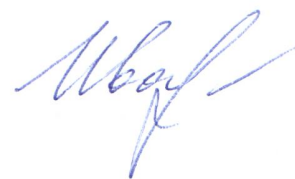


На правах рукописи



ИВАНОВА ИРИНА ИГОРЕВНА

**РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ И
ТЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И
МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

3.1.21 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

С.-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре педиатрии педиатрического факультета в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор **Гнусаев Сергей Фёдорович**

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки РФ, профессор кафедры педиатрии, директор Медицинского института

Кильдиярова Рита Рафгатовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), профессор кафедры пропедевтики детских болезней

Нестеренко Зоя Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, пенсионер, последнее место работы – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится 14 сентября 2023 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., доцент

Тыртова
Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Здоровье человека во многом определяется состоянием соединительной ткани (СТ) [Баранов В.С., 2010, Богомолец А.А., 1957]. Мезенхимальное происхождение имеют клетки крови, опорно-двигательного аппарата, стром всех органов и многих тканей. Эти структуры могут быть вовлечены в патологические процессы. По современным представлениям дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – гетерогенная группа заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [Кадурина Т.И., 2014].

Большой разброс данных по частоте встречаемости ДСТ у детей (20-70%) обусловлен зачастую разными подходами к диагностике [Денисов А.С., 2018, Калаева Г.Ю., 2018, Чебышев Н.В., 2018, Rasey V., 2010, др.], что обуславливает необходимость их оптимизации.

Патология пищеварительного тракта (ПТ), мочевыделительной системы (МВС) выбрана как часто встречающаяся у детей и наименее изученная с учетом диспластических фенотипов, но именно их значимость подчеркнута в определении ДСТ. В России за последнее время количество детей с патологией ПТ увеличилось в 1,5 раза [Харитонов Л.А., 2019]. Распространенность заболеваний МВС за 20 лет возросла с 29 до 187 на 1000 детского населения [Мухина Н.А., 2020], одним из самых частых и значимых среди них является пиелонефрит.

Особенности клинической картины заболеваний, обмена веществ, внутриклеточного энергетического обмена у пациентов с разными диспластическими фенотипами представляют собой белые пятна на карте современной медицины. Выявление новых звеньев патогенетических механизмов и прогностически неблагоприятных маркеров у детей с заболеваниями ПТ, МВС, установление закономерностей формирования ДСТ в процессе онтогенеза является актуальным, позволит разрабатывать индивидуально ориентированные схемы ведения и лечения детей. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, определило его цель и задачи.

Цель исследования – комплексное решение проблемы оптимизации оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с патологией ПТ и МВС путем изучения роли ДСТ в формировании и течении заболеваний и разработки программы лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию выявленных нарушений.

Задачи исследования

1. Установить характер модифицирующего влияния ДСТ на заболевания ПТ и МВС у детей с учетом диспластических фенотипов и выраженности несостоятельности соединительной ткани.
2. Выявить особенности обмена, в том числе энергетического, в зависимости от степени выраженности ДСТ и диспластического фенотипа для уточнения патогенетических механизмов формирования патологии у детей с ДСТ.
3. Усовершенствовать диагностику ДСТ у детей в результате сравнения различных

методов выявления данного состояния.

4. Разработать математическую модель оценки прогностического риска развития тяжелых вариантов патологии ПТ и МВС у детей с ДСТ.
5. Составить представление о динамике диспластических проявлений у детей в онтогенезе.
6. Научно обосновать систему организационных мероприятий по реабилитации пациентов с заболеваниями ПТ, МВС и ДСТ, разработать методы коррекции выявленных нарушений и оценить эффективность их использования в комплексной терапии.

Степень разработанности темы

В большинстве исследований в сравнение включаются пациенты по признаку наличия/отсутствия ДСТ, неосвещенными остаются особенности заболеваний у детей с разными диспластическими фенотипами. Это относится и к обмену веществ, ассоциированных с СТ, и к цитоэнергетическому статусу. Не разработаны методики прогнозирования развития тяжелых вариантов патологии ПТ и МВС, учитывающие маркеры ДСТ у детей. Не определены лечебно-реабилитационные мероприятия для детей с ДСТ и соматической патологией. Отсутствуют сведения о закономерностях развития ребенка с проявлениями несостоятельности СТ в процессе онтогенеза.

Научная новизна исследования

Впервые проведено исследование проблемы заболеваний ПТ и МВС во взаимосвязи с системной недостаточностью СТ с учетом диспластических фенотипов и степени выраженности ДСТ. Понятие о диспластических фенотипах дополнено новыми данными об особенностях клинической картины заболеваний ПТ и МВС.

Предложен новый оригинальный метод диагностики ДСТ у детей.

Представления о патогенезе ДСТ у пациентов с разными диспластическими фенотипами дополнены характеристикой обмена веществ, ассоциированных с СТ. Доказана сопряженность биохимических особенностей с клиническими проявлениями заболеваний ПТ, МВС. Выявлены особенности метаболического профиля биологических жидкостей у детей с разными диспластическими фенотипами, отличающиеся выраженностью активации процессов деградации белковых и небелковых структур СТ, регулирующих эти процессы ферментов, аминокислотным спектром, содержанием магния.

Установлено, что у детей с ДСТ имеет место латентный энергодефицит с разными вариантами нарушений у представителей разных диспластических фенотипов, отражающихся в уровне общего карнитина и дисбалансе его фракций.

Обоснована необходимость включения препаратов магния, L-карнитина в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий детей с патологией ПТ, МВС и ДСТ, представлен дифференцированный подход у пациентов с разными диспластическими фенотипами и разной степенью выраженности несостоятельности СТ.

Раскрыты общие закономерности диспластической трансформации у детей в процессе онтогенеза, выделены стадии этого процесса дифференцированно для

пациентов с разными фенотипами и степенью выраженности ДСТ.

Разработана прогностическая модель риска развития тяжелых вариантов соматической патологии у детей с разной степенью выраженности ДСТ и разными диспластическими фенотипами с учетом наличия признаков несостоятельности СТ, что позволило выделить группы повышенного риска среди пациентов с патологией ПТ, МВС и ДСТ.

Создана комплексная программа диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий при ХГД и ХрПН у детей с ДСТ, включающая дифференцированный подход в зависимости от стадии заболевания и проявлений ДСТ.

Установлено, что разработанная программа диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий для детей с ДСТ с учетом диспластических фенотипов и степени выраженности ДСТ является важным резервом повышения эффективности лечения соматических заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты способствуют более полному пониманию патогенеза ДСТ, дополняют спектр ее клинических и лабораторных маркеров, расширяют имеющиеся представления о вариантах течения патологии ПТ и МВС у детей с несостоятельностью СТ. Установлено, что учет диспластического фенотипа и выраженности ДСТ позволит оптимизировать оказание медицинской помощи детям с заболеваниями ПТ и МВС.

Предложена оригинальная модификация метода диагностики ДСТ у детей, рассчитан прогностический риск развития тяжелых вариантов патологии ПТ и МВС у детей с ДСТ. Внесены уточнения в диагностику дуоденогастрального рефлюкса (ДГР). Разработан метод физиотерапевтического лечения дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП). Созданы алгоритмы лечебно-реабилитационных мероприятий для детей с заболеваниями ПТ, МВС с учетом стадии заболевания и проявлений ДСТ.

Разработана схема диспластической трансформации проявлений несостоятельности СТ в ходе онтогенеза, использование которой способствует своевременной диагностике ДСТ у детей и корректному наблюдению пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Группа детей с ДСТ является неоднородной по клиническим проявлениям и биохимическим особенностям, что обусловлено разными патогенетическими механизмами формирования несостоятельности СТ и реализуется в разных диспластических фенотипах.
2. Модифицирующее влияние ДСТ на течение заболеваний ПТ и МВС отличается у пациентов с разными фенотипами. Для детей с марфаноподобным фенотипом (МФ) характерны кислый гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), эрозивный эзофагит, деформация желчного пузыря; с элерсоподобным фенотипом (ЭФ) – раннее возникновение эрозивно-язвенных поражений (ЭЯП) ПТ, эрозивный гастродуоденит, перегибы и деформация желчного пузыря, функциональные запоры, спаечная болезнь; с неклассифицируемым фенотипом (НФ) – щелочной и кислый ГЭР, ДГР, эрозии, полипы в пищеводе и других

отделах ПТ. Для детей с патологией ПТ и ДСТ типичен эндоскопически положительный вариант гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), рецидивирующие и распространенные ЭЯП, сопровождающиеся повышенной деградацией коллагена, высоким содержанием С-терминального телопептида (СТТ) и пролина в крови.

3. ДСТ в МВС реализуется, в первую очередь, в формировании обструктивных нарушений. Врожденные аномалии развития МВС (ВАРМС) встречаются существенно чаще при ДСТ, особенно при ДСТ 3 степени. Разные диспластические фенотипы ассоциированы с разными вариантами ВАРМС: для МФ в большей степени характерны стриктуры мочевыводящих путей, нефроптоз и гидронефроз, для детей с ЭФ – гипоплазия почек, удвоение ЧЛС. Для НФ типичен пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), в т.ч. высоких степеней. У детей с ДСТ спектр возбудителей ХрПН в 1,5 раза шире, чем у пациентов без ДСТ, рецидивы наблюдаются в 1,5-2,1 раза чаще, типично манифестное начало в раннем возрасте, высока потребность в оперативном лечении, нередко многократном.

4. У детей с МФ в 1,5 раза выше уровень матриксной металлопротеиназы ММП-9, у детей с ЭФ – в 2 раза выше уровень ММП-1 по сравнению с другими фенотипами, что косвенно свидетельствует о разных путях деградации коллагена при ДСТ. У детей с МФ высокая активность остеобластов обеспечивает активное формирование костной ткани, это подтверждается высокими значениями остазы, остеокальцина, ММП-9. При ЭФ отмечается повышенный распад белкового компонента межучного вещества СТ, отражающийся в высоких значениях СТТ, ММП-1. У пациентов с НФ обменные нарушения в большей степени связаны с состоянием протеогликанов и аморфного межучного вещества СТ, что проявляется высокой экскрецией гликозаминогликанов (ГАГ) с мочой. Гипомагниемия наиболее выражена у детей с МФ и ЭФ, включая низкие значения общего магния эритроцитов (менее 6 ммоль/л) и содержание магния в одной клетке.

5. Выраженная гипермобильность суставов (ГМС) сопряжена с процессами деградации коллагена, сопровождается повышенными значениями СТТ, ММП-1 и оксипролина с более высокими уровнями у детей младших возрастных групп.

6. У детей с ДСТ имеет место латентный энергодефицит и дисбаланс клеточного энергообмена с разными вариантами нарушений у представителей разных диспластических фенотипов. При МФ общий карнитин близок к нижней границе нормы, имеется дисбаланс в соотношении его фракций в пользу относительного увеличения свободного и снижения связанного карнитина в составе общего преимущественно за счет ацилкарнитинов С2, С3, С4, С16, С18. У 94,7% пациентов с ЭФ значения общего карнитина ниже нормы за счет обеих фракций, в большей степени за счет низкого уровня свободного карнитина. У детей с НФ общий карнитин немного снижен (52,2%) или находится на нижней границе нормы (34,8%) при сохранении правильного соотношения фракций.

7. Разработанная модель расчета прогностического риска развития ЭЯП у детей с ХГД и тяжелых вариантов ХрПН способствует индивидуализации

планирования программ обследования и лечения детей с соматической патологией и ДСТ. При системных признаках несостоятельности СТ прогностический риск существенно увеличивается.

8. В онтогенезе типично прогрессивное развитие проявлений несостоятельности СТ, реализующееся в континууме переходных состояний от наличия единичных маркеров через этапы повышенной висцеральной (для МФ и НФ) или внешней стигматизации (для ЭФ и НФ) к развитию полисистемных проявлений ДСТ и формированию диспластических фенотипов.

9. Предложенные диагностический алгоритм, модель расчета прогностического риска развития тяжелых вариантов соматической патологии, схемы диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий пациентов с патологией ПТ, МВС и ДСТ составляют комплексную программу, позволяющую персонифицировать ведение пациентов, повысить эффективность профилактических и реабилитационных мероприятий.

Личный вклад автора в исследование

Диссертантом определены основные идеи и дизайн исследования, проведен анализ современной литературы, выполнены осмотры и лечение детей на всех этапах, осуществлен анализ полученных данных, их статистическая обработка, написан текст работы, сформулированы выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Значимость полученных результатов достигнута достаточным числом наблюдений, строгим соблюдением критериев включения/невключения, применением информативных методов исследования, статистическим анализом. Выводы и практические рекомендации обоснованы и закономерно следуют из результатов исследования.

Основные положения диссертации обсуждены на заседании кафедр педиатрического и терапевтического профиля Тверского ГМУ МЗ РФ. Фрагменты работы представлены в 36 выступлениях на конгрессах педиатров, гастроэнтерологов, терапевтов в Москве, Санкт-Петербурге, других городах России, в Гонконге.

По теме и материалам диссертации опубликованы 73 печатные работы, в т.ч. 26 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных для публикации основных положений диссертации на соискание ученой степени доктора наук, в т.ч. 11 в журналах, включенных в международную базу Scopus, 1 статья в зарубежной печати, 5 учебно-методических пособий, получен патент на изобретение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 309 страницах машинописного текста (имеет 115 иллюстраций и 47 таблиц), состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной организации и методам исследования, 8 глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, приложения, списка литературы, включающего 353 работы отечественных и 80 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн и методы исследования

В ходе работы обследовано 960 детей и подростков 3-17 лет. Исследование являлось когортным, открытым, проспективным, контролируемым. Тип исследования – серия случаев.

I этап – простое одномоментное общее обследование 564 детей на наличие ГМС, использована кластерная одноступенчатая территориальная выборка.

II этап – одномоментное обследование 396 детей с заболеваниями ПТ и МВС с оценкой степени выраженности ДСТ и диспластического фенотипа.

III этап – углубленное инструментальное и биохимическое обследование 180 детей из включенных во II этап.

IV этап – изучение эффективности ведения детей с ДСТ и заболеваниями ПТ, МВС (175 чел) с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов. Расчет прогностической вероятности повышенного риска тяжелых вариантов патологии ПТ, МВС у детей с ДСТ.

Выделены группы исследования с ДСТ 3 степени (ст) (98 чел), 2 ст (206 чел) и без ДСТ (92 чел), а также с МФ (79 чел), ЭФ (88 чел) и НФ (137 чел). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Каждое явление рассматривалось в 3 плоскостях: сравнивались дети с ДСТ и без ДСТ; с ДСТ 3 и 2 ст; с разными диспластическими фенотипами.

На II этапе работы всем детям проведен комплекс лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с имеющейся соматической патологией: УЗИ органов брюшной полости, МВС, сердца, ЭКГ; по показаниям – суточная рН-метрия, ЭГДС, рентгеноурологическое исследование, сцинтиграфия почек, МРТ височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

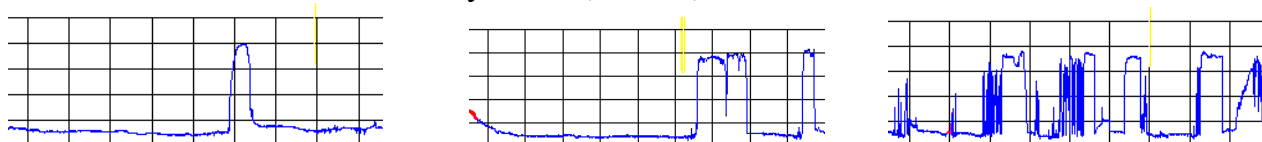


Рисунок 1 – рН-граммы детей с ДГР в 1, 2 и 3 балла соответственно (антральный отдел желудка)

ДГР в соответствии с разработанным автором способом оценивался за ночной период времени (рис. 1): 0 баллов – отсутствие колебаний рН выше 5; 1 балл – ДГР кратковременные, занимают не более 1/4 анализируемого периода; 2 балла – ДГР занимают не более 1/2 исследуемого времени; 3 балла – ДГР занимают более 1/2 ночного периода.

Наличие ДСТ оценивалось по Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашеву, Л.В. Аббакумовой, Т.И. Кадуриной, диспластические фенотипы – по критериям из Российских рекомендаций «Наследственные и мультифакторные нарушения СТ у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» (2015), ГМС – по методу Бейтона. За её наличие принимались 2-я (4-6 баллов) и 3-я степени (7-9 баллов).

Исследованы вещества, ассоциированные с обменом СТ: в крови – общая щелочная фосфатаза (ЩФ) и ее костная фракция (остаза), остеокальцин, СТТ, матриксные металлопротеиназы (ММП-1,9), магний, 15 аминокислот, общий

карнитин и фракции; в моче – оксипролин, гидроксипролин, сульфатированные ГАГ. Использовались ИФА, β -CrossLaps тест, фотокалориметрия, жидкостная tandemная хроматомасс-спектрометрия. В ходе исследования разработаны новые методики оценки показателей (отношение костной фракции и общей ЩФ, приведенные значения СТТ).

Для обработки полученной информации применялась IBM® SPSS® Statistics23. Необходимые размеры выборок определены с помощью пакета WinPEPI©11.65, оценка распределения переменных – критерия Шапиро-Уилкса. Моделирование прогностического риска заболеваний проведено с использованием корреляционного и регрессионного анализов, множественной логистической регрессии. В качестве пограничного уровня статистической значимости принимали значение $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых маркеров ДСТ считается ГМС. Она оценена у 115 дошкольников и 449 школьников (53,6% мальчиков, 46,5% девочек) и выявлена у 100% в 3 года, 63,3% – в 7 лет, 12,2% – в 17 лет. Следовательно, ГМС – физиологическое состояние для дошкольников и не может служить решающим признаком для диагностики ДСТ без обнаружения других симптомов патологии.

Проведено сравнение методов диагностики ДСТ, для чего её степень выраженности оценили одновременно 3 способами у 340 детей. ДСТ выявлена у 46-48% по Т. Милковска-Димитровой, Л.В. Аббакумовой и у 70,3% по Т.И. Кадуриной. В первом случае ДСТ обычно диагностировалась при наличии умеренной ГМС, нарушений осанки и зрения, что встречается не только при ДСТ. Ограниченное количество определяемых симптомов без учета висцеральных маркеров не позволяет сделать полноценное заключение.

Автором разработан новый способ диагностики ДСТ у детей (табл. 1). В нём учитываются 40 часто встречающихся маркеров ДСТ с дифференцированной оценкой в зависимости от степени выраженности и диагностической значимости симптомов. Суммируются баллы за имеющиеся признаки, 1 степени ДСТ соответствует 9 и менее баллов, 2-ой – от 10 до 15, 3-ей – 16 и более баллов.

По этому методу ДСТ диагностирована у 68,2% обследованных детей, что близко к результатам способа Т.И. Кадуриной (70,3%). Выявлены новые симптомы ДСТ: асимметричные вдавления в области рёбер (11,5% и 2,2% при ДСТ и без ДСТ, $p<0,05$), дисфункция ВНЧС (32,8% и 9,5%, $p<0,05$), слоистая стенка желчного пузыря, рубцовый фимоз. Проявления дисфункции ВНЧС – это щелканье, хруст, смещение нижней челюсти и боль при открывании рта, неполное открывание, асимметрия лица. У таких детей МРТ выявила разные варианты смещения диска (подвывих/вывих, отрыв или деструкцию мениска) и изменения костной части головки нижней челюсти (деформацию, эрозии, кисты, остеофиты).

Для оценки клинико-функциональных особенностей заболеваний ПТ у детей с ДСТ обследовано 224 пациента с ХГД (58 чел без ДСТ, 166 чел с ДСТ, в т.ч. 48 чел с ДСТ 3 степени). У большинства из них имелась ДЖВП, у части – язвенная болезнь (ЯБ), ГЭРБ.

Таблица 1 – Значимость клинико-инструментальных признаков в оценке степени выраженности ДСТ у детей

Система	Признаки	Количество баллов за каждый симптом
Костная система	Сколиоз 1 ст., кифоз, ЛВГ, асимметрия грудной клетки, ДИ-ШОП, ГМС 2 ст*, плоскостопие 1 ст., сандалевидная щель, spina bifida, ИНП, аномалии прикуса, скученность зубов, высокое небо, долихостеномелия	2 балла
	Сколиоз 2-3 ст., килевидная деформация грудины, плоскостопие 2-3 ст., ГМС 3 ст.	4 балла
	Воронкообразная деформация грудины	6 баллов
Кожа	Пятна пигментации, стрии, рубцы, киста, гиперрастяжимость кожи	2 балла
	Грыжи, стрии над позвоночником	4 балла
Зрение	Миопия 1 ст., косоглазие	2 балла
	Миопия 2-3 ст.	4 балла
Сердечно-сосудистая система	ПМК 2-3 ст., пролапсы других клапанов, трабекула^, множественные хорды, кровотечения, гемангиомы	2 балла
Пищеварительный тракт	Полип, запоры, долихосигма	2 балла
	Эрозивно-язвенные поражения ПТ, кислый ГЭР, деформация желчного пузыря	3 балла
Мочевыделительная система	Удвоение ЧЛС, ПЭ, ППП, нефроптоз, ПМР 1-2 ст.	2 балла
	ПМР 3-4 ст., дистопия почки	4 балла
Дыхательная система	Рецидивирующие инфекции#	2 балла

Примечание: * – для детей старше 12 лет; # – для детей младше 12 лет; ^ – в сочетании с другими МАРС

При ДСТ отмечена склонность к деструктивным процессам в ПТ с одновременным или последовательным поражением нескольких отделов, их рецидивирование, длительное торпидное течение. У них больше частота возникновения ЭЯП в целом (50,6% при ДСТ и 15,5% без ДСТ, $p < 0,05$) и разных вариантов в отдельности (19,3-22,9% при ДСТ, 1,7-8,6% без ДСТ). ЭЯП при ДСТ возникают раньше, нередко являются множественными (23,8%), имеют тенденцию к рецидивированию, длительному торпидному течению. Эти особенности ярче выражены у пациентов с ДСТ 3 степени: эрозии у них встречались в 2,5 раза чаще (37,5-39,6%), чем при 2 степени, типичны повторные и множественные дефекты (56%), возникающие как в одном, так и в соседних отделах ПТ одновременно и/или последовательно, зеркальные язвы (37,5% при ЯБ ДПК), эрозии полипов. Деформация желчного пузыря (13,3%), билиарный сладж (81,3%), полипы в пищеводе и желудке (10,2%) чаще выявлялись при ДСТ, его слоистая стенка (10,4%), гастроптоз (8,3%) – при ДСТ 3 степени.

ДСТ в большей степени способствует возникновению эрозивных дефектов в ПТ, чем язвенных: риск их возникновения на фоне ДСТ возрастает в 4-10 раз, язв

– в 2 раза. Видимо, язвенная болезнь имеет многокомпонентный патогенез, в котором играют роль не только несостоятельность СТ, но и другие факторы.

Все виды нарушений моторной функции ПТ у детей с ДСТ встречались чаще и были более выраженными: кислый ГЭР у 39,1% с ДСТ и 15,5% без ДСТ, щелочной – у 27,1% и 3,4% соответственно ($p<0,05$), баллы ДГР составляли 2,16 и 0,65 в группах с ДСТ и без ДСТ ($p<0,01$), запоры в основном функциональные встречались чаще при ДСТ (23,5%, 52,1% и 8,6% у детей с ДСТ, ДСТ 3 степени и без ДСТ, $p<0,05$ для всех пар). Для пациентов с выраженной ДСТ патологический ГЭР был еще более характерен: кислый вариант выявлен у 64,6%, щелочной – у 39,6%, смешанный – у 12,5%. Для детей основной группы типична эндоскопически позитивная форма ГЭРБ (94,8%), в группе сравнения у 36,4% имелся эндоскопически негативный вариант. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью ДСТ и наличием эрозивного эзофагита ($\rho=0,534$, $p<0,01$). Для пациентов с ЭЯП ПТ характерна повышенная деградация коллагена, что подтверждается у них высокими уровнями СТТ ($\rho=0,327$, $p<0,05$) и пролина ($\rho=0,258$, $p<0,05$).

В сравнение патологии ПТ у пациентов с разными фенотипами включено 166 человек: 42 с МФ, 46 с ЭФ и 78 детей с НФ. У пациентов с МФ чаще, чем при других фенотипах встречались кислый ГЭР (54,7%), эзофагит (57,1%), в т.ч. эрозивный (33,3%), множественные эрозии в пищеводе и желудке, патология желудочно-пищеводного перехода (23,8%). У них выявлены слоистая стенка (11,9%) и деформация желчного пузыря (21,4%), долихоколон (11,9%), гастроптоз (7,1%). Детям с ЭФ в большей степени свойственны относительно раннее возникновение ЭЯП ПТ в виде эрозивного гастродуоденита и ЯБ ДПК, перегибы (50%) и деформация желчного пузыря (19,6%), билиарный сладж (73,9%), функциональные запоры (39,1%), спаечная болезнь (10,9%), не связанная с ранее перенесенными оперативными вмешательствами. Для детей с НФ характерны кислый (38,5%) и щелочной (34,7%) ГЭР, патология желудочно-пищеводного перехода (19,2%), эрозивный эзофагит (25,6%), ДГР (2,5 балла), полипы верхних отделов ПТ (15,8%), в т.ч. с эрозированием слизистой, сочетанные варианты ЭЯП с одновременным или последовательным поражением нескольких отделов ПТ. Установлена прямая корреляционная связь между наличием полипов у детей с НФ и щелочным ГЭР ($\rho=0,327$, $p<0,01$), ДГР ($\rho=0,487$, $p<0,01$), для МФ – между эрозивным эзофагитом и выраженностью кислого ГЭР ($\rho=0,609$, $p<0,001$).

Особого внимания пациенты с ДСТ требуют в периоды риска по возникновению деструктивных изменений в ПТ, которые отличаются по времени у детей с разными фенотипами. В большинстве случаев ЭЯП ПТ впервые возникали у детей с ЭФ и НФ в 11-14 лет в виде эрозивного гастродуоденита или ЯБ ДПК, при МФ – в 14-16 лет как эрозивный эзофагит. Чем раньше у ребенка дебютировал ХГД, тем выше в будущем у него был риск возникновения ЭЯП ПТ.

Обследовано 142 пациента 6-17 лет с хроническим вторичным пиелонефритом (ХрПН) (34 чел без ДСТ, 108 чел с ДСТ, в т.ч. 41 чел с ДСТ 3 степени). Среди пациентов с ХрПН преобладали девочки (67,6-70,4%). Обструктивная форма заболевания имела у 44,1% детей в группе без ДСТ и

чаще у пациентов с диспластическим фоном (95,1% при 3 ст, 59,7% при 2 ст ДСТ). Это подчеркивает предрасполагающую роль ДСТ к возникновению обструктивных изменений в МВС. У 60,2% и 79,4% в группах с ДСТ и без ДСТ выявлены дисметаболические нарушения. Это были пациенты с обменной формой ХрПН, а также часть детей с обструктивными изменениями. Дисметаболические нарушения могут усугублять течение ХрПН у детей с обструктивной формой заболевания.

У пациентов с выраженной ДСТ чаще встречались большинство ВАРМС: гипоплазия почки (29,3% и 7,5% при 3 и 2 ст ДСТ, $p<0,05$), гидронефроз (17,1% и 7,5% аналогично, $p<0,05$), удвоение ЧЛС (9,8% и 9%), стриктура мочеточника (9,8% и 4,5%), нефроптоз (34,1% и 19,4%, $p<0,05$). У 0,9-4,5% в группах с ДСТ имелись подковообразная почка, клапан задней уретры, мегауретер, дистопия почки, пр. В группе сравнения такие изменения не отмечены. Следовательно, проявления ДСТ в МВС во многом реализуются через ВАРМС.

Оперативное лечение потребовалось в 4,6 раз чаще пациентам с ДСТ, чем из группы сравнения (26,9% и 5,8% соответственно, $p<0,05$), причем им нередко проводились повторные (62,1%) и радикальные операции. Самый частый вид вмешательств – эндопластика (55,6% при ДСТ и 100% у детей без ДСТ), показание – ПМР.

Заметные очаги нефросклероза по сравнению с группой без ДСТ определялись в 5,9 раз чаще при ДСТ 3 ст (17,1% и 2,9%, $p<0,05$), в 2,1 раза чаще при ДСТ 2 ст (6%). Отмечено снижение накопления радиофармпрепарата в различных отделах почек на 10-22%, в отдельных случаях – на 30-36%. Способствовал этому процессу ПМР, он встречался чаще (30,6% при ДСТ и 23,5% без ДСТ, $p<0,05$) и в более высокой степени у пациентов с ДСТ, особенно с ДСТ 3 ст. Так ПМР 3-4 ст отмечался у 14,3% детей только с ДСТ 3 ст; ПМР 2-3 ст у 81,8% при ДСТ, ПМР 1-2 ст у 50% в группе без ДСТ. Периодические подъемы артериального давления, в первую очередь, у пациентов с нефросклерозом выявлены в 5,7 раз чаще при ДСТ 3 ст, чем 2 ст (17,1% и 3%, $p<0,05$) и не встречались в группе без ДСТ. Снижение концентрационной функции в период ремиссии ХрПН зарегистрировано у 9,3% детей с ДСТ, в 2 раза чаще при ДСТ 3 ст (17,1%) и не отмечено в группе без ДСТ ($p<0,05$).

Самым частым возбудителем ХрПН являлась кишечная палочка (46% при ДСТ и 61% без ДСТ, $p<0,05$), далее клебсиелла (18-20%) и синегнойная палочка (8%) ($p>0,05$). Все остальные микроорганизмы встречались в небольшом проценте случаев, их спектр был в 1,5 раза шире у пациентов с ДСТ. Эпизоды анемии по данным анамнеза и катамнеза в 3,4 раза чаще, чем в группе сравнения, встречались у детей с ДСТ (39,8% и 11,8%, $p<0,05$), в 6,2 раза чаще при ДСТ 3 ст (73,2%).

У детей с ДСТ ХрПН манифестировал чаще в раннем возрасте, чем в школьном. Сроки дебюта зависели от нарушений уродинамики и вида структурных отклонений. Клинически ярко заболевание проявлялось у 67,6-61,8% пациентов обеих групп; чаще при ДСТ 3 ст, чем 2 ст (80,5% и 59,7%, $p<0,05$). Обострения возникали у детей с ДСТ в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения при

оценке за год (1,71 и 1,32 эпизодов, $p < 0,05$) и в 2,1 раза чаще при расчете за 5 лет (3,16 и 1,47 эпизодов, $p < 0,01$). Латентное течение ХрПН в большей степени было характерно для группы сравнения.

Дети с ХрПН и ДСТ разделены на группы с разными диспластическими фенотипами: 31 чел с МФ, 33 чел с ЭФ и 44 чел с НФ. Обструктивная форма выявлена у 90,3% детей с МФ и 2/3 пациентов с другими фенотипами (69,7% и 63,6% при ЭФ и НФ). У половины детей с МФ, ЭФ (51,7% и 54,5%) и 70,5% детей с НФ имелись дисметаболические нарушения ($p < 0,05$ для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ).

Анализ ВАРМС у пациентов с разными фенотипами показал, что нефроптоз (45,2%), гидронефроз (32,3%), стриктура мочеточников (16,1%) в большей степени ассоциированы с МФ, гипоплазия почек (24,2%), удвоение ЧЛС (15,2%) – с ЭФ. Пиелозктазия чаще встречалась у пациентов с НФ (19,4%, 21,2% и 38,6% при МФ, ЭФ и НФ, $p < 0,05$ для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ), как и энурез (25,8%, 30,3% и 40,9% аналогично); стеноз и стриктура мочевыводящих путей на разном уровне – у детей с МФ (22,6%, 9,1% и 6,8% при МФ, ЭФ и НФ, $p < 0,05$ для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ), гидрокаликоз – у пациентов с ЭФ (9,7%, 24,2% и 4,5%, $p < 0,05$ для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ), как и повышенная подвижность (21,2%), ротация почек (9,1%).

ПМР выявлен чаще при ЭФ и НФ (19,4%, 30,3% и 40,9% при МФ, ЭФ, НФ, $p < 0,05$ для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ). Его более тяжелые степени характерны для НФ: ПМР 3-4 степени встречался только у пациентов с НФ (11,1%); ПМР 2-3 степени наблюдался в 90-94,4% случаев при ЭФ и НФ; ПМР 1-2 степени был типичен для пациентов с МФ (83,3%).

Оперативное вмешательство потребовалось в 2 раза чаще пациентам с патологией МВС и ЭФ (22,6%, 39,4% и 20,5% при МФ, ЭФ и НФ), показаниями служили ПМР и ВАРМС. На 1 прооперированного пациента с МФ приходилось 1,33 вмешательства, с ЭФ и НФ – по 2,2. Детям с МФ чаще всего проводились стентирование мочевыводящих путей, пластика прилоханочных сегментов; с НФ – эндопластика (80%), которая у половины прооперированных пациентов для устранения ПМР требовала 2-4 повторений. Пациентам с ЭФ выполнены эндопластика, нередко многократная, полостные антирефлюксные операции, а также уретеропластика, стентирование мочеточника, наложение временной пиелостомы, др.

У пациентов с МФ в 1,5 раза чаще встречался латентный вариант дебюта заболевания (58,1%), чем манифестация с яркой клиникой (41,9%, $p < 0,05$), при других фенотипах, наоборот, острое начало наблюдалось у 75,8-79,5%. Дети с разными фенотипами не отличались по видам возбудителей ХрПН, формированию очагов нефросклероза, хотя отмечена тенденция к их большей выраженности при НФ (9,1-13,6%). Анемия встречалась в 3-4 раза чаще у детей с ЭФ (25,8%, 78,8% и 20,5% при МФ, ЭФ и НФ, $p < 0,05$ для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Периодически возникающие подъемы АД отмечены у 16,1% пациентов с МФ, 6,1% с ЭФ и 4,5% с НФ ($p_{\text{МФ-НФ}} < 0,05$). Снижение концентрационной способности по пробе Зимницкого в период ремиссии ХрПН выявлено у каждого десятого ребенка с разными фенотипами (9,1-9,7%). Вышеуказанные данные свидетельствуют о более тяжелом течении ХрПН у пациентов с ДСТ, особенно с

ДСТ 3 степени.

Результаты биохимических исследований у детей с разными вариантами ДСТ обобщены в табл. 2. По нашим данным у детей с ДСТ имеется повышенный катаболизм как белковых волокон (коллаген), так и гликопротеинов межуточного вещества СТ. Об этом свидетельствуют высокие уровни ряда аминокислот в биологических жидкостях (пролина, оксипролина, гидроксипролина, аспарагиновой кислоты), входящих в состав коллагена, СТТ коллагена 1 типа, являющегося продуктом распада коллагена, ММП, ферментов, гидролизующих коллаген. С другой стороны, повышена экскреция с мочой ГАГ, составляющих основу углеводно-белковых соединений аморфного межуточного вещества. У детей с ДСТ наблюдается дисбаланс многих показателей с изменениями разной направленности и степени выраженности, отражая неоднородность группы.

Для пациентов с ДСТ характерны активные процессы ремоделирования костной ткани, одновременно её синтез и деструкция, интенсифицирован обмен веществ в СТ. Об этом свидетельствуют повышенные значения остазы, СТТ коллагена 1 типа, ММП-1 крови, ГАГ мочи. За счет высоких значений остазы у 31,7% детей с ДСТ повышена общая ЩФ, в то время как в группе сравнения это были единичные случаи (2,4%, $p < 0,05$). У пациентов с ДСТ уровень СТТ превышал таковой в группе сравнения в 1,5 раза в 10-17 лет и на 16-18% в 7-9 лет, отражая активную деструкцию коллагена, уровень ММП-1 был в 2,3 раза, ММП-9 – в 1,3 раза выше, чем в группе без ДСТ. У пациентов с ДСТ 3 ст по сравнению с 2 ст эти процессы более выражены: в 1,5 раза выше остеокальцин крови, в 1,7 раз ММП-1 и в 1,5 раза ГАГ мочи. Остеокальцин превышал норму у 19% пациентов с ДСТ, у остальных находился в референтных пределах, но со значительным разбросом значений.

Корреляционный анализ подтвердил прямую связь между уровнями остазы и остеокальцина ($\rho = 0,245$, $p < 0,05$), остеокальцина и высокими значениями соотношения костной и общей ЩФ ($\rho = 0,203$, $p < 0,05$), уровнем остазы и ростом пациентов ($\rho = 0,247$, $p < 0,05$), между степенью ГМС и уровнем СТТ ($\rho = 0,428$, $p < 0,01$), а также ММП-1 ($\rho = 0,514$, $p < 0,01$), что соответствует клиническим данным о повышенной гибкости представителей младших возрастных групп и детей с ЭФ.

Оксипролин (в моче) превышал норму у 69,5% детей с ДСТ и 7,7% без ДСТ ($p < 0,05$), пролин (в крови) – у 35,6% пациентов с ДСТ. Еще у 45,8% он находился в пределах 75-100% по отношению к верхней границе референтного коридора в сравнении с 11,1% в группе без ДСТ ($p < 0,05$). Повышенный уровень пролина был характерен для пациентов с высокими значениями СТТ ($\rho = 0,327$, $p < 0,01$) и выраженной ГМС ($\rho = 0,361$, $p < 0,01$), в основном это дети с ДСТ 3 ст и ЭФ. Уровень ГАГ в моче был выше у детей младших возрастных групп; при сравнении детей одинакового возраста – в группе с ДСТ.

Для пациентов с МФ в большей степени характерно повышение остазы (особенно у высоких детей), остеокальцина (он превышал норму у 55,6% детей с МФ и лишь у 5,3-14,3% с ЭФ и НФ, $p < 0,05$), ММП-9 (в 1,5 раза выше, чем при других фенотипах), свидетельствуя об активном обмене веществ в костной

ткани. При ЭФ отмечаются более высокие значения СТТ (на 15-20%), ММП-1 (в 2,5 раза больше), пролина, оксипролина, отражающие активную деградацию основного белка межуточного вещества СТ коллагена.

Выраженная ГМС сопровождалась высокими значениями СТТ, пролина крови и оксипролина мочи (более нормы у 53% с МФ и у 73,9-78,9% с НФ и ЭФ, $p<0,05$) что в большей степени типично для пациентов с ЭФ. Для детей с НФ по сравнению с другими фенотипами характерна повышенная экскреция ГАГ с мочой, развитие проявлений ДСТ у таких пациентов в значительной степени связано с протеогликанами межуточного вещества СТ.

Выявленные отличия между группами детей с разными диспластическими фенотипами могут свидетельствовать о доминировании у них разных путей деградации коллагена и разных ведущих патогенетических механизмах реализации ДСТ.

Гипомагниемия встречалась чаще у пациентов с ДСТ (36,7-48,3% исследований магния в плазме и общего магния эритроцитов), реже в группе сравнения (11,1-13,8%, $p<0,05$), чаще у детей с МФ (57,9%) и ЭФ (37,5%), чем с НФ (23,1%, $p<0,05$). Содержание магния в одном эритроците менее 1,2 ммоль/л наблюдалось у 53,3% с ДСТ и 24,1% без ДСТ, причем у 31,1% пациентов с ДСТ содержание магния в эритроците было очень низким (менее 1 ммоль/л). Установлена прямая корреляционная связь ($\rho=0,185$, $p<0,05$) между уровнем магния в эритроцитах и наличием анемии у пациентов с ДСТ (чаще при ЭФ), между гипомагниемией и высоким уровнем СТТ ($\rho=0,241$, $p<0,05$), что подтверждает влияние дефицита магния на повышенные процессы деградации коллагена. Гипомагниемия способствует замедлению синтеза структурных молекул СТ и старению фибробластов.

Для выявления особенностей внутриклеточного энергообмена у 77 детей 12-17 лет (59 чел с ДСТ, 18 без ДСТ, 47 чел с ХГД и 30 чел с ХрПН) определено содержание в крови общего карнитина и его фракций. У детей с ДСТ выявлены признаки латентного энергетического дефицита, что проявляется в исходно более низком уровне по сравнению с пациентами без ДСТ как общего карнитина, так и его подвидов. Общий карнитин менее нормы обнаружен у 55,9% с ДСТ, в пределах нормы на невысоких цифрах до 50 мкмоль/л – у 25,4% пациентов с ДСТ и 66,7% детей без ДСТ ($p<0,05$). Свободный карнитин у 28,8% детей с ДСТ имел значения менее 25 мкмоль/л, в т.ч. ниже нормы у 6,8%, в то время как в группе сравнения у всех детей находился в пределах 25-45 мкмоль/л. Помимо более низкого уровня связанного карнитина в основной группе выявлен дисбаланс в содержании его отдельных видов – снижены ацилкарнитины С2, С3, С4, С16 и С18. Непосредственная физиологическая роль каждого из ацилкарнитинов в энергетическом обмене клетки требует дальнейшего изучения.

У 72,4% детей с МФ общий карнитин был близок к нижней границе нормы, но у них отмечено выраженное нарушение соотношения фракций свободного и связанного карнитинов, о чём свидетельствуют низкий карнитиновый коэффициент (0,25, у 41,2% менее нормы 0,2), повышение свободной фракции (в 35,3% случаев выше нормы).

Таблица 2 – Показатели крови и других биологических жидкостей у обследованных детей

Показатели крови и других жидкостей	n	норма, единицы	ДСТ-в-целом	без-ДСТ	ДСТ-3-ст	ДСТ-2-ст	МФ	ЭФ	НФ
общая-ЩФ	180	100-645 Ед/л	478,2	460,7	454,5*	523,7	568,9#	395,4*	547,6
остаза	180	2,7-14,3 мкг/л	15,89*	11,12	14,86	16,15	18,1*#	14,75	15,1
отношение- костная-общая-ЩФ	180	до-12%	12,8*	10,5	13,1	12,4	14,5*	13,2*	10,6
остеокальцин	48	6,5-42,3 нг/мл	28,19	22,71	35,28*	23,36	41,35*	34,42*	23,67
СТТ	85	%	380*	321	396,8	368,3	379,3#	434,6*	361,6
ММП-1	85	пг/мл	23,493*	10,051	30,973*	18,493	15,016#	37,059*	14,614
ММП-9	85	169-705 нг/мл	389,21*	305,34	375,69	402,52	465,79*#	318,55	329,33
ГАГ-(моча)	143	мг/л	29,134*^	24,112	27,225*	23,936	26,466	24,759	24,918
ГАГ-(моча)	143	мг/ммоль	2,554*	1,803	3,105*	1,972	1,981#	1,494*	2,351
магний-плазмы	38	0,85-1,2 ммоль/л	0,79*	1,14	0,68	0,85	0,74	0,71	0,83
магний-(слюна)	35	0,4-0,9 ммоль/л	0,143*	0,27	0,105	0,147	0,107	0,122	0,150
общий-магний-эритроцитов	119	ммоль/л	6,72*	7,52	6,21*	7,06	6,15*	6,27*	6,86
магний-в-эритроцитах	119	1,65 (1,2)-2,65 ммоль/л	1,385*	1,62	1,302*	1,464	1,36	1,32*	1,47
пролин	77	108-228 мкмоль/л	222,4*	152,5	276,2*	205,7	235,1#	294,3*	196,3
оксипролин	38	до-23,6 мкмоль/л	24,7*	20,1	28,2*	21,2	21,5#	30,9*	23,1
оксипролин-(моча)	53	до-274 мкг/сут	281,8*	245,1	289,8	276,9	281,5#	298,5*	279,7
гидроксипролин-(моча)	38	мкмоль/л	254,6*	176,3	261,4	239,5	223,7#	271,7	251,2
карнитин-общий	77	41-149 мкмоль/л	40,918*	51,046	41,043	40,804	50,164*#	34,455*	41,598
карнитин-свободный	77	19-45 мкмоль/л	31,235*	37,315	31,229	31,240	40,124*#	25,463	31,264
карнитин-связанный	77	6-15 мкмоль/л	9,683*	13,767	9,814	9,564	10,041#	8,992*	10,334
отношение-связанный-свободный-карнитин	77	более-0,2	0,310*	0,369	0,314	0,306	0,250*#	0,353	0,331
апилкарнитин-C2	77	мкмоль/л	5,355*	9,141	5,623	5,270	5,487	5,133*	5,825

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 степени и 2 степени, с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # – $p < 0,05$ при сравнении детей с МФ и ЭФ; ^ – приведены данные для возрастной группы 7-10 лет

Для пациентов с ЭФ характерны самые низкие значения общего и свободного карнитина. Общий карнитин (менее нормы у 94,7%) снижен, в первую очередь, за счет низкого уровня свободного карнитина (менее 25 мкмоль/л у 68,4%, менее нормы у 21,1%). Значения связанного карнитина у них также были наименьшими среди всех групп, в т.ч. за счет относительно низких уровней отдельных фракций ацилкарнитинов (C2, C3, C16). Общий карнитин у пациентов с НФ в половине случаев был немного меньше нормы, у остальных – на её нижней границе при сохранении правильного соотношения фракций карнитина и видов ацилкарнитинов.

Сопоставление с клиническими данными установило корреляционную взаимосвязь между высокими значениями свободного карнитина и кислым ГЭР ($p=0,339$, $p<0,01$), что в большей степени характерно для пациентов с МФ. У детей с высоким уровнем свободного карнитина кислый ГЭР встречался в 2,5 раза чаще, чем у пациентов с его невысокими значениями. У пациентов с низким общим карнитином запоры встречались в 4 раза чаще (69,7%), чем у детей с его нормальными значениями (15,9%, $p<0,05$). В основном это были пациенты с ЭФ. Все это подчеркивает взаимосвязь нарушений моторной функции ПТ и цитоэнергетического обмена, диктует необходимость оценки карнитина и его фракций у пациентов с соответствующей клинической симптоматикой.

Разнонаправленные тенденции изменений карнитина и его соединений у разных подгрупп детей с ДСТ свидетельствуют о неоднородности этой когорты пациентов и, видимо, о различных патогенетических механизмах формирования нарушений у детей с разными фенотипами.

С учетом наличия латентного энергетического дефицита детям с ДСТ патогенетически обосновано назначение препаратов L-карнитина. Его получили 77 подростков 12-17 лет в период ремиссии по соматическому заболеванию (препарат Элькар®, 30% раствор для приема внутрь в дозе 30 мг/кг, курс сут 30 дней).

После лечения тест 6-минутной ходьбы продемонстрировал улучшение переносимости физической нагрузки у 63,6% пациентов вне зависимости от наличия и вида ДСТ, но длина пройденной дистанции оказалась больше у детей без ДСТ (прирост 3,9% при ДСТ, 7,1% без ДСТ, $p<0,05$).

Общий карнитин нормализовался у всех пациентов, хотя у детей с ДСТ показатели цитоэнергетического статуса по-прежнему остались на более низком уровне. При ДСТ прирост произошел в большей степени за счёт свободного карнитина, чем связанного (26% и 18%), в группе без ДСТ – за счёт их равномерного увеличения. Если исходные уровни данных показателей у пациентов основной группы были ниже, то степень их увеличения после лечения выше – на 18-26% у детей с ДСТ по сравнению с 8-10% у детей без ДСТ, в большей степени у лиц с ЭФ (на 21-46%), меньше у детей с МФ (на 11-13%). Исходно более низкие показатели цитоэнергетического статуса обуславливают необходимость повторных и пролонгированных курсов L-карнитина у пациентов с ДСТ 3 ст, ЭФ.

42 ребенка с ДСТ и гипомagneмией получали магния оротата дегидрат

(Магнерот®, 23 чел) и магния лактата дегидрат (МагнийВ6®, 19 чел) в возрастной дозировке 4 недели. Общий магний эритроцитов у 19,4% увеличился на 4-7 ммоль/л, у 61,3% – на 1-3 ммоль/л, но лишь у 35,5% его значения достигли уровня более 8 ммоль/л. При исходно более низких значениях магния у детей с МФ и ЭФ его конечные значения после терапии были также ниже по сравнению с НФ (7,56 ммоль/л, 8,15 ммоль/л и 9,6 ммоль/л при МФ, ЭФ и НФ, $p < 0,05$ для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). Следовательно, пациентам с МФ, ЭФ и ДСТ 3 ст следует контролировать уровень магния и при необходимости назначать пролонгированные и/или повторные курсы терапии. Различий по эффективности разных препаратов магния не отмечено.

ДЖВП является частым заболеванием у детей с патологией ПТ и ДСТ. Предложен способ электролечения разных вариантов ДЖВП с помощью универсального аппарата «Кивихол». Работа прибора в разных режимах оказывает расслабляющее или тонизирующее действие на мускулатуру желчевыводящих путей. Проведено лечение 56 подростков с разными формами ДЖВП (по 28 чел). Купирование болевого синдрома отметили 62,5% пациентов, его уменьшение – 21,4%. УЗИ-холецистография подтвердила эффективность воздействия у 92,9% при гипокинетическом и 85,7% при гиперкинетическом типе ДЖВП.

По результатам данного исследования предложены программы ведения и наблюдения пациентов с заболеваниями ПТ, МВС и ДСТ. Алгоритмы учитывают системность вовлечения СТ, риск рецидивирования, стадийность течения заболеваний. Реализован дифференцированный подход к пациенту с учетом степени выраженности ДСТ и вида диспластического фенотипа.

Проведено моделирование расчёта вероятности развития у детей неблагоприятных вариантов поражения ПТ, МВС в зависимости от наличия маркеров ДСТ. В качестве тяжелых форм рассматривались рецидивирующие и множественные ЭЯП, ПМР 3-4 степени и/или комбинации аномалий развития МВС, частые обострения ХрПН с выраженным нефросклерозом, требующие многократных операций, т.п. В качестве примера приводим схему, демонстрирующую риск развития ЭЯП у детей с патологией ПТ в зависимости от наличия признаков ДСТ (рис. 2), логит (1) и уравнение регрессии (2) для этой группы пациентов.

$$\text{logit} = 7,099 + 1,635 \times x_1 + \dots + 0,923 \times x_{11} \quad (1)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (2)$$

Риск возникновения ЭЯП у детей с патологией ПТ повышается в 5,1 раз при наличии ДСТ, в 2,5 раза при 7 и более стигмах дисэмбриогенеза, в 5,5-7,2 раза при патологических ГЭР и ДГР, в 4,3 раза при обнаружении полипов в желудке и пищеводе, в 1,7-3,1 раза при патологии костной системы. Все фенотипы статистически значимо чаще ассоциированы с развитием тяжёлого поражения ПТ по сравнению с детьми без ДСТ: МФ ($p = 0,362$, $p < 0,005$), ЭФ ($p = 0,319$, $p < 0,008$), НФ ($p = 0,387$, $p < 0,001$).

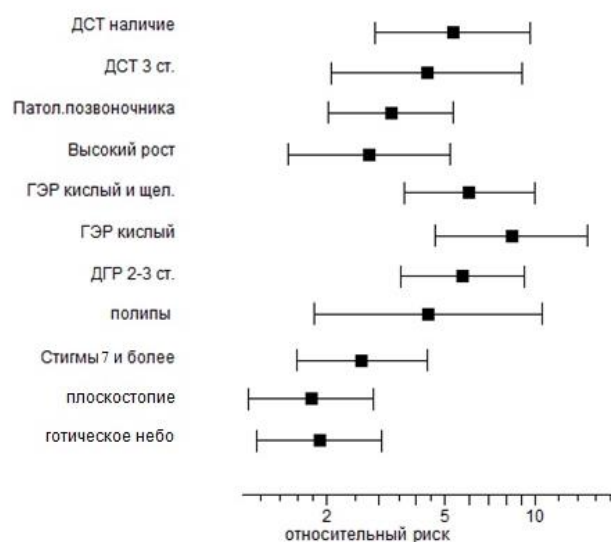


Рисунок 2 – Относительный риск развития эрозивно-язвенных поражений у детей с патологией ПТ в зависимости от наличия отдельных признаков ДСТ

Риск тяжелых вариантов ХрПН у детей повышается при наличии ДСТ (в 1,8 раз), ДСТ 3 ст (в 2,6 раз), грыж (в 7,7 раз), кисты (в 4,4 раза), плоскостопия 2-3 ст (в 3,8 раз), пр. У детей с разными фенотипами выделены свои прогностические маркеры, например, для ЭФ это *spina bifida* (риск увеличивается в 3,2 раза), при её локализации в пояснично-крестцовом отделе риск возрастает в 6,7 раз. У детей с НФ риск возрастает в 2,8 раз при наличии более 8 маркеров ДСТ, что еще раз подчеркивает, что системное вовлечение СТ протекает у пациентов более тяжело.

При повышении прогностического риска в 2-3 раза рекомендуется чаще на 1 раз, чем это предполагается по стандартной схеме наблюдения, проводить осмотры детей, назначать углубленное обследование при небольшом наборе жалоб. При повышении риска в 4 и более раз следует проводить осмотры на 1-2 раза чаще в течение года, рассмотреть вопрос о назначении пациенту пролонгированных курсов терапии, физиотерапевтического, противорецидивного и санаторно-курортного лечения.

Формирование проявлений несостоятельности СТ происходит у разных пациентов разными путями. Прослежена динамика их развития у одних и тех же детей в 3, 6 и 14 лет. У большинства детей из группы сравнения в 3 года имелись единичные маркеры ДСТ (до 4), в подростковом возрасте у 55,4% диагностированы повышенная внешняя, у 33,8% – повышенная висцеральная стигматизация. В группе с ДСТ в 3 года у 10,2% уже можно было диагностировать ДСТ, у 82% имелась повышенная стигматизация в той или иной форме. В дальнейшем наблюдалась трансформация указанных состояний в полноценные проявления ДСТ 2 или 3 степени (рис. 3).

Формирование МФ чаще всего происходит через этап повышенной висцеральной стигматизации. Для них характерны комплекс МАРС, килевидное или воронкообразное изменение грудины, миопия, спланхноптозы, относительно позднее появление ЭЯП ПТ.

Формирование ЭФ происходит чаще всего через стадию повышенной внешней стигматизации. У них рано появляются эктодермальные признаки, в 3-5

лет плоскостопие, функциональные запоры, носовые кровотечения; в 7-11 лет типично быстрое формирование ВДГ, сколиоза, эпизоды анемии. Раньше, чем при других фенотипах возникают ЭЯП ПТ.

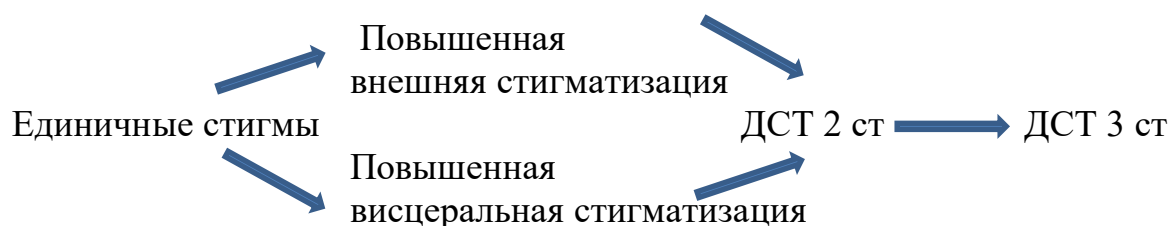


Рисунок 3 – Трансформация проявлений ДСТ у детей в процессе онтогенеза

При НФ многие симптомы формируются позднее: сколиотическая осанка и плоскостопие в 6-8 лет, миопия, ПМК 1 ст и сколиоз 1 ст – в школьном возрасте. В 12-15 лет возможны ЭЯП ПТ, образование полипов, патологический ДГР, ГЭР. Формирование НФ происходит через этапы повышенной внешней или висцеральной стигматизации. Среди обследованных детей в 2 случаях наблюдалась трансформация НФ в ЭФ, видимо, также возможен переход НФ в МФ. Динамика формирования диспластических фенотипов у детей представлена на рис. 4.

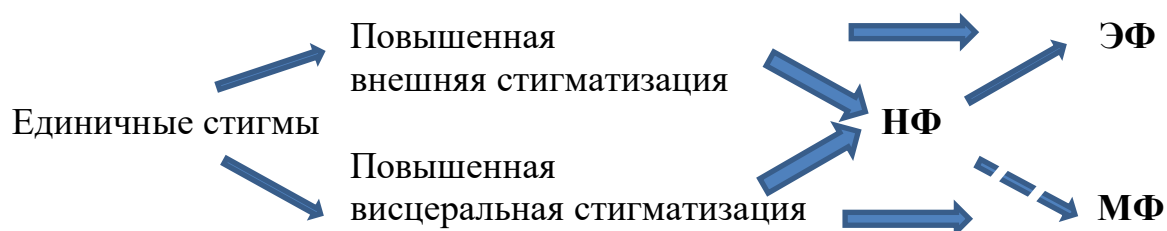


Рисунок 4 – Динамика формирования диспластических фенотипов у детей в процессе онтогенеза

Таким образом, для детей с ДСТ типично прогрессивное развитие симптомокомплексов во времени. В онтогенезе наблюдается континуум переходных состояний от наличия единичных маркеров через варианты с повышенной внешней или висцеральной стигматизацией к развитию полисистемных проявлений ДСТ разной степени выраженности. Формирование диспластических фенотипов происходит через стадию повышенной висцеральной стигматизации у детей с МФ и НФ, повышенной внешней стигматизации – у пациентов с ЭФ и НФ.

Соединительнотканная дисплазия должна рассматриваться в пространстве системогенеза, с позиций онтогенетических и тканевых отношений, которые реализуются в диспластикозависимых нарушениях функций органов и систем. Использование комплексного подхода у детей с патологией ПТ и МВС, учитывающего выраженность ДСТ, вид диспластического фенотипа и прогностический риск позволяет выбрать правильную тактику ведения и наблюдения за пациентом, наметить пути по дальнейшему развитию подходов в лечении данной патологии в детском возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. ДСТ оказывает модифицирующее влияние на течение патологии ПТ и МВС, оно отличается у детей с разными диспластическими фенотипами, зависит от выраженности несостоятельности СТ.
2. Для детей с патологией пищеварительного тракта и ДСТ типичен эндоскопически положительный вариант ГЭРБ, деформация желчного пузыря, слоистое строение его стенки, запоры, рецидивирующий и распространенный эрозивно-язвенный процесс, сопровождающийся повышенной деградацией коллагена, высоким содержанием СТТ и пролина в крови. Данные изменения более выражены у пациентов с ДСТ 3 степени. Для детей с МФ характерны кислый ГЭР, эрозивный эзофагит, деформация желчного пузыря, с ЭФ – раннее возникновение эрозивно-язвенных поражений ПТ, эрозивный гастродуоденит, перегибы и деформация желчного пузыря, функциональные запоры, спаечная болезнь; с НФ – щелочной и кислый ГЭР, ДГР, эрозии, полипы в верхних отделах ПТ, сочетанное поражение его разных отделов.
3. ДСТ способствует формированию обструктивных нарушений в МВС. Врожденные аномалии её развития выявлены у 66,7% пациентов с ХрПН и ДСТ и у 11,8% в группе без ДСТ, чаще при ДСТ 3 степени (97,6%), чем 2-ой (47,8%). Пиелонефрит в 2/3 случаев представлен обструктивной формой при ЭФ, НФ и чаще при МФ (90,3%). Для пациентов с МФ в большей степени характерны стриктуры мочевыводящих путей, нефроптоз, гидронефроз, латентный дебют заболевания; для детей с ЭФ – гипоплазия, повышенная подвижность и ротация почек, удвоение чашечно-лоханочной системы, анемия. Для НФ типичны рецидивирующий ПМР, в т.ч. высоких степеней, энурез, пиелозктазия. У детей с ДСТ спектр возбудителей ХрПН в 1,5 раза шире, рецидивы в 1,5-2,1 раз чаще, чем у пациентов без ДСТ, типично манифестное начало в раннем возрасте. При ДСТ 3 степени ПМР более выражен, достигая 3-4 степени, двухсторонний, очаги нефросклероза обширнее. При ДСТ высока потребность в оперативном лечении (26,9%), нередко многократном (при ЭФ и НФ).
4. Выявленные особенности обмена у детей с ДСТ свидетельствуют об активизации процессов распада белкового и небелкового компонентов матрикса СТ (повышенные уровни ММП-1, ГАГ, СТТ, пролина, соотношение костная/печеночная фракция ЩФ более 12%).
5. У детей с МФ в 1,5 раза выше уровень ММП-9, у детей с ЭФ – в 2 раза выше уровень ММП-1 по сравнению с другими фенотипами, что косвенно свидетельствует о разных путях деградации коллагена при ДСТ. У детей с МФ высокая активность остеобластов обеспечивает активное формирование костной ткани, это подтверждается высокими значениями остазы, остеокальцина, ММП-9. При ЭФ отмечается повышенный распад белкового компонента межучного вещества СТ, отражающийся в высоких значениях СТТ, ММП-1. У пациентов с НФ обменные нарушения в большей степени связаны с состоянием протеогликанов и аморфного межучного вещества СТ, что проявляется высокой экскрецией ГАГ с мочой.

6. Выраженная ГМС сопряжена с процессами деградации коллагена, сопровождается повышенными значениями СТТ, ММП-1 и оксипролина с синхронно более высокими уровнями у детей младших возрастных групп. ГМС у детей г. Тверь встречается у 71,4% дошкольников 3-6 лет и у 31,1% школьников, уменьшаясь прямо пропорционально возрасту.

7. Гипомагниемия встречается у 44,7% детей с ДСТ 3 степени, 30,8% детей с ДСТ 2 степени и у 13,8% детей без ДСТ, находясь в прямой корреляции с высоким уровнем СТТ, что подчеркивает влияние гипомагниемии на поддержание процессов деградации коллагена. Наиболее низкие значения магния характерны для пациентов с МФ и ЭФ, это вызывает необходимость назначения им пролонгированных и повторных курсов препаратов магния.

8. У детей с ДСТ имеет место латентный энергодефицит с разными вариантами нарушений у представителей разных диспластических фенотипов. При МФ общий карнитин близок к нижней границе нормы, имеется дисбаланс в соотношении его фракций в пользу относительного увеличения свободного и снижения связанного карнитина в составе общего преимущественно за счет ацилкарнитинов С2, С3, С4, С16, С18. У 94,7% пациентов с ЭФ значения общего карнитина ниже нормы за счет обеих фракций, в большей степени за счет низкого уровня свободного карнитина. У детей с НФ общий карнитин находится на нижней границе нормы (34,8%) или немного снижен (52,2%) при сохранении правильного соотношения фракций. Включение в комплекс терапевтических мер препаратов L-карнитина повышает эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с заболеваниями ПТ, МВС и ДСТ.

9. Разработанный оригинальный метод диагностики ДСТ у детей включает определение 40 фенотипических и висцеральных признаков, обеспечивая комплексный подход, позволяет оптимизировать и унифицировать диагностические принципы оценки проявлений несостоятельности СТ.

10. Прогностический риск возникновения эрозивно-язвенных поражений у детей с ХГД при наличии кислого ГЭР и/или ДГР повышается в 3,7-5,6 раз у детей с МФ, ЭФ и в 6,1-7,6 раз при НФ; при наличии комплекса МАРС – в 2,9-2,6 раз при ЭФ и НФ; в 4,7 раза при деформации грудной клетки и в 1,7 раза при высоком росте у пациентов с ЭФ. Риск возникновения тяжелых вариантов ХрПН повышается в 1,8 раз у детей с ДСТ и в 2,6 раза при ДСТ 3 степени, в 4,9 раз при наличии эктодермальных признаков, в том числе в 7,7 раз при наличии грыж.

11. В онтогенезе типично прогрессивное развитие проявлений несостоятельности СТ: континуум переходных состояний от наличия единичных маркеров через этапы повышенной висцеральной (для МФ и НФ) или внешней стигматизации (для ЭФ и НФ) к развитию полисистемных проявлений ДСТ и формированию диспластических фенотипов.

12. Предложенные диагностический алгоритм, модель расчета прогностического риска развития тяжелых вариантов соматической патологии, схемы диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий пациентов с патологией ПТ, МВС и ДСТ составляют комплексную программу, позволяющую персонифицировать ведение пациентов, повысить эффективность

профилактических и реабилитационных мероприятий.

Практические рекомендации

1. Педиатрам рекомендуется использовать новый авторский метод диагностики ДСТ у детей.
2. Гастроэнтерологам предлагается оценивать степень ДГР по данным суточной рН-метрии в 1 балл, если рефлюкс на графике занимает менее 1/4 ночного периода; в 2 балла – при варианте от 1/4 до 1/2; в 3 балла – в случае длительности ДГР более 1/2 ночного периода времени.
3. Педиатрам рекомендуется учитывать диспластический фенотип, факторы, повышающие прогностический риск развития более тяжелых вариантов патологии ПТ и МВС, для прогнозирования течения соматической патологии, а также ориентироваться на схему диспластической трансформации для своевременной диагностики ДСТ у детей, корректного обследования и ведения пациентов. Предлагаются информационные материалы для пациентов и врачей, помогающие ориентироваться в проблеме ДСТ.
4. Врачам-физиотерапевтам предлагается использовать аппарат «Кивихол» при гипертонической форме ДЖВП у детей в 1 режиме, при гипотонической форме – во 2 режиме. Курс 10-15 дней.
5. Педиатрам, специалистам другого профиля рекомендуется оценивать у пациентов с патологией ПТ и МВС на фоне ДСТ общий магний эритроцитов, карнитин и фракции. При снижении биохимических показателей – назначать препараты магния (МагнийВ6®, Магнерот®, др.), L-карнитина (Элькар®, др) на 4 недели в возрастной дозировке в качестве монотерапии в период ремиссии по основному заболеванию не ранее чем через 2-3 недели после окончания основного курса лечения соматической патологии. При лабораторном подтверждении выраженного снижения биохимических показателей – курсы пролонгированные до 6 недель и повторные до 2-3 раз в течение года. При отсутствии лабораторных данных исходить из следующего алгоритма: препарат магния назначается в возрастной дозе 1 курс в год длительностью 4 недели пациентам с ДСТ 2 степени и НФ; 2-3 курса в год длительностью 4-6 недель – пациентам с ДСТ 3 степени, МФ и ЭФ. Препарат L-карнитина 1 курс в год длительностью 4 недели показан пациентам с ДСТ 2 степени, МФ и НФ; 2 курса в год длительностью 6 недель – пациентам с ДСТ 3 степени и ЭФ.
6. Педиатрам, детским гастроэнтерологам и нефрологам при наблюдении и ведении пациентов рекомендуется использовать «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с ХГД и ДСТ» (И.И. Иванова, 2022), «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с пиелонефритом и ДСТ» (И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль, 2022).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК МЗ РФ

1. Иванова, И.И. Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т.51, №3. – С. 25-29 **(ВАК)**.
2. Гнусаев, С.Ф. Проявления соединительнотканной дисплазии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2006. – №6. – С. 33-36 **(ВАК)**.
3. Иванова, И.И. Особенности функционирования вегетативной нервной системы у детей с кислыми и щелочными гастроэзофагеальными рефлюксами / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – №2. – С. 17-23 **(ВАК)**.
4. Иванова, И.И. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль // Российский педиатрический журнал. – 2012. – №4. – С. 32-35 **(ВАК)**.
5. Иванова, И.И. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т.11, №5. – С.50-55 **(ВАК)**.
6. Иванова, И.И. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.57, №4. – С. 103-111 **(ВАК)**.
7. Иванова, И.И. Распространенность гипермобильности суставов в детской популяции Твери / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, И.И. Макарова, Н.А. Герасимов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т.5, №4. – С.94-101 **(ВАК)**.
8. Апенченко, Ю.С. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Ю.С. Апенченко, С.Ф. Гнусаев, О.К. Устинова, И.И. Иванова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т.92, №4. – С.42-45 **(ВАК)**.
9. Апенченко, Ю.С. Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.С. Апенченко, Н.В. Басалаева, Л.В. Капустина, И.И. Иванова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т.19, №3. – С. 17-19 **(ВАК)**.
10. Иванова И.И. Сравнение методов диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т.19, №3. – С. 20-23 **(ВАК)**.
11. Иванова, И.И. Сравнительный анализ распространенности гипермобильности суставов в детской популяции Твери и других регионов / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, И.И. Макарова, А.А. Иванова // Вопросы современной

педиатрии. – 2014. – Т.13, №4. – С.102-109 **(ВАК)**.

12. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. Российские рекомендации, часть 1. Среди авторов И.И. Иванова // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, №1. – С.5-35 **(ВАК, Scopus)**.

13. Иванова, И.И. Последовательность возникновения эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.С. Косарева – Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, №2 (2). – С. 276-279 **(Scopus)**.

14. Иванова, И.И. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / И.И. Иванова, И.И. Макарова, С.Ф. Гнусаев [и др.] // Экология человека. – 2016. – №3. – С.25-29 **(Scopus)**.

15. Иванова, И.И. Заболевания пищеварительного тракта у детей с различными диспластическими фенотипами / И.И. Иванова, С.С. Косарева, А.А. Иванова // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, №1. – С.55-56 **(ВАК, Scopus)**.

16. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Часть 2. Среди авторов И.И. Иванова // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, №3. – С. 47-70 **(ВАК, Scopus)**.

17. Иванова, И.И. Способ лечения дискинезий желчевыводящих путей по гиперкинетическому и гипокинетическому типам физиотерапевтическим методом и устройство для воздействия на желчный пузырь и желчевыводящие пути / И.И. Иванова, К.А. Азатян, А.Б. Залётов // Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности 2018 г. №4. Заявка на изобретение № 2016131827 **(ВАК)**.

18. Иванова, И.И. Способ лечения дискинезий желчевыводящих путей по гиперкинетическому и гипокинетическому типам физиотерапевтическим методом и устройство для воздействия на желчный пузырь и желчевыводящие пути / И.И. Иванова, К.А. Азатян, А.Б. Залётов // Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности 2018 г. №19. Патент на изобретение № 2659146 **(ВАК)**.

19. Иванова, И.И. Опыт применения препарата L-карнитина у детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, В.С. Сухоруков // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, №6. – С. 72-78 **(Scopus)**.

20. Иванова, И.И. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей и подростков с различными диспластическими фенотипами / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 25-30 **(ВАК, Scopus)**.

21. Иванова, И.И. Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, А.А. Ильина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №2. – С. 27-33 **(ВАК, Scopus)**.

22. Гнусаев, С.Ф. Клинические аспекты соединительнотканной дисплазии

сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, №1. – С. 64-69 (**Scopus**).

23. Иванова, И.И. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастроуденитом / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, В.С. Сухоруков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, №5. – С. 84-90 (**ВАК, Scopus**).

24. Иванова, И.И. Хронический пиелонефрит и диспластические фенотипы / И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, №5. – С. 84-88 (**ВАК, Scopus**).

25. Иванова, И.И. Клинико-функциональные особенности хронического пиелонефрита у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль // Педиатр (С.-Петербург). – 2022. – Т. 13, №4. – С.53-63 (**ВАК**).

26. Иванова, И.И. Структурно-функциональные особенности эритроидного роста у пациентов с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, И.И. Макарова, Ш.М. Ибрагимова, К.Д. Саидалиева, Ф.С. Султонова // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, №6. – С.136-143 (**ВАК**).

Публикации в других изданиях

1. Апенченко, Ю.С. Суточная рН-метрия в диагностике кислотозависимых состояний у детей / Ю.С. Апенченко, О.К. Устинова, И.И. Иванова и др. // «Научные основы формирования здоровья детей и подростков»: сборник научных трудов. – Тверь: «Герс», 2006. – С. 129-132.

2. Иванова, И.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: диагностика и лечение / И.И. Иванова, Ю.С. Апенченко // «Человек, питание, здоровье»: материалы международной научной конференции. – Тверь: «Триада», 2006. – С. 29-37.

3. Апенченко, Ю.С. Результаты 24-часовой рН-метрии и эндоскопии у детей с хроническими гастроуденитами и недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова, О.К. Устинова, Е.С. Миронова // «Человек, питание, здоровье»: материалы международной научной конференции. – Тверь: «Триада», 2006. – С. 208-209.

4. Иванова, И.И. Новые возможности выявления дуоденогастрального рефлюкса по данным суточной рН-метрии / И.И. Иванова, Ю.С. Апенченко // «Научные основы формирования здоровья детского и взрослого населения»: материалы научной сессии, посвященной 70-летию ТГМА. – Тверь, 2006. – С. 175-179.

5. Иванова, И.И. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / И.И. Иванова, Ю.С. Апенченко // Верхневолжский медицинский журнал. – 2007. – Т.5, №1-2. – С.13-16.

6. Гнусаев, С.Ф. Клиническое значение суточной рН-метрии для диагностики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей и подростков / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Ю.С. Апенченко // Функциональная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 67-74.

7. Апенченко, Ю.С. Показатели суточной интрагастральной рН-метрии у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны / Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова, О.О. Михайлова // сборник материалов VIII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2009. – С. 39-40.
8. Иванова И.И. Медико-экологические аспекты формирования заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей / «Медико-социальные аспекты профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни»: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2010. – С. 99-102.
9. Капустина, Л.В. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / Л.В. Капустина, С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова // «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»: российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; СПб: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – Вып. 2. – С.189-195.
10. Коваль, Н.Ю. Взаимосвязь дисплазии соединительной ткани и заболеваний почек у детей / Н.Ю. Коваль, И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»: Российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; СПб: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – Вып. 2. – С. 347-352.
11. Апенченко, Ю.С. Характер течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сочетанной с дисплазией соединительной ткани, у детей и подростков / Ю.С. Апенченко, С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Л.В. Капустина // «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»: Российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; СПб: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – Вып. 2. – С. 175-178.
12. Коваль, Н.Ю. Клинико-анамнестические особенности хронического вторичного пиелонефрита у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / Н.Ю. Коваль, С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова // Медицинский вестник юга России. Приложение: материалы X Российского Конгресса по детской нефрологии. – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 35.
13. Иванова, И.И. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль // «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2012»: материалы VI Российского форума. – СПб., 2012. – С. 72-73.
14. Иванова, И.И. Хронический вторичный пиелонефрит и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль // «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»: материалы V Российского форума с международным участием, 16-17 сентября 2013 г. – СПб, 2013. – С. 69-76.
15. Иванова, И.И. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф.

- Гнусаев, Н.Ю. Коваль // «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»: российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; СПб., 2013. – Вып. 3. – С. 298-302.
16. Капустина, Л.В. Физическое развитие детей с хронической патологией верхних отделов пищеварительного тракта на фоне дисплазии соединительной ткани / Л.В. Капустина, Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова // «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»: Российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; СПб., 2013. – Вып. 3. – С. 164-168.
17. Иванова, И.И. Распространенность синдрома гипермобильности суставов у школьников / И.И. Иванова, Н.А. Герасимов, И.А. Солдатова // «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2013»: материалы VII Российского Форума с международным участием. – СПб, 2013. – С. 74-75.
18. Иванова, И.И. Роль гликозаминогликанов в диагностике дисплазии соединительной ткани у детей дошкольного возраста / И.И. Иванова, И.И. Макарова, Н.Ю. Коваль, Е.С. Калина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, №5. – С.202-203.
19. Коваль, Н.Ю. Ранний анамнез детей с хроническим пиелонефритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Н.Ю. Коваль, И.И. Иванова, А.А. Иванова // «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»: материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ. – Минск, 2014. – С. 64.
20. Иванова, И.И. Особенности физического развития детей с гипермобильностью суставов / И.И. Иванова, А.А. Иванова // «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»: материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ. – Минск, 2014. – С. 56-57.
21. Иванова, И.И. Диагностические критерии дисплазии соединительной ткани у детей с хроническим гастродуоденитом / И.И. Иванова, А.А. Иванова // «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»: материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ. – Минск, 2014. – С. 56.
22. Азатян, К.А. Физиотерапия при дискинезии желчевыводящих путей / К.А. Азатян, И.И. Иванова // «Молодёжь и медицинская наука»: материалы II межвузовской научно-практической конференции молодых ученых. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2014. – С. 7-10.
23. Иванова, И.И. Физическое развитие детей с гипермобильностью суставов / И.И. Иванова, Ю.В. Звездинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии (приложение): материалы XIII Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – 2014. – Т.59, №5. – С.199-200.
24. Азатян, К.А. Современные подходы к физиотерапевтическому лечению дискинезии желчевыводящих путей / К.А. Азатян, И.И. Иванова // «Молодежь, наука, медицина»: материалы 60-й межвузовской научной конференции студентов – Тверь: РИЦ ТГМА, 2014. – С. 14.
25. Коваль, Н.Ю. Ранний анамнез детей с хроническим пиелонефритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Н.Ю. Коваль, И.И. Иванова, А.А. Иванова //

Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение 2 (46): материалы XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении». – СПб, 2014. – С.111.

26. Иванова, И.И. Закономерности физического развития детей с различной степенью гипермобильности суставов с учетом гендерных различий / И.И. Иванова, А.А. Иванова // «Апрельские чтения»: сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции «Малые Апрельские чтения–2014». – Архангельск: Изд-во Северного ГМУ, 2014. – С. 46-48.

27. Апенченко, Ю.С. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Ю.С. Апенченко, Л.В. Капустина, И.И. Иванова, Н.В. Басалаева // «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»: материалы XXI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 18-20 марта 2014 г. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М», 2014. – С. 60-61.

28. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций / Среди авторов Иванова И.И. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Приложение 1. – 2014. – Т. 93, №5. – 40 с.

29. Азатян, К.А. Физиотерапия дискинезии желчевыводящих путей у детей / К.А. Азатян, Д.В. Жук, И.И. Иванова, А.Б. Залётов // «Молодежь, наука, медицина»: материалы 61-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции. – Тверь: РИЦ ТГМУ, 2015. – С. 392.

30. Азатян, К.А. Электротерапия функциональных нарушений в детской гастроэнтерологии / К.А. Азатян, И.И. Иванова, А.Б. Залётов / «Молодежь, наука, медицина»: материалы 61-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции. – Тверь: РИЦ ТГМУ, 2015. – С. 6-9.

31. Гнусаев, С.Ф. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с малыми аномалиями сердца / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Л.К. Самошкина, В.В. Шкворова // Практика педиатра. – 2016, июнь. – С. 5-9.

32. Иванова, И.И. Особенности язвенной болезни у детей с дисплазией соединительной ткани / Иванова И.И., Косарева С.С. // «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург–2016»: материалы X Российского Форума, 10-11 мая 2016 г. – СПб, 2016. – С. 73-75.

33. Иванова, И.И. Последовательность возникновения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.С. Косарева, А.А. Иванова // «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека»: материалы Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых. – Иваново, 11-15 апреля 2016 г. – Иваново, 2016. – С. 220-222.

34. Иванова, А.А. Взаимосвязь эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей / А.А. Иванова, С.С. Косарева, И.И. Иванова // «Медико-

- биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека»: материалы Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых. – Иваново, 11-15 апреля 2016 г. – Иваново, 2016. – С. 219-220.
35. Иванова, А.А. Влияние диспластического фона на течение язвенной болезни у детей / А.А. Иванова, С.С. Косарева, И.И. Иванова // «Студенческая медицинская наука XXI века»: материалы XVI международной конференции студентов и молодых ученых и I Форума молодежных научных обществ. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 254-255.
36. Ильина, А.А. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / А.А. Ильина, Л.Н. Коричкина, И.И. Иванова // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Иваново, 27-28 ноября 2017 г. – Иваново, 2017. – С. 88-90.
37. Гнусаев, С.Ф. Значение эхокардиографии в оценке внутрисердечной гемодинамики диспластического сердца, возможности терапии / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль // «Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии»: материалы регион. уч-метод. и науч.-практ. конф., посвященной 60-летию кафедры детских болезней ТГМУ. – Тверь: РИЦ ТГМУ, 2017. – С. 67-71.
38. Иванова, И.И. Особенности кожных проявлений дисплазии соединительной ткани у детей с различными фенотипами / И.И. Иванова, А.А. Иванова // «Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии»: материалы регион. уч-метод. и науч.-практ. конф., посвященной 60-летию кафедры детских болезней ТГМУ. – Тверь: РИЦ ТГМУ, 2017. – С. 82-86.
39. Иванова, И.И. Изменения кожи у детей с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани / И.И. Иванова, А.А. Иванова // «Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии»: материалы регион. уч-метод. и науч.-практ. конф., посвященной 60-летию кафедры детских болезней ТГМУ. – Тверь: РИЦ ТГМУ, 2017. – С. 80-82.
40. Азатян, К.А. Инновационный метод физиотерапевтического воздействия на желчный пузырь портативным физиоаппаратом при дискинезии желчевыводящих путей / К.А. Азатян, И.И. Иванова, А.Б. Залётов // Синергия Наук. – 2018. – № 21. – С. 292-297.
41. Азатян, К.А. Разработка физиотерапевтического метода воздействия на желчный пузырь при дискинезии желчевыводящих путей портативным физиотерапевтическим устройством / К.А. Азатян, И.И. Иванова, А.Б. Залётов // «Научные исследования: ключевые проблемы III тысячелетия»: материалы XXIV Международной научно-практической конференции. – Москва, 1-2 апреля 2018. – М.: «Проблемы науки». – 2018. – С. 90-93.
42. Иванова, И.И. Сравнительный анализ микробного спектра возбудителей пиелонефрита у детей г. Твери и других регионов России / И.И. Иванова, А.Ю. Карцева // «Неделя науки – 2018»: материалы Международного молодёжного

форума, посвященного 80-летнему юбилею СГМУ. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2018. – С. 254-255.

43. Иванова, И.И. Значение эхокардиографии в оценке внутрисердечной гемодинамики диспластического сердца, возможности терапии / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль // «Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии»: материалы региональной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры детских болезней ТГМУ. – Тверь, 2018. – С. 67-71.

44. Иванова, И.И. Сравнительный анализ микробного спектра возбудителей острого и хронического пиелонефрита у детей г. Твери и других регионов России / И.И. Иванова, А.Ю. Карцева // «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний»: материалы XIII Российского Форума. – СПб, 19-20 апреля 2019 г. – СПб, 2019. – С. 15-18.

45. Иванова, И.И. С-терминальный телопептид коллагена у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль, А.А. Ильина / «Трудный диагноз в педиатрии»: сборник тезисов VII Московского городского съезда педиатров с межрегиональным и международным участием. – Москва, 6-8 октября 2021 г. – Москва, 2021. – С. 14.

46. Иванова, И.И. Новый показатель для оценки состояния костной ткани / И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль, А.А. Ильина / «Фундаментальные исследования в педиатрии»: материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – СПб, 29 октября 2021 г. – СПб, 2021. – Т. 4, №2. – С. 60.

47. Murga V. The effect of dysplasia connective tissue on the formation of comorbid pathology in young people / V. Murga, I. Ivanova, V. Panteleev, V. Belyaev, O. Zavyalova // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol.12, №6. e1. DOI 10.35630/2022/12/6.25.

Авторское свидетельство

Иванова И.И., Азатян К.А., Залётов А.Б. Патент на изобретение «Способ лечения дискинезий желчевыводящих путей по гиперкинетическому и гипокинетическому типам физиотерапевтическим методом и устройство для воздействия на желчный пузырь и желчевыводящие пути» № 2659146 от 28.06.2018.

Список сокращений

АРТр – аномально расположенные трабекулы
 ВДГ – воронкообразная деформация грудины
 ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав
 ГАГ – гликозаминогликаны
 ГМС – гипермобильность суставов
 ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
 ДИ ШОП – диспластические изменения шейного отдела позвоночника
 ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей
 ДСТ – дисплазия соединительной ткани
 ИНП – искривление носовой перегородки
 ЛВГ – легкое вдавление грудины
 МАРС – малая аномалия развития сердца
 МВС – мочевыделительная система
 ММП – матриксные металлопротеиназы
 МФ – марфаноподобный фенотип
 НФ – неклассифицированный фенотип
 ПМК – пролапс митрального клапана
 ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
 ППП – повышенная подвижность почек
 ПТ – пищеварительный тракт
 ПЭ – пиелозктазия
 ССТ – С-терминальный телопептид
 СТ – соединительная ткань
 ХГД – хронический гастродуоденит
 ХрПН – хронический пиелонефрит
 ЧЛС – чашечно-лоханочная система
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭКХ – эктопически крепящиеся хорды
 ЭФ – элерсоподобный фенотип
 ЭЯП – эрозивно-язвенные поражения
 ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Подписано в печать 22.05.2023 г.

Тираж 120 экз.

Авт. л. 2,0