС, готическое небо, аномалии роста зубов, сандалевидная щель, повышенная растяжимость кожи, плоскостопие, хруст в суставах, сколиоз, подвывихи суставов, геморрагический синдром.

Висцеральные: пролапсы клапанов сердца, патологическая извитость или гипоплазия внутренней сонной артерии, позвоночных артерий, нефроптоз, миопия, снижение МПКТ.

Лабораторные: у детей с ГМС при реактивном артрите выявлено повышение уровня оксипролина в моче, снижение содержания внутриклеточного магния, повышение С- и N-концевых телопептидов коллагена I типа, остеокальцина. В остальном изменения при четко очерченных нозологических формах артритов соответствуют степени активности процесса и нозологической форме.

Алгоритм диагностики ревматических заболеваний на фоне ДСТ: осмотр ревматолога; клинический и биохимический анализы крови (СРБ, АСЛ–О); анализ крови на ревматоидный и антинуклеарный факторы, уровень сывороточных иммуноглобулинов; анализ крови на антитела к хламидиям, боррелиям, бактериям кишечной группы или ПЦР-диагностика; анализ мочи; анализ кала на яйца гельминтов, лямблии; УЗИ органов брюшной полости и суставов; ЭКГ, ЭхоКГ; осмотр окулиста с помощью щелевой лампы; реакция Манту; рентгенография пораженных суставов в двух проекциях; по показаниям — МРТ, КТ суставов и консультации гастроэнтеролога, невролога, кардиолога, ортопеда, ЛОР-врача, стоматолога и др. Для уточнения состояния метаболизма соединительной ткани проводят исследование крови на маркеры костной резорбции и остеосинтеза (С- и N-концевые телопептиды коллагена I типа, остеокальцин); оценивают состояние кальций-фосфорного обмена, определяя уровень общего и ионизированного кальция, активность щелочной фосфатазы, содержание общего витамина D, фосфора в сыворотке крови и др.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у детей с ревматической патологией

Внешние: ГМС; сколиоз, плоскостопие [44].

Висцеральные: ЭхоКГ: МАС (ПМК, ЭКХ); ЭКГ: синусовая аритмия, миграция водителя ритма, внутрижелудочковые блокады; УЗИ органов брюшной полости и почек: деформация ЖП, миопия, гиперметропия [44].

Особенности клиники ревматических заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани

Ювенильный ревматоидный артрит: суставной синдром протекает в большинстве случаев в виде олигоартикулярного варианта [44]; характеризуется дефигурацией за счет отека и/или выпота при отсутствии выраженных ограничений движений и болевого синдрома; менее выраженными структурными изменениями в суставах; дебютом в дошкольном возрасте; преимущественным поражением коленных суставов, редким вовлечением мелких суставов кистей и стоп [7]; рецидивированием выпота и образованием бурситов; относительно невысокой параклинической активностью [13]. При рентгенографическом и УЗИ-исследовании выявляются дистрофические (истончение гиалинового хряща, остеофиты) изменения [44], а в сыворотке крови — снижение содержания цинка, железа и меди на фоне повышения уровня свинца и хрома [56].

Реактивный артрит: характерно преимущественное поражение крупных суставов (тазобедренных, коленных); суставной синдром, как правило, протекает по типу моно- или олигоартрита с выраженным отеком при незначительном ограничении функции суставов; высокая частота рецидивов.

Рекомендуемые принципы ведения

При выраженной ГМС, помимо лечения основного заболевания, проводят мероприятия по укреплению мышечно-связочного аппарата: лечение ортопедического плана, назначаемое индивидуально в зависимости от патологии. Детям с ДСТ показано ограничение нагрузки, особенно на суставы нижних конечностей: поднятие тяжестей, занятия тяжелым физическим трудом, нагрузочными или травмирующими видами спорта, участия в соревнованиях, связанных с перегрузкой суставов, и т. д. Если нет ограничений, показаны ежедневные занятия ЛФК. Хороший эффект оказывает лечебное плавание. Рекомендуется ходьба на лыжах, езда на велосипеде, дозированная физическая нагрузка на велотренажерах, ходьба, туризм, бадминтон. При появлении тех или иных жалоб на фоне занятий спортом они временно прекращаются. Используется кратковременная иммобилизация и назначение НПВП в возрастной дозе. Для устранения болевого синдрома проводится физиотерапия: магнитолазер, фонофорез с гидрокортизоном, импульсная коротковолновая диатермия, амплипульс на суставы или паравертебрально, гидрокинезотерапия, массаж. С целью предупреждения посттравматического синовита детям следует запрещать играть на коленях на полу без мягкого покрытия. Дополнительно к лечению основного заболевания назначаются препараты, стабилизирующие метаболизм СТ и магниевый гомеостаз.

9.3. Рекомендации по ведению детей с ортопедической патологией

Кроме медикаментозного лечения, такие дети требуют повторных курсов реабилитации с использованием физиолечения (магнитотерапия на воротниковую зону № 10), ношение воротника Шанца с подбором индивидуального режима, курсы общего массажа № 10 (без шейного отдела позвоночника). ЛФК с инструктором и самостоятельно. Амплипульс на медиальную группу мышц голеней, ношение ортопедических стелек. Показано ограничение физических нагрузок, исключение прыжков, кувырков. Обязательный осмотр ортопеда 1 раз в год, посещение бассейна, санаторно-курортное лечение.

Для детей раннего возраста необходим осмотр ортопеда с выявлением ранних проявлений ДСТ. Совместно с неврологом избирается программа ведения ребенка с включением в курсы лечения общего массажа, физиотерапии на ШОП и поясничный отделы, ношение воротника Шанца, курсы ЛФК.

В более старшем возрасте целесообразно дополнительно назначать ортопедические стельки, амплипульс на внутреннюю группу мышц голеней, ношение корсетов на грудной или поясничный отделы позвоночника. В комплексном лечении широко используется магнито-, индукто- и лазеротерапия. Медикаментозная терапия должна включать препараты магния (магнеВ6[1]), коррекцию биоэнергетического состояния организма (элькар[2], кудесан[2], милдронат[4]), витаминотерапию курсами не реже 2 раз в год [27, 36].

10. ЛОР-ОРГАНЫ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Предположить наличие у ребенка с заболеваниями ЛОР-органов сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих факторов.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных признаков ДСТ.

Анамнез жизни: преждевременные роды, низкая МТ при рождении, ДТ при рождении более 53 см, родовая травма, искусственное или грудное вскармливание менее 6 месяцев, нарушение и позднее прорезывание зубов, позднее появление навыка хождения, раннее закрытие большого родничка, высокая частота заболеваний на первом году жизни, особенно диспепсий, ОРВИ, пищевой аллергии.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у ребенка с заболеваниями ЛОР-органов

Внешние: высокое небо, мягкие, легко сворачивающиеся в трубочку ушные раковины, аномалии прикуса, ГМС, деформация ГК и позвоночника. Около половины детей с заболеваниями ЛОР-органов имеют арахнодактилию, гиперрастяжимость и истончение кожи. Кроме описанных признаков, у детей с патологией ЛОР-органов на фоне ДСТ обращает на себя внимание астеноидный тип конституции. Для детей с патологией ЛОР-органов, ассоциированной с ДСТ, характерно ФР выше среднего, дисгармоничное ФР и смещение индекса Вервека в сторону умеренной долихоморфии (> 1,25).

Для детей с марфаноподобным фенотипом характерно высокое и очень высокое ФР, макросоматический соматотип, долихоморфный тип телосложения (> 1,35).

Особенности течения патологии ЛОР-органов у детей с ДСТ. Состояние верхних отделов респираторной системы зависит от степени ее выраженности. Подавляющее число детей с I степенью выраженности ДСТ существенных изменений состояния ЛОР-органов не имеют. Особенности детей со II степенью ДСТ: затруднение носового дыхания, отечность слизистой оболочки носа, искривление носовой перегородки в хрящевом отделе, разрыхленность слизистой оболочки ротоглоточной области, из заболеваний и патологических состояний — вазомоторный и аллергический ринит и гипертрофия небных миндалин. Характерные изменения для детей с III степенью выраженности ДСТ: неправильная форма наружного носа, синюшный оттенок слизистой оболочки полости носа, гипертрофия аденоидов II–III степени, повышенная сухость слизистой ротоглотки, гипертрофия небных миндалин II–III степени, полипозные разрастания слизистой носа. Каждый второй ребенок имеет аденоидит и хронический тонзиллит. По данным А.В. Суворовой, 90 % детей с ДСТ страдают носовыми кровотечениями [6].

Существенными закономерностями развития ДСТ у детей с патологией ЛОР-органов являются нарастание клинико-функциональных и метаболических изменений по мере увеличения степени диспластических процессов с угрозой формирования хронической патологии, что обусловливает необходимость разработки организационных мероприятий, направленных на диагностику, прогноз, коррекцию ДСТ и социальную адаптацию у данной категории детей.

10.1. Алгоритмы диагностики и наблюдения детей с патологией ЛОР-органов на фоне дисплазии соединительной ткани

I этап. Врач-педиатр. Лечебная тактика при заболеваниях ЛОР-органов: наблюдение ЛОР-врача 1 раз в 6 месяцев с целью ранней диагностики хронической патологии; применение растительных адаптогенов в весенне-осенний период; дыхательная гимнастика; массаж точек выхода лицевого нерва; проведение курсов массажа, ЛФК, закаливающих процедур, занятия в секциях с контролируемой, постепенно увеличивающейся физической нагрузкой. После обследования на I этапе на II этап направляются дети с диагнозом ДСТ для клинико-инструментального обследования и уточнения тяжести.

II этап. Специалисты узкого профиля. Осуществляются по рекомендации педиатра: обязательная консультация ЛОР-врача с проведением эндоскопического обследования, аудиометрии, непрямой ларингоскопии, исследования вкусовой функции языка, определением обонятельной функции носа и двигательной активности цилиарного аппарата; осмотры специалистов: окулиста, ортопеда, стоматолога, кардиолога. Проводятся инструментальные обследования (см. часть 1 рекомендаций).

10.2. Рекомендуемая тактика ведения детей с заболеваниями ЛОР-органов

Комплексная противорецидивная терапия хронических очагов инфекции: растительные адаптогены,

ингаляционная терапия с использованием водно-солевых растворов, промывание лакун и массаж небных миндалин и барабанных перепонок, продувание слуховых труб, эндауральное введение препаратов (трипсин[4], химотрипсин[6], по показаниям адреналин, дексаметазон[2], гидрокортизон[2]); санация хронических отитов (эпи- и мезотимпанитов), преаурикулярных свищей. Показаны препараты магния. Коррекция биоэнергетического состояния организма (элькар[2], кудесан[2], милдронат[4]) и витаминотерапия курсами не реже двух раз в год. Стабилизаторы синтеза коллагена. Магнито-, индукто- и лазеротерапия для улучшения питания хрящевой ткани. Регулярные (3–4 раза в неделю) дозированные физические тренировки, курсы лечебного массажа (15–20 сеансов не менее трех раз в год), закаливающие процедуры.

11. ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ АППАРАТ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

11.1. Аномалии развития и деформации челюстно-лицевой области у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Предположить наличие у ребенка с патологией челюстно-лицевой области (ЧЛО) ДСТ следует при выявлении следующих особенностей течения основного заболевания.

Анализ родословной: сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ в семьях детей с аномалиями развития и деформациями ЧЛО.

Анамнез жизни: высокая частота внутриутробных инфекций (20,6 %), ранних (21,9 %) и поздних (24,7 %) тяжелых гестозов первого триместра у беременных, асфиксия в родах (17,1 %). У детей с приобретенными деформациями ЧЛО в 38,5 % случаев наблюдались быстрые и стремительные роды [20].

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани у детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области

Жалобы на боли различной локализации и повышенную утомляемость, степень выраженности которых нарастает к 9–13 и особенно к 14–17 годам.

Анализ родословной: сегрегация признаков ДСТ в семьях детей с аномалиями развития и деформациями ЧЛО.

Внешние: высокое готическое небо, патология прикуса, сверхкомплектные зубы, мягкие ушные раковины, тонкая и/или умеренно растяжимая кожа и келоидные рубцы.

Висцеральные: деформации ГК (чаще — воронкообразная), нижних конечностей; сколиоз; ГМС; плоскостопие; плосковальгусная установка стоп; ПМК; гипотония мышц; патология органов зрения. Особенности макро- и микроциркуляции в ЧЛО у детей с аномалиями и деформациями ЧЛО и сопутствующей ДСТ: тенденция к гипотонии и преобладание парасимпатической вегетативной регуляции; повышенная растяжимость сосудистой стенки; косвенные признаки местной тканевой гипоксии у пациентов младшей возрастной группы.

Лабораторные: повышение показателей синтеза и распада коллагена до лечения и тенденция к их нормализации после курса комплексной терапии. Так, у 72,2 % детей с аномалиями и деформациями ЧЛО и ДСТ тяжелой степени тяжести уровень остеокальцина, а у 83,3 % b-crosslaps теста превышал максимальную норму. После лечения у всех больных отмечено диагностически значимое снижение этих показателей [3, 4, 37].

Особенности клинического течения аномалий развития и деформаций челюстно-лицевой области у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Отсутствие в анамнезе ребенка с анкилозом височно-нижнечелюстного сустава и/или нижней микрогнатией факторов, способствующих формированию деформации ЧЛО; неудовлетворительное заживление послеоперационной раны (вторичным натяжением) при технически правильно проведенной операции; формирование патологических послеоперационных рубцов (келоидные рубцы, атрофические рубцы) или послеоперационных изъянов неба; наличие специфических маркеров ДСТ со стороны ЧЛО: высокое готическое небо, патология прикуса, сверхкомплектные зубы, мягкие, легко сворачивающиеся в трубочку ушные раковины, тонкая кожа с тенденцией к гиперрастяжимости и келоидные рубцы; выявление признаков нарушения макро- и микроциркуляции в ЧЛО, проявляющихся тенденцией к гипотонии, преобладанием парасимпатической вегетативной регуляции, повышенной растяжимостью сосудистой стенки. У 75,3 % детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями ЧЛО наблюдается сопутствующая ДСТ тяжелой и средней степени [1, 26], что диктует целесообразность ее своевременной диагностики и оценки степени тяжести. Обследование должно быть проведено не менее чем за 6–8 месяцев до планируемого хирургического вмешательства.

Пациенты с врожденной расщелиной неба по сравнению с больными других групп имеют достоверно более выраженную ДСТ. Вторую по частоте встречаемости и выраженности ДСТ группу составляют больные с синдромами I–II жаберных дуг, третью —— дети с врожденной расщелиной верхней губы и неба. Наиболее часто тяжелое и среднетяжелое течение ДСТ отмечено в группах детей

5–8 и 14–18 лет. У больных 5–8 лет с ВРВГН выявлена достоверно более тяжелая сопутствующая ДСТ, чем у пациентов 1–4 лет, что подтверждает целесообразность начала хирургического лечения пациентов с данной патологией в более раннем детском возрасте. У детей с приобретенными деформациями ЧЛО отмечено увеличение проявлений ДСТ с возрастом, особенно в возрасте 14–17 лет.

Рекомендации по ведению детей с патологией челюстно-лицевой области на фоне дисплазии соединительной ткани

При планировании реконструктивно-восстановительного лечения детей с тяжелой врожденной и приобретенной патологией челюстно-лицевой области (врожденная расщелина неба, врожденная расщелина верхней губы и неба, анкилозы височно-нижнечелюстного сустава и/или нижняя микрогнатия, синдром I–II жаберных дуг) следует учитывать наличие и степень выраженности ДСТ, возраст и показатели физического развития больного ребенка, а также данные гемоциркуляции ЧЛО. Обследование должно быть проведено за 6–8 месяцев до планируемого хирургического вмешательства. В этом случае проведенная медикаментозная коррекция позволяет достичь стабилизации обмена коллагена в организме и подготовить пациента к очередной реконструктивной операции. Раннее назначение в послеоперационном периоде медикаментозной коррекции сопутствующей ДСТ при формирующихся гипертрофических рубцах позволяет достичь формирования нормотрофического рубца и улучшить соматическое состояние больного. Высокая частота встречаемости тяжелых форм ДСТ, выраженная задержка показателей ФР детей с аномалиями и приобретенными деформациями ЧЛО, снижение компенсаторных возможностей организма в возрасте 5–8 и 14–17 лет свидетельствуют о целесообразности выполнения уранопластики в возрасте до 4 лет, а этапных операций у детей с деформациями ЧЛО — в возрасте 9–13 лет.

Для профилактики образования патологических рубцов у больных с патологией ЧЛО дополнительно рекомендуются:

- вазоактивные препараты и витамины для улучшения микроциркуляции и уменьшения гипоксии тканей (трентал, витамин С, витамин Е);
- увлажняющие и антисептические силиконовые гелевые раневые покрытия, защищающие рубец от внешних раздражителей и снижающие риск инфицирования;
- препараты, улучшающие обменные процессы и биоэнергетическое состояние организма (лецитин, дрожжи с янтарной кислотой, элькар, кудесан, кудевит);
- макро- (кальций, фосфор, магний, калий, железо) и микроэлементы (Mg, Mn, Zn, Se), витамины (С, Е, РР, группы В), повышающие резистентность тканей и оптимизирующие метаболизм коллагена.

Для местного лечения у оперированных детей с аномалиями развития и деформациями ЧЛО на фоне сопутствующей ДСТ целесообразно использовать солкосерил, который в раннем послеоперационном периоде назначается в виде геля, а после появления свежих грануляций — в виде мази. По показаниям можно использовать дентальную адгезивную пасту, уменьшающую тканевую гипоксию, ускоряющую процесс заживления и осуществляющую защиту раны от механических и химических повреждений в течение 3–5 часов.

Согласно нашему опыту, у больных с косметическими и/или функциональными недостатками ЧЛО, особенно на фоне сопутствующей ДСТ, нередко встречаются невротические, депрессивные либо аффективные нарушения. Учитывая данное обстоятельство, а также предстоящее нередко длительное этапное хирургическое лечение патологии ЧЛО, требующее большого психологического напряжения всех членов семьи, таким больным, а также их родителям показана семейная психотерапия.

11.2. Особенности течения стоматологических заболеваний у подростков с дисплазией соединительной ткани

Особенности течения: отсутствие видимых нарушений, скрытое течение и наличие в анамнезе преимущественного поражения структуры одного из элементов жевательного аппарата, сочетанные нарушения, комплексные взаимно отягощающие нарушения; несоответствие стоматологического статуса характеру жалоб, эстетические и функциональные признаки, морфологическая и функциональная асимметрия различной степени выраженности, нетипичное и прогредиентное течение стоматологической патологии, высокая частота нарушений окклюзии, прикуса, снижения межальвеолярного расстояния.

Стоматологические проявления, сопровождающие ДСТ у подростков: черепно-челюстные и зубочелюстные аномалии (дизморфии мозгового и лицевого скелета; дистальный, глубокий, ортогнатический, прямой прикусы, сочетанные нарушения прикуса; тремы, диастемы, скученность зубов; аномалии прикрепления слизистой оболочки рта и языка; мелкое преддверье рта; десквамативный гингивит; географический язык; плоское, высокое, готическое небо). Характерны заболевания пародонта; дефекты зубных рядов за счет адентии/гиподонтии или олигодонтии третьих моляров, премоляров, реже — резцов, клыков. Нередко встреча-

ется дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц (гипотония, парафункции); некариозные поражения (первичные, вторичные), нарушения прорезывания зубов, ретенция, молочные, сверхкомплектные зубы, кариес, нарушение гигиены полости рта и микроциркуляции. Наблюдаются дефекты прорезывания, дистопия, ретенция зубов. Встречаются сверхкомплектные зубы, молочные зубы в постоянном прикусе, изменения размера (макро-, микродонтия), цвета («крапчатые», «снежные вершины», «опалесцирующие», «голубые», «янтарные», коричневые, серые), формы (чаще — сложная форма коронковых частей, корней, каналов, реже — недоразвитие), структуры (гипоплазия, эрозия, вдавления, полосы, крошащиеся, стертость, трещины, скол) зубов. Выявляются особенности течения мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц.

Подростки с ДСТ отличаются сочетанной стоматологической патологией, сопровождающейся хроническим болевым синдромом. Характерными жалобами являются щелканье, заклинивание, вывихи, подвывихи челюсти, болезненный спазм жевательных мышц (латеральной крыловидной, височной, жевательной). Часто мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава у подростков с ДСТ протекает с болевым синдромом, развивается на фоне зубочелюстных аномалий, гипотонии жевательной мускулатуры, синдрома прорезывания третьих моляров и скелетно-мышечных нарушений. Мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, развившаяся на фоне аномалий прикуса в сочетании с нарушениями опорно-двигательного аппарата и психофизиологическими особенностями подростка с ДСТ, сопровождается парафункциями (непроизвольные движения нижней челюсти относительно верхней, неправильное положение языка, нарушение глотания). Возможны клинические варианты скрытого течения или ранее перенесенной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, когда определяются аускультативные шумы в суставе (щелчок, шум песка, крепитация). Синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава может наблюдаться при снижении межальвеолярного расстояния (прикуса), вторичных деформациях окклюзии, парафункциях [20].

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, сопровождающие стоматологические заболевания у подростка

Внешние: астеническое телосложение, нарушение осанки, патология стоп; долихоцефалический, мезоцефалический типы мозгового скелета, выпуклый, прямой, реже вогнутый типы профиля лица. Особенности эстетических (фотографических) параметров — относительное увеличение ширины носа в области крыльев и носовых раковин, относительное увеличение морфологической высоты лица за счет относительного уменьшения ширины лица в областях скуловых дуг, углов нижней челюсти, относительное уменьшение подносового угла (опущение кончика носа).

Висцеральные: особенности эстетических (фотографических) параметров — относительное увеличение ширины носа в области крыльев и носовых раковин, относительное увеличение морфологической высоты лица за счет относительного уменьшения ширины лица в областях скуловых дуг, углов нижней челюсти, относительное уменьшение подносового угла (опущение кончика носа).

По данным рентгеноструктурных методов — тонкий биотип кости, дефицит костной ткани, особенно верхней челюсти, первичная адентия, морфологическая асимметрия мыщелков нижней челюсти, преимущественно дистрофические процессы в пародонте, отсутствие закладки, ретенция третьих моляров, премоляров, латеральных резцов, клыков. МРТ-признаки подвывихов и вывихов головок, дислокаций дисков, остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, аномалий, нестабильности ШОП. Нарушение доплерографических показателей гемодинамики регионального кровотока и микроциркуляции десны (нарушение трофики, нерезультативное кровоснабжение). По данным оптической топографии позвоночника, стабиллиметрии, обследования стоп, заключений вертебрологов — сколиозы I–II степени, плосковальгусная установка стоп, перекосы таза.

11.3. Рекомендации по ведению стоматологических заболеваний у подростков с дисплазией соединительной ткани

1. Применение расширенной диагностики комплексных и скрытых нарушений.
2. При разработке плана лечения необходимо согласовать этапы и объемы оказания стоматологического пособия с родителями пациента.
3. Составление индивидуальной программы подготовки к стоматологическому лечению, включая психологическое сопровождение, лечение хронического болевого синдрома, ортопедической подготовки к ортодонтическому лечению, назначение НПВП.
4. Разработка индивидуальных программ лечения и профилактики осложнений — стоматологических (вторичных деформаций, рецидивов зубочелюстных аномалий, мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, утраты зубов, вторичного сниженного прикуса) и общесоматических.

5. При лечении необходимо учитывать: жалобы пациента, цель посещения, степень выраженности черепно-лицевых, зубочелюстных аномалий и особенностей микроциркуляции ЧЛО, тяжесть и характер течения стоматологической патологии, выраженность ДСТ и ассоциированной с ней соматической, прежде всего сосудистой, ортопедической, гастроэнтерологической и неврологической патологии.
6. Обязательными мероприятиями являются санация очагов инфекции, разработка индивидуальной программы гигиены полости рта, включая реминерализующую, противокариозную, противовоспалительную терапию, пародонтологическое лечение, применение средств личной гигиены полости рта: бытовых ирригаторов, муссов, ополаскивателей.
7. У пациентов с выраженными скелетными признаками ДСТ, СГС необходимо функциональное лечение и профилактика дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц, определение конструктивных соотношений челюстей.
8. Необходимо предусмотреть применение способов, улучшающих кровообращение и тонус жевательных и других групп мышц (массаж, лечебная физкультура, средства натуропатии).
9. По окончании лечения обязательна разработка индивидуальных программ диспансерного наблюдения и профилактики, частоты посещений в течение года с учетом возраста, характера течения, степени тяжести стоматологических заболеваний, ДСТ и ассоциированной с ней патологии.
10. Чем тяжелее течение ДСТ и сопутствующих заболеваний, тем лаконичнее должен быть план стоматологического лечения и более радикальной схема санации зубов [50, 51, 58].

Дополнительные рекомендации по лечению подростков с дисплазией соединительной ткани

1. Всех пациентов с ДСТ необходимо направлять на консультацию к стоматологу для осмотра и стоматологического лечения.
2. Плановое посещение стоматолога следует проводить не реже 3 раз в год.
3. При наличии болевого синдрома и мышечно-суставной дисфункции ортодонтическое и ортопедическое лечение следует начинать не ранее чем через 6 месяцев после купирования болевого синдрома.
4. Пациентам с функциональными нарушениями в анамнезе необходимы регулярные занятия ЛФК для формирования и укрепления мышечного каркаса, улучшения осанки и координации. Показаны курсы общеукрепляющего массажа не реже 3 раз в год; дозированная двигательная активность; сон на ортопедической подушке и матрасе. По показаниям рекомендуется ношение окклюзионной шины, симметричное жевание на обеих сторонах челюсти, исключение максимального открывания рта, жевания жевательной резинки, откусывания твердой пищи, длительного пребывания в стоматологическом кресле, непрерывного открывание рта более 20 минут [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более 80 лет назад академиком Александром Александровичем Богомольцем была сформулирована концепция СТ как «физиологической системы». Он всесторонне рассмотрел ее связь с реактивностью, конституцией, воспалением, иммунитетом, эндокринопатиями, регенерацией, старением и пришел выводу, что именно функциональное состояние соединительной ткани определяет индивидуальность человека, состояние здоровья или болезнь человека и назвал ее «корнем человека… конституциональной базой организма». А.А. Богомолец понимал важность целостного подхода к пониманию больного и роли в этом СТ. «Мы стоим на правильном пути в стремлениях синтетической трактовки индивидуальных особенностей человеческого организма», — писал он. Этот методологический принцип целостности не утратил своего значения и сегодня.

При написании настоящих рекомендаций мы исходили из положения, что СТ — единая система, функционирующая как целое, несмотря на органные особенности, т. е. ДСТ всегда системное состояние с разной степенью выраженности. Надеемся, что изложенное выше убедительно доказывает это. Мы осознаем, что на основе единства диагностических подходов необходимо проведение масштабных клинических исследований с целью выявления связей между фенотипическими признаками ДСТ и нарушениями со стороны органов и систем. В данном документе, как и во многих научных работах, прослеживается идея необходимости совершенствования и согласования критериев в первую очередь клинической, фенотипической диагностики. Только на ее базе можно сформировать однородные группы для проведения дальнейших исследований, в том числе генетических.

Это могло бы послужить основой для построения классификации ДСТ с учетом состояния всех функций, осуществляемых соединительной тканью, а также прогнозировать нарушения со стороны внутренних органов, ориентируясь на внешние фенотипические признаки.

С точки зрения теории систем и системного анализа перспективной задачей научных работников (генетиков, биохимиков, патофизиологов совместно с клиницистами) может быть изучение генных сетей, регулирующих метаболические процессы в соединительной ткани различных органов. Однако на фоне сложных, недостаточно изученных генетических аспектов ДСТ выявление отдельных неблагоприятных аллельных вариантов генов на данный момент времени не определяет терапевтическую тактику и не решает проблемы предсказательной медицины.

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); д-р мед. наук В.Г. Арсентьев (Санкт-Петербург).

Члены рабочей группы: доцент канд. мед. наук Л.Н. Аббакумова (Санкт-Петербург), канд. мед. наук А.В. Аксенов (Челябинск), профессор И.Л. Алимова (Смоленск), канд. мед. наук Н.С. Антонова (Таллин), доцент канд. мед. наук Ю.С. Апенченко (Тверь), канд. мед. наук М.Л. Бабаян (Москва), доцент д-р мед. наук. М.В. Вершинина (Омск), канд. мед. наук А.Н. Дакуко (Омск), доцент канд. мед. наук И.И. Иванова (Тверь), доцент канд. мед. наук С.Б. Калядин (Санкт-Петербург), канд. мед. наук О.Н. Комарова (Москва), доцент канд. мед. наук А.В. Копцева (Тверь), профессор Е.Е. Краснова (Иваново), доцент д-р мед. наук Е.Г. Кудинова (Барнаул), доцент канд. мед. наук Л.В. Кузнецова (Петрозаводск), С.В. Лисицина (Москва), д-р мед. наук А.М. Мамбетова (Нальчик), доцент канд. мед. наук В.В. Мурга (Тверь), профессор Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург), профессор А.В. Суворова (Барнаул), доцент канд. мед. наук Г.А. Сидоров (Тверь), доцент канд. мед. наук Е.Е. Статовская (Санкт-Петербург), доцент канд. мед. наук В.В. Суменко (Оренбург), профессор М.Л. Чухловина (Санкт-Петербург).

Состав комитета экспертов: профессор И.А. Викторова (Омск), профессор А.Ф. Виноградов (Тверь), профессор М.Ю. Галактионова (Красноярск), доцент Н.Ю. Дендоуми (Омск), профессор Л.А. Желенина (Санкт-Петербург), профессор Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург), профессор А.С. Калмыкова (Ставрополь), профессор Р.Р. Кильдиярова (Ижевск), профессор Л.А. Кривцова (Омск), профессор С.Е. Лебедькова (Оренбург), академик РАН профессор А.И. Мартынов (Москва), профессор И.Ю. Мельникова (Санкт-Петербург), профессор З.В. Нестеренко (Санкт-Петербург), профессор Г.И. Нечаева (Омск), профессор К.И. Пшеничная (Санкт-Петербург), профессор М.Г. Семенов (Санкт-Петербург), профессор А.Н. Семячкина (Москва), профессор Е.Л. Трисветова (Минск), профессор Е.В. Уварова (Москва), профессор А.Н. Узунова (Челябинск), профессор А.И. Хавкин (Москва), профессор В.В. Чемоданов (Иваново), профессор Н.П. Шабалов (Санкт-Петербург), доцент Н.Н. Шабалова (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. Klinicheskie formy displazii soedinitel'noj tkani u detej: metodicheskie. Saint Petersburg: SPbGPMA; 2006. (In Russ.)]
2. Аксенов А.В. Роль изменений микроэлементного состава сыворотки крови как фактора, участвующего в формировании ювенильного артрита у детей промышленного центра Южного Урала – города Челябинска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург; 2013. [Aksenov AV. Rol' izmenenij mikrojelementnogo sostava syvorotki krovi kak faktora, uchastvujushhego v formirovanii juvenil'nogo artrita u detej, promyshlennogo centra Juzhnogo Urala – goroda Cheljabinska [dissertation]. Orenburg; 2013. (In Russ.)]
3. Антонова Н.С., Семенов М.Г., Кадурина Т.И. Особенности лечения детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани // Институт стоматологии. – 2012. – Т. 54. – № 1. – С. 86–87. [Antonova NS, Semenov MG, Kadurina TI. Features of treatment of children with congenital malformations and acquired deformities of the maxillofacial area and related connective tissue dysplasia. *Institut stomatologii*. 2012;54(1):86-87. (In Russ.)]
4. 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. Diagnostika i lechenie detej s anomalijami razvitija i priobretjonnymi deformacijami cheljustno-licevoj oblasti i soputstvujushhej displaziej soedinitel'noj tkani [dissertation]. Saint Petersburg; 2013. (In Russ).]
5. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Устинова О.К., и др. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. –№ 4. – С. 42–45. [Apenchenko JuS, Gnusaev SF, Ustinova OK, et al. Clinical and

functional characteristics of gastroesophageal reflux disease, occurring against the backdrop of connective tissue dysplasia in children. *Pediatrija*. 2013;92(4):42-45. (In Russ.)]

6. Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 88. — № 4. — С. 134–140. [Arsentev VG, Pshenichnaja KI, Suvorova AV, Shabalov NP. Klinicheskie i patogeneticheskie aspekty narushenij v sisteme gemostaza pri displazijah soedinitel'noj tkani u detej. *Pediatrija*. 2009;88(4):134-140. (In Russ.)]
7. 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. Nasledstvennye zabolevanija soedinitel'noj tkani kak konstitucional'naja prichina poliorgannyh narushenij u detej. Saint Peterburg: SpecLit; 2015. (In Russ.)]
8. Артамонова В.А., Захарова Ю.Н. Особенности течения реактивного артрита на фоне дисплазии соединительной ткани и ее диагностические критерии // Детская ревматология. —1997. — № 1. — С. 10–15. [Artamonova VA, Zaharova JuN. Osobennosti techenija reaktivnogo artrita na fone displazii soedinitel'noj tkani i ee diagnosticheskie kriterii. *Detskaja revmatologija*. 1997;(1):10-15. (In Russ.)]
9. Балдаев А.А., Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Шниткова Е.В. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией // Вестник Ивановской медицинской академии. —2012. — Т. 17. — № 2. — С. 56–59. [Baldaev AA, Chemodanov VV, Krasnova EE, Shnitkova EV. Acute bronchitis in children with connective tissue dysplasia. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2012;17(2):56-59. (In Russ.)]
10. Басалаева Н.В. Клинико-патогенетические особенности формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 2013. [Basalaeva NV. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti formirovanija gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni u detej [dissertation]. Tver'; 2013. (In Russ.)]
11. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Bolezni organov dyhanija u detej. Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: GJeOTAR-Media; 2012. (In Russ.)]
12. Больбот Ю.К., Бордий Т.А., Баклунов В.В., Яковченко И.И. Рецидивирующий бронхит у детей с системной дисплазией соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Выпуск 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 264–270. [Bol'bot JuK, Bordij TA, Baklunov VV, Jakovchenko II. Recidivirujushhij bronhit u detej s sistemnoj displaziej soedinitel'noj tkani. In Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy: Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011: 264-270. (In Russ.)]
13. Войтович Т.Н., Долюк И.Г., Загорский С.Э. Клинико-лабораторная картина и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с реактивными артропатиями // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 116–122. [Vojtovich TN, Doljuk IG, Zagorskij SJe. Kliniko-laboratornaja kartina i visceral'nye priznaki displazii soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov s reaktivnymi. In: Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011:116-122. (In Russ.)]
14. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: методические рекомендации для врачей / Под ред. А.И. Мартынова. — М.: ПРЕ 100, 2011. [Vyjavlenie i taktika vedenija pacientov s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. Moscow: PRE100; 2011. (In Russ.)]
15. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани // Гематология и трансфузиология. — 2007. — № 3. — С. 42–47. [Gladkih NN, Jagoda AV. Kliniko-patogeneticheskie aspekty izmenenij v sisteme gemostaza pri vrozhdennoj displazii soedinitel'noj tkani. *Gematologija i transfuziologija*. 2007;(3):42-47. (In Russ.)]
16. Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2006. [Gluhova LV. Osobennosti klinicheskogo techenija i gemodinamiki pochek u detej s hronicheskim pielonefritom, razvivshimsja na fone displazii soedinitel'noj tkani [dissertation]. Cheljabinsk; 2006. (In Russ.)]
17. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — Т. 10. — № 2. С. 39–43. [Gnusaev SF, Belozerov JuM. Jehokardiograficheskie kriterii diagnostiki i klassifikacija malyh anomalij serdca u

detej. *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.* 1997;(3):21-27. (In Russ.)]
18. Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., Иванова И.И., Розов Д.Н. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков: пособие для врачей. — М., 2004. [Gnusaev SF, Apenchenko JuS, Ivanova II, Rozov DN. Vzaimosvjaz' gastrojezofageal'nogo refljuksa i priznakov displazii soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov: posobie dlja vrachej. Moscow; 2004. (In Russ.)]
19. Гнусаев С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей // Лечащий врач. — 2010. — № 8. — С. 40–44. [Gnusaev SF. Sindrom soedinitel'notkannoj displazii serdca u detej. *Lechashhij vrach.* 2010;(8):40-44. (In Russ.)]
20. Григорович Э.Ш. Морфофункциональная характеристика органов и тканей полости рта у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2003. [Grigorovich JeSh. Morfo-funkcional'naja harakteristika organov i tkanej polosti rta u lic s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani [dissertation]. Omsk; 2003. (In Russ.)]
21. Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей / Под ред. Н.П. Шабалова. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-Информ, 2013. [Detskaja gastrojenterologija. Rukovodstvo dlja vrachej. Ed by N.P. Shabalova. 2nd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2013. (In Russ.)]
22. Дульцева А.В. Прогностическая значимость факторов, влияющих на течение бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2005. [Dul'ceva AV. Prognosticheskaja znachimost' faktorov, vlijajushhih na techenie bronhoobstruktivnogo sindroma u detej rannego vozrasta. [dissertation]. Stavropol'; 2005. (In Russ.)]
23. Зиятдинова Г.М., Ниаури Д.А., Максимова А.В., и др. О нейроэндокринных взаимосвязях дисплазии соединительной ткани и заболеваниях репродуктивной системы // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 476–486. [Zijatdinova GM, Niauri DA, Maksimova AV, et al. O nejrojendokrinnyh vzaimosvjazjah displazii soedinitel'noj tkani i zabolevanijah reproduktivnoj. In: Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 476-486. (In Russ.)]
24. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., и др. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 5. — С. 50–55. [Ivanova II, Gnusaev SF, Apenchenko JuS, et al. Features displays of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2012;11(5):50-55. (In Russ.)]
25. Кадурина Т.И. Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88. — № 5 (Приложение). С. 2–5. [Kadurina TI. Gorbunova VN. Sovremennye predstavlenija o displazii soedinitel'noj tkani. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2007;88(5) (Suppl.):2-5. (In Russ.)]
26. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 15–21. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Ocenka stepeni tjazhesti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2008;(2):15–21. (In Russ.)]
27. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Displazija soedinitel'noj tkani: rukovodstvo dlja vrachej. Saint Petersburg: JeLBI; 2009. (In Russ.)]
28. 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 GJu, Zajceva AH, Hohlova OI, et al. Clinical and functional manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatrija.* 2012;91(2):135-139. (In Russ.)]
29. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. — М.: Информтех, 2006. [Klemenov AV. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani. Moscow: Informteh; 2006. (In Russ.)]
30. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — № 5. — С. 10–15. [Komarova IB, Zykov VP. CASCADE Classification of arterial ischemic stroke in children. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii.* 2013;(5):10-15. (In Russ.)]
31. Кондусова Ю.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей: особенности течения и реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2009. [Kondusova JuV. Bronhial'naja astma, associirovannaja s displaziej soedinitel'noj tkani u detej: osobennosti techenija i reabilitacii [dissertation]. Voronezh; 2009. (In Russ.)]
32. Копцева А.В., Виноградов А.Ф. Формирование задержки внутриутробного развития, ассоциируро-

ванной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — Т. 57. — № 2. — С. 84–90. [Kopceva AV, Vinogradov AF. Formation of intrauterine growth retardation associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(2):84-90. (In Russ.)]

33. Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Мурга В.В., и др. Клинико-функциональные особенности травматического поражения мягких тканей шейного отдела позвоночника у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — Т. 57. — № 6. — С. 17–21. [Kopceva AV, Vinogradov AF, Murga VV, et al. Clinical and functional features of traumatic lesions of soft tissues of the cervical spine in infants. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(6):17-21. (In Russ.)]
34. Коржов И.С. Особенности заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2007. [Korzhov IS. Osobennosti zabolevanij verhnego otdela pishhevaritel'nogo trakta u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. [dissertation]. Tjumen'; 2007. (In Russ.)]
35. Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Балдаев А.А. Клинико-функциональные особенности течения острых бронхитов у детей раннего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 101–107. [Krasnova EE, Chemodanov VV, Baldaev AA. Clinical and functional features of acute bronchitis in infants on a background of connective tissue dysplasia. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013;12(2):101-107. (In Russ.)]
36. Крестьяшин И.В., Крестьяшин В.М., Попов В.В., и др. Переосмысление подходов к диагностике и лечению врожденной косолапости у детей / Материалы Всероссийского симпозиума «Хирургия новорожденных: достижения и перспективы». — М., 2010. — С. 26–27. [Krest'jashin IV, Krest'jashin VM, Popov VV, et al. Pereosmyslenie podhodov k diagnostike i lecheniju vrozhdennoj kosolaposti u detej. Materialy Vserossijskogo simpoziuma "Hirurgija novorozhdennyh: dostizhenija i perspektivy" (conference proceedings). Moscow; 2010: 26-27. (In Russ.)]
37. Куприянова О.Н. Клинические и морфофункциональные особенности лицевых болей у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. [Kuprijanova ON. Klinicheskie i morfofunkcional'nye osobennosti licevyh bolej u bol'nyh s displaziej soedinitel'noj tkani. [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ.)]
38. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Фенотипы и степень выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 446–455. [Kurzina EA, Zhidkova OB, Petrenko JuV, Ivanov DO. Fenotipy i stepen' vyrazhennosti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej, perenesshih tjazheluju perinatal'nuju patologiju. In: Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 446-455. (In Russ.)]
39. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Связь характера дисплазии соединительной ткани с тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и с постнатальной заболеваемостью у детей // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 455–462. [Kurzina EA, Zhidkova OB, Petrenko JuV, Ivanov DO. Svjaz' haraktera displazii soedinitel'noj tkani s tjazhest'ju techenija bolezni v perinatal'nom periode i s postnatal'noj zabolevaemost'ju u detej. In: Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivyu Ed by. S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 455-462. (In Russ.)]
40. Луппова Н.Е., Приворотский В.Ф. Дисплазии соединительной ткани и пищеварительная система у детей: взгляд интерниста // Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — С. 489–495. [Luppova NE, Privorotskij VF. Displazii soedinitel'noj tkani i pishhevaritel'naja sistema u detej: vzgljad internista. In: Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej. Saint Petersburg: JeLBI; 2009: 489-495. (In Russ.)]
41. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2012. [Mambetova AM. Osobennosti mehanizmov progressirovanija zabolevanij pochek vrozhdennogo i priobretennogo haraktera na fone displazii soedinitel'noj tkani u detej. [dissertation]. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
42. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей // Кубанский научный медицинский вестник. —

2009. — № 6. — С. 62–64. [Nesterenko ZV. Displazija soedinitel'noj tkani i sovremennoe techenie pnevmonij u detej. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2009;(6):62-64. (In Russ.)]
43. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. — Омск: БЛАНКОМ, 2007. — С. 180–188. [Nechaeva GI, Viktorova IA. Displazija soedinitel'noj tkani: terminologija, diagnostika, taktika vedenija pacientov. Omsk: BLANKOM; 2007: 180-188. (In Russ.)]
44. Омельченко, Л.И., Николаенко В.Б., Дудка И.В. Особенности суставного и остеопенического синдромов при ювенильном ревматоидном артрите у пациентов с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 150–154. [Omel'chenko LI, Nikolaenko VB, Dudka IV. Osobennosti sustavnogo i osteopenicheskogo sindromov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite u pacientov s projavlenijami nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani. In: Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011: 150-154. (In Russ.)]
45. От симптома к диагнозу. Клинические разборы в педиатрии. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Чемоданова. — М.: Литтерра, 2011. — С. 496. [Ot simptoma k diagnozu. Klinicheskie razbory v pediatrii. Rukovodstvo dlja vrachej. Ed by V.V. Chemodanova. Moscow: Litterra; 2011. P. 496. (In Russ.)]
46. Пизова Н.В., Дмитриев А.Н., Дружинин Д.С., и др. Патология коллагена и нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 6. — С. 76–82. [Pizova NV, Dmitriev AN, Druzhinin DS, et al. Patologija kollagena i narushenija mozgovogo krovoobrashhenija. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii.* 2012(6):76–82. (In Russ.)]
47. Сидоров Г.А., Корнюшо Е.М. Особенности физического развития детей с признаками дисплазии соединительной ткани / Материалы VIII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2009. — С. 89–90. [Sidorov GA, Kornjusho EM. Osobennosti fizicheskogo razvitija detej s priznakami displazii soedinitel'noj tkani. Materialy VIII Rossijskogo kongressa "Sovremennye tehnologii v pediatrii i detskoj hirurgii" (conference proceedings). Moscow; 2009. P. 89-90. (In Russ.)]
48. Сидоров Г.А., Иванов А.Г., Корнюшо Е.М., Виноградов А.Ф. Анализ социально-средовых факторов, определяющих здоровье детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 80–86. [Sidorov GA, Ivanov AG, Kornjusho EM, Vinogradov AF. Analiz social'no-sredovyh faktorov, opredeljajushhih zdorov'e detej s displaziej soedinitel'noj tkani. In: Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011: 80-86. (In Russ.)]
49. Сидорова О.П., Котов С.В., Поплавская Н.М. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 5. — С. 94–97. [Sidorova OP, Kotov SV, Poplavskaja NM. Cerebral vascular pathology in hereditary connective tissue dysplasia. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii.* 2012;(5):94-97. (In Russ.)]
50. Статовская Е.Е. Обоснование схемы лечения патологических состояний зубочелюстной системы у больных с дисплазией соединительной ткани // Институт стоматологии. — 2009. — № 3. — С. 44–45. [Statovskaja EE. Obosnovanie shemy lechenija patologicheskih sostojanij zubocheljustnoj sistemy u bol'nyh s displaziej soedinitel'noj tkani. *Institut stomatologii.* 2009;(3):44-45. (In Russ.)]
51. Сулимов А.Ф., Савченко Р.К., Григорович Э.Ш. Дисплазия соединительной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. — М.: Медицинская книга, 2004. [Sulimov AF, Savchenko RK, Grigorovich JeSh. Displazija soedinitel'noj tkani v stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii. Moscow: Medicinskaja kniga; 2004. (In Russ.)]
52. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями // Гематология и трансфузиология. — 2003. — № 6. — С. 13–14. [Suhanova GA, Barkagan ZS, Kotovshhikova EF. Tromboticheskie mezenhimal'nye displazii i ih svjaz' s drugimi trombofilijami. *Gematologija i transfuziologija.* 2003;(6):13-14. (In Russ.)]
53. Такушинова Ф.М. Клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2013. [Takushinova FM. Kliniko-instrumental'naja harakteristika bronhial'noj astmy u detej s sindromom displazii soedinitel'noj tkani [dissertation]. Stavropol'; 2013. (In Russ.)]
54. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Карцева Т.В., Скосырева Г.А. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани // Сибирский меди-

цинский журнал. — 2011. — Т. 26. — № 3 (Вып. 2). — С. 50–54. [Timofeeva EP, Rjabichenko TI, Karceva TV, Skosyreva GA. Features of chronic pyelonephritis in children and adolescents against the background of connective tissue dysplasia. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2011;26(3)(issue 2):50-54. (In Russ.)]

55. Узунова А.Н., Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 288–294. [Uzunova AN, Gluhova LV. Osobennosti klinicheskogo techenija i gemodinamiki pochek u detej s hronicheskim pielonefritom, razvivshimsja na fone displazii soedinitel'noj tkani. In: Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinoj. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 288-294. (In Russ.)]
56. Узунова А.Н., Аксенов А.В. Характеристика клиники и микроэлементного состава сыворотки крови у детей с ювенильным артритом, сформировавшимся на фоне дисплазии соединительной ткани // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 6. Режим доступа: www.science-education.ru/106–7395 (дата обращения 15.11.2015). [Uzunova AN, Aksenov AV. Feature clinics and microelement composition of blood serum in children with juvenile arthritis that may have formed on the background of connective tissue dysplasia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2012(6). Rezhim dostupa: www.science-education.ru/106–7395 (data obrashhenija 15.11.2015). (In Russ.)]
57. Усольцева Л.В. Маркеры дисплазии соединительной ткани, их распространенность и варианты клинического проявления у лиц трудоспособного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2002. [Usol'ceva LV. Markery displazii soedinitel'noj tkani, ih rasprostranennost' i varianty klinicheskogo projavlenija u lic trudosposobnogo vozrasta [dissertation]. Perm'; 2002. (In Russ.)]
58. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. — М.: МИА, 2006. [Horoshilkina FJa. Ortodontija. Defekty zubov, zubnyh rjadov, anomalii prikusa, morfofunkcional'nye narushenija v cheljustno-licevoj oblasti i ih kompleksnoe lechenie. Moscow: MIA; 2006. (In Russ.)]
59. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. — Иваново: ИвГМА, 2010. [Chemodanov VV, Krasnova EE. Osobennosti techenija zabolevanij u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. Ivanovo: IvGMA; 2010. (In Russ.)]
60. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Копилова Е.Б., Слатина М.Ю. Оценка функции внешнего дыхания у детей с острыми бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 5. — С. 48–51. [Chemodanov VV, Krasnova EE, Kopilova EB, Slatina MJu. Evaluation of respiratory function in children with acute bronchitis on the background of connective tissue dysplasia. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2013;(5):48-51. (In Russ.)]
61. Чухловина М.Л., Гузева В.И., Мацукатова Е.М. Особенности патогенеза и диагностики геморрагического инсульта у лиц молодого возраста // Клиническая медицина. — 2004. — № 3. — С. 11–16. [Chuhlovina ML, Guzeva VI, Macukatova EM. Osobennosti patogeneza i diagnostiki gemorragicheskogo insul'ta u lic molodogo vozrasta. *Klinicheskaja medicina.* 2004;(3):11-16. (In Russ.)]
62. Чухловина М.Л. Особенности течения неврологической патологии у больных дисплазией соединительной ткани // Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. — СПб.: Элби-СПб, 2009. — С. 406–411. [Chuhlovina ML. Osobennosti techenija nevrologicheskoj patologii u bol'nyh displaziej soedinitel'noj tkani. In: Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displazija soedinitel'noj tkani. Saint Petersburg: Jelbi-SPb; 2009: 406-411. (In Russ.)]
63. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани: Материалы симпозиума «Дисплазия соединительной ткани». — Омск: ОмГМА, 2002. — С. 3–10. [Jakovlev VM, Nechaeva GI, Viktorova IA. Vzgljad klinicista na problemu displazii soedinitel'noj tkani. Materialy simpoziuma "Displazija soedinitel'noj tkani". (conference proceedings). Omsk: OmGMA; 2002: 3–10. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

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

◆ Информация об авторах

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

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.

Анна Валерьевна Копцева — канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра педиатрии лечебного и стоматологического факультета. ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: info@tvergma.ru.

Елена Евгеньевна Краснова — д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней лечебного факультета. ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: krasnova_ee@mail.ru.

Анета Мухамедовна Мамбетова — д-р мед. наук, профессор, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова» Министерства образования и науки РФ. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Зоя Васильевна Нестеренко — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zvnesterenko@gmail.com.

Мария Лазаревна Чухловина — д-р мед. наук, профессор, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

◆ Information about the authors

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.

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.

Anna V. Kopceva — MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pediatrics of medical and dental faculty. Tver State Medical University. E-mail: info@tvergma.ru.

Elena E. Krasnova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics, Medical Faculty. Ivanovo State Medical Academy. E-mail: krasnova_ee@mail.ru.

Aneta M. Mambetova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chair of general practice, gerontology, public health and the health of the Medical Faculty. Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Zoea V. Nesterenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Propaedeutics childhood diseases with a course of general care. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: zvnesterenko@gmail.com.

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