

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТВЕРСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор С.Ф. Гнусаев

Тверь  
2022 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) и её роль в развитии патологии у детей. Обзор литературы.	15
1.1. Определение и диагностика ДСТ	15
1.2. Этиопатогенез ДСТ	18
1.3. Проявления ДСТ со стороны кожи и костной системы	21
1.4. ДСТ и сердечно-сосудистая система	23
1.5. ДСТ и пищеварительный тракт	24
1.6. ДСТ и мочевыделительная система	27
1.7. ДСТ и другие системы органов	30
1.8. Биохимические изменения, характерные для ДСТ	33
1.9. Ведение детей с ДСТ	38
Глава 2. Организация, объем и методы исследования	40
2.1. Дизайн исследования. Формирование групп исследования	40
2.2. Методы исследования и статистической обработки информации	45
Глава 3. Диагностика дисплазии соединительной ткани у детей	54
3.1. Оценка частоты встречаемости и степени выраженности гипермобильности суставов у детей г. Тверь	54
3.2. Анализ методов диагностики ДСТ у детей	60
3.3. Модификация диагностики ДСТ у детей	63
Глава 4. Клиническая характеристика детей с дисплазией соединительной ткани	67
4.1. Общая характеристика обследованных детей	67
4.2. Клиническая характеристика детей с учетом степени выраженности ДСТ	81
4.3. Клиническая характеристика обследованных детей с учетом диспластических фенотипов	90
Глава 5. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани	104
5.1. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ	104
5.2. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей с разными диспластическими фенотипами	117
Глава 6. Клинико-функциональные особенности заболеваний мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани	127

6.1. Клинико-функциональные особенности хронического пиелонефрита у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ	127
6.2. Клинико-функциональные особенности заболеваний мочевыделительной системы у детей с разными диспластическими фенотипами	142
Глава 7. Особенности обмена соединительной ткани у детей с дисплазией соединительной ткани	152
7.1. Показатели обмена соединительной ткани у детей с ДСТ	152
7.2. Содержание магния у детей с ДСТ	160
7.3. Особенности аминокислотного спектра у детей с ДСТ	165
Глава 8. Особенности внутриклеточного энергообмена у детей с дисплазией соединительной ткани	173
8.1. Особенности внутриклеточного энергообмена у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ	173
8.2. Особенности внутриклеточного энергообмена у детей с разными диспластическими фенотипами	180
Глава 9. Ведение детей с дисплазией соединительной ткани, заболеваниями пищеварительного тракта и мочевыделительной системы	187
9.1. Роль препаратов магния в лечении детей с ДСТ	187
9.2. Влияние энерготропной терапии на состояние внутриклеточного энергообмена у детей с ДСТ	189
9.3. Лечение детей с дискинезией желчевыводящих путей физиотерапевтическим методом	197
9.4. Программа ведения детей с заболеваниями пищеварительного тракта, мочевыделительной системы и ДСТ	202
Глава 10. Прогностическая оценка риска развития тяжелых вариантов патологии пищеварительного тракта и мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани и трансформация диспластических проявлений в онтогенезе	210
10.1. Прогностическая оценка риска развития эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта у детей с ДСТ	210
10.2. Прогностическая оценка риска развития тяжелого течения хронического пиелонефрита у детей с ДСТ	217
10.3. Динамика развития диспластических проявлений у детей в онтогенезе	221
Обсуждение результатов исследования и заключение	227
Выводы	258
Практические рекомендации	260

Список сокращений и условных обозначений	262
Список использованной литературы	264
Приложение А. Диагностические критерии ДСТ (по Т. Милковска-Димитровой, А. Каркашеву)	302
Приложение Б. Балльная оценка значимости отдельных фенотипических признаков в оценке степени тяжести ДСТ (по Л.Н. Аббакумовой)	302
Приложение В. Значимость клинических маркеров при оценке степени ДСТ у детей (по Т.И. Кадуриной)	303
Приложение Г. Памятка для пациента с ДСТ	308
Приложение Д. Информационные материалы для врача по работе с пациентом с ДСТ	309

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Состояние здоровья человека во многом определяется состоянием соединительной ткани (СТ) [14, 27]. СТ является одной из самых распространенных в организме, составляя до 60-90% массы многих органов, выполняет структурообразующую, защитную и трофическую функции [208, 333]. Мезенхимальное происхождение имеют клетки крови, опорно-двигательного аппарата, стром всех органов и многих тканей; эти структуры могут быть вовлечены в патологические процессы.

Под термином дисплазия в широком смысле слова понимается отклонение в формировании тканей и органов [110, 208]. На протяжении времени давались разные определения дисплазии соединительной ткани (ДСТ): в одних подчеркивалась значимость внешних, в других – внутренних маркеров несостоятельности СТ, в третьих – их выраженность. По современным представлениям ДСТ определяют как гетерогенную группу заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [208]. Таким образом, в определении подчеркивается важность учета диспластических фенотипов.

ДСТ часто встречается в популяции. По данным российских авторов признаки ДСТ можно выявить у 20-70% представителей детского населения [6, 20, 76, 78, 113, 214, 240, 299, 322], по зарубежным – у 10-50% [355, 362, 366, 383, 409, 415]. Такой разброс данных обусловлен разными способами диагностики данного состояния у детей, разными группами пациентов и попытками выявить порою различные состояния. Иногда исследователи в своем заключении основываются только на отдельных проявлениях ДСТ, упуская из внимания весь комплекс данных. В связи с этим оптимизация методов диагностики ДСТ у детей в настоящее время является очень актуальной.

В соответствии с Российскими рекомендациями «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» [208] выделяют наследственные нарушения СТ, к которым относятся моногенно обусловленные синдромы и заболевания (синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и пр.), и собственно ДСТ, определение которой дано выше. ДСТ включает различные изменения СТ, возникающие под воздействием множества причин на разных этапах онтогенеза, иногда неявные, иногда с абсолютно разными формами проявления, что создает определенные сложности в выявлении данного состояния.

ДСТ диагностируется по наличию фенотипических и висцеральных маркеров, которые отражают связи между состоянием СТ и внутренних органов, различных тканей и систем

организма. Установлено модифицирующее влияние ДСТ на течение многих соматических заболеваний, но оно не включает особенности течения патологии у детей с разными диспластическими фенотипами. В большинстве случаев недостаточно уточнены патогенетические механизмы. Педиатры не всегда уделяют должное внимание состоянию СТ, направляя свои усилия, в первую очередь, на лечение основных соматических заболеваний. Подчеркнуть значимость данной проблемы для медицинского сообщества и наших пациентов – одна из задач данной работы.

К внешним проявлениям ДСТ относят изменения кожи и костей (грыжи, стрии, сколиоз, плоскостопие, др.), варикозное расширение вен, миопию; к внутренним – пролапсы клапанов сердца, нефроптоз, пиелоэктазию, др. Среди соматических проблем в центре внимания исследователей, в первую очередь, находится состояние сердечно-сосудистой системы [17, 19, 283, 316, 328, 345, 349, 365]. Встречаются работы, рассматривающие связь ДСТ и патологию пищеварительного тракта (ПТ), мочевыделительной системы (МВС) [309, 340,]. В проведенных исследованиях обычно сопоставляется течение соматических заболеваний у детей с ДСТ и при отсутствии этого состояния [272, 298, 305, 315, 335, 343]. Мало исследований, учитывающих степень выраженности ДСТ у детей [267, 304, 324]. Практически не встречаются работы, посвященные изучению особенностей заболеваний у детей с разными диспластическими фенотипами. В то же время именно их значимость, необходимость дифференциации фенотипов подчеркивается в приведенном выше определении ДСТ, данном в современных Российских рекомендациях по ДСТ у детей [208].

В настоящем исследовании патология ПТ и МВС выбрана, с одной стороны, как часто встречающаяся у детей, что подчеркивает актуальность проблемы, с другой стороны, как наименее изученная в данном направлении особенно с учетом диспластических фенотипов. В России за последние три года количество детей с патологией пищеварительной системы увеличилось в 1,5 раза [94, 313]. Распространенность заболеваний МВС за последние 20 лет возросла с 29 до 187 на 1000 детского населения [13, 213]. Среди заболеваний МВС одним из самых частых и значимых является пиелонефрит. Недооценка последствий заболеваний у детей нередко приводит к формированию хронической патологии у взрослых, поэтому так важно диагностировать имеющиеся проблемы в детском возрасте и сформировать правильную тактику ведения пациентов на всех этапах.

Особенности клинической картины заболеваний ПТ и МВС, обмена веществ, внутриклеточного энергетического обмена у пациентов с разными диспластическими фенотипами пока представляют собой белые пятна на карте современной медицинской науки и требуют дальнейшего изучения.

В литературе отсутствуют сведения об этапах и закономерностях формирования ДСТ у

отдельного индивидуума. Дети не рождаются с полным набором маркеров ДСТ со стороны разных систем и органов, они появляются в процессе роста, претерпевая свою трансформацию. Установление закономерностей формирования проявлений ДСТ в процессе онтогенеза является актуальной задачей, решение которой, возможно, позволит прогнозировать течение соматической патологии в каждом конкретном случае, разрабатывать индивидуально-ориентированные схемы терапии.

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 пищеварительного тракта и мочевыделительной системы 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 пищеварительного тракта и мочевыделительной системы 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 пищеварительного тракта и мочевыделительной системы 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 пищеварительного тракта, мочевыделительной системы и ДСТ, разработать методы коррекции выявленных нарушений и оценить эффективность их использования в комплексной терапии.

#### **Степень разработанности темы**

Широко известны фенотипические проявления ДСТ у детей. Многие изменения со стороны внутренних органов исследователи связывают также с патологией СТ, но частота встречаемости проявлений ДСТ как отдельных симптомов, так и в целом этого состояния по данным разных авторов значительно отличается. Это связано с разными диагностическими

критериями и с разным контингентом обследуемых. Появляются новые авторские способы оценки проявлений ДСТ, что связано с несовершенством имеющихся методик. Формирование единых подходов к диагностике ДСТ в настоящее время является актуальным.

В большинстве работ, связанных с оценкой влияния ДСТ на формирование патологии костной системы, органа зрения, висцеральных проявлений и пр., в сравнение включаются пациенты по признаку наличия/отсутствия ДСТ, в то время как совершенно неосвещенными остаются особенности формирования и течения заболеваний у детей с ДСТ и разными диспластическими фенотипами. Кроме того, далеко не во всех исследованиях учитывается степень выраженности несостоительности СТ.

Встречаются работы, в которых оцениваются различные биохимические показатели у детей с ДСТ в целом, но нет данных, учитывающих особенности обмена веществ у пациентов с разными диспластическими фенотипами. Не разработан вопрос особенностей аминокислотного обмена у детей с ДСТ. Недостаточно изученным является роль энергодефицита в возникновении и прогрессировании заболеваний внутренних органов у детей с ДСТ и разными диспластическими фенотипами. Если значение ДСТ и сопутствующего энергодефицита в генезе кардиальной патологии обсуждается в отечественной научной литературе достаточно широко, то взаимосвязь с патологией ПТ и МВС требует дальнейшего изучения. Кроме того, не разработаны методики прогнозирования развития тяжелых вариантов патологии ПТ и МВС, учитывающие фенотипические и висцеральные маркеры ДСТ у детей. Не определены особенности диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий детей с ДСТ и соматической патологией. В литературе отсутствуют сведения о закономерностях развития ребенка с проявлениями несостоительности СТ в процессе онтогенеза.

#### Научная новизна

- Впервые проведено исследование проблемы заболеваний ПТ и МВС во взаимосвязи с системной недостаточностью соединительной ткани 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 соединительной тканью. Доказана сопряженность биохимических особенностей с клиническими проявлениями заболеваний ПТ, МВС. Выявлены особенности метаболического профиля биологических жидкостей у детей с разными диспластическими фенотипами, отличающиеся выраженностю активации процессов деградации белковых и небелковых структур соединительной ткани, 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 несостоительности соединительной ткани.
- 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 несостоительности соединительной ткани, что позволило выделить группы повышенного риска среди пациентов с патологией ПТ, МВС и ДСТ.
- Создана комплексная программа диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий при хроническом гастродуодените и хроническом пиелонефrite 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.

#### **Личный вклад автора в исследование**

Диссидентом определены основные идеи и дизайн исследования, его методологические и методические основы, проведен подробный анализ современной литературы, лично выполнены осмотры и лечение детей с заболеваниями ПТ и МВС, анализ первичной документации; самостоятельно осуществлены анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, статистическая обработка, сформулированы выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты способствуют более полному пониманию патогенеза ДСТ, дополняют спектр ее лабораторных и клинических маркеров, расширяют имеющиеся представления о вариантах течения патологии ПТ и МВС у детей с ДСТ. Установлено, что учет

диспластического фенотипа и выраженности несостоительности соединительной ткани позволит оптимизировать оказание медицинской помощи детям с заболеваниями ПТ и МВС.

Предложена оригинальная модификация метода диагностики ДСТ у детей, которая может быть использована как в повседневной амбулаторной практике, так и в условиях стационара и специализированного приема.

Внесены уточнения в диагностику дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) по данным рН-метрии с оценкой степени его выраженности в баллах. Разработан новый метод физиотерапевтического лечения дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) у детей с помощью аппарата «Кивихол» с учетом клинического варианта патологии.

Предложена методика прогнозирования развития тяжелых вариантов патологии ПТ и МВС у детей с ДСТ, рассчитан их прогностический риск и выделены диагностические маркеры для разных групп пациентов с ДСТ.

Создана программа диспансерного наблюдения детей с заболеваниями ПТ, МВС и ДСТ, а также алгоритмы лечебно-реабилитационных мероприятий для данных групп пациентов с учетом стадии заболевания и проявлений ДСТ. Учет диспластического фенотипа и степени выраженности ДСТ поможет прогнозировать особенности течения патологии ПТ и МВС, определять дифференцированную тактику врача при ведении больных с учетом биохимических изменений.

Разработана схема диспластической трансформации внешних и висцеральных маркеров несостоительности соединительной ткани в ходе онтогенеза, использование которой способствует своевременной диагностике ДСТ у детей и корректному наблюдению пациентов.

#### Изучаемые явления

- Различные методы диагностики ДСТ у детей в сравнительном аспекте;
- частота встречаемости гипермобильности суставов в детской популяции г. Тверь и возможность использования данного синдрома в качестве маркера ДСТ;
- фенотипические и висцеральные проявления ДСТ у детей, их связь с соматической патологией и особенностями обмена веществ;
- модифицирующее влияние ДСТ на течение заболеваний ПТ и МВС с учетом диспластического фенотипа и степени выраженности несостоительности соединительной ткани;
- биохимические маркеры ДСТ, особенности аминокислотного спектра, показатели внутриклеточного энергетического обмена у детей с ДСТ и их связь с патогенезом данного состояния;
- прогностический риск развития тяжелых форм патологии ПТ и МВС у детей с ДСТ;

- лечебно-реабилитационные мероприятия и диспансерное наблюдение пациентов с патологией ПТ, МВС и ДСТ;
- континуум переходных состояний в онтогенезе на примере формирования ДСТ у детей – от здоровья до патологических проявлений.

#### Методы исследования

Методологическую основу диссертации составили работы отечественных и иностранных авторов, в которых отражены вопросы диагностики ДСТ, ее модифицирующего влияния на соматическую патологию. Диссертация представляет собой прикладное научное исследование, вносящее существенный вклад в решение актуальной проблемы оптимизации оказания медицинской помощи детям с ДСТ и соматической патологией. Её результаты направлены на совершенствование диагностических мероприятий, вопросов прогнозирования течения заболеваний ПТ и МВС у пациентов с ДСТ. В работе использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные (фенотипическое исследование, биохимические методики для определения показателей крови, других биологических жидкостей, иммуноферментный анализ, tandemная хроматомасс-спектрометрия) и статистические методы. Инструментальное обследование пациентов включало набор ультразвуковых методик, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией, суточную рН-метрию, рентгеноурологическую диагностику, сцинтиграфию почек, магнитно-резонансную томографию (МРТ).

#### Положения, выносимые на защиту

1. Группа детей с ДСТ является неоднородной по клиническим проявлениям и биохимическим особенностям, что обусловлено разными патогенетическими механизмами формирования несостоятельности соединительной ткани 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 марfanоподобным фенотипом (МФ) характерны кислый гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), эрозивный эзофагит, деформация желчного пузыря, с элерсоноподобным фенотипом (ЭФ) – раннее возникновение эрозивно-язвенных поражений 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), рецидивирующий и распространенный эрозивно-язвенный процесс, сопровождающийся 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 структуры 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 остаты, остеокальцина, ММП-9. При ЭФ отмечается повышенный распад белкового компонента межуточного вещества СТ, отражающийся в высоких значениях СТТ, ММП-1. У пациентов с НФ обменные нарушения в большей степени связаны с состоянием протеогликанов и аморфного межуточного вещества СТ, что проявляется высокой экскрецией гликозаминонгликанов (ГАГ) с мочой. Гипомагниемия наиболее выражена у детей с МФ и ЭФ, включая низкие значения общего магния эритроцитов (менее 6 ммоль/л) и расчётное содержание магния в одной клетке.
5. Выраженная гипермобильность суставов (ГМС) сопряжена с процессами деградации коллагена, сопровождается повышенными значениями СТТ, ММП-1 и оксипролина с синхронно 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 находится на нижней границе нормы (34,8%) или немного снижен (52,2%) при сохранении правильного соотношения фракций.
7. Разработанная модель расчета прогностического риска развития эрозивно-язвенных поражений 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 соединительной ткани прогностический риск существенно увеличивается.

8. В онтогенезе типично прогредиентное развитие проявлений несостоятельности соединительной ткани, 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.

#### Степень достоверности и апробация результатов

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. Тема и методология проведения научно-исследовательской работы утверждены этическим комитетом.

Основные положения диссертации обсуждены на заседании Тверского отделения Союза педиатров России, совместном заседании кафедр педиатрического и терапевтического профиля Тверского ГМУ. Фрагменты работы представлены на XV-XVII, XXI Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2011-2013, 2019), X-XII, XIV-XXI Российских конгрессах с международным участием «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2011-2013, 2015-2022), XXI, XXIII, XXIV Конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2014, 2016, 2017), XII Национальном Конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2017), VI, VIII-XII Российских форумах с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний» (Санкт-Петербург, 2012, 2014-2018), IV международной научно-практической конференции «Современная гнатология» (С.-Петербург, 2022), Международной научно-образовательной конференции «ДСТ как междисциплинарная проблема: общеклинические и стоматологические аспекты диагностики и лечения» (Тверь, 2022), 16 межрегиональных конференциях, на конференции «ДСТ – неизвестная проблема в стоматологии» (Гонконг, Китай, 2019).

## Внедрение в практику

По результатам исследования составлены «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с хроническим гастродуоденитом и ДСТ», «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с пиелонефритом и ДСТ», утвержденные региональным Министерством здравоохранения. Результаты исследования внедрены в практику работы детских учреждений региона. Материалы работы используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами педиатрического факультета, клиническими ординаторами, курсантами факультета постдипломной подготовки.

По материалам исследования получены 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» (патент на изобретение № 2659146 от 28.06.2018). Результаты работы отражены в 73 печатных работах, в т.ч. 25 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в зарубежной печати, 5 учебно-методических пособиях.

## Структура работы

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, а также списка литературы, включающего 353 работы отечественных и 80 работ зарубежных авторов.

**ГЛАВА 1**  
**ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНİТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ЕЁ РОЛЬ**  
**В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**  
(Обзор литературы)

В 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А.А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется во многом состоянием СТ, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту. Учёный считал, что возраст организма во многом определяется состоянием и возрастом СТ, которая с годами теряет свою эластичность и вместе с ней постепенно утрачивают гибкость, уменьшают свои приспособительные возможности все функции организма. А.А. Богомолец придавал настолько большое значение СТ, что считал необходимым учитывать её состояние в классификации конституций [27]. Им выделены четыре конституциональных типа: астенический, для которого типична тонкая, нежная СТ; фиброзный, отличающийся плотной волокнистой СТ; пастозный, для которого характерна рыхлая СТ, и липоматозный тип с преобладанием жировой ткани.

Возникновение патологии СТ чаще всего связывают с наследственными факторами. И здесь выделяют 2 основные формы несостоятельности СТ: наследственные нарушения СТ и дисплазию СТ. К первой относятся синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера, несовершенный остеогенез и др., обусловленные первичными моногенными дефектами и реализующиеся, в первую очередь, врожденными значительными нарушениями морфологии и метаболизма коллагена [30, 264, 369, 392, 405, 408, 430]. Ко второй относятся аномалии СТ в виде неполных, стертых, недифференцированных форм, не укладывающиеся ни в один из вышеуказанных вариантов. Именно о таких формах несостоятельности СТ – дисплазии СТ – пойдет речь в данной работе.

### Определение и диагностика ДСТ

Дисплазия в широком смысле слова – это отклонение в формировании тканей и органов. На протяжении последних десятилетий ДСТ давалось множество определений. Так, Т. Милковска-Димитрова и А. Каркашов предлагали использовать название "врожденная неполноценность соединительной ткани", подразумевая под этим словосочетанием не заболевание, а особое состояние, при котором дети не имеют выраженных отклонений в физическом и психическом развитии от нормы, но отличаются от других детей повышенной гибкостью, пластичностью [192]. В этом определении изложена суть понятия диатеза, когда по наследству передается не болезнь, а предрасположенность к ней, которая в действительности

может быть реализована в большей или меньшей степени.

Сложные патогенетические механизмы возникновения ДСТ включены в следующее определение: это аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ многих органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогредиентным течением [110, 350].

Другие авторы подчеркивают в определении ДСТ разные причины ее возникновения и обязательное вовлечение внутренних органов. В этом варианте определение ДСТ звучит как «самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками в сочетании с диспластическими изменениями СТ и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов» [52, 96].

По современным представлениям ДСТ определяют как гетерогенную группу заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [208]. Таким образом, современное определение ДСТ отражает представления о полигенно-мультифакториальной природе данного состояния и подчеркивает значимость оценки диспластических фенотипов.

Наряду с множеством определений мы сталкиваемся и с разнообразием терминологии. Так, M.J. Glesby и R.E. Pyertz предложили аббревиатуру «MASS»-фенотип (от английских слов Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) для характеристики нозологических форм болезни, проявляющихся поражением сердца, скелета, кожи, и не имеющих соответствующего названия в МКБ [385]. Некоторые авторы использовали термин КСЧ-фенотип (кожа, сердце, череп) для описания пациентов с MASS-фенотипом с преимущественными изменениями костей черепа, а не всего скелета [146]. Э.В. Земцовский предлагает использовать термины классифицируемые и неклассифицируемые варианты ДСТ, а также «изолированная ДСТ», подразумевая под ним проявления ДСТ только в одной системе органов. Например, по мнению этого автора, стоит говорить об изолированной дисплазии сердца, почек или позвоночника [96].

Т. Милковска-Димитрова и А. Каркашов рассматривают формы врожденной ДСТ также в зависимости от преимущественной локализации в той или иной системе. Ими выделены суставная, экхимозная, лаксационная, сердечно-сосудистая, пролапс митрального клапана, сколиозная, глазная, легочная, почечная, периодонтальная и абдоминальная формы ДСТ, что является довольно сложным набором для использования в повседневной практике [192].

Р.Р. Кильдиярова предлагает использовать термин «гастроинтестинальная форма ДСТ» в случае сочетания эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта

(ПТ) и наличия признаков ДСТ у ребенка [120].

В.В. Чемоданов и Е.Е. Краснова вносят понятие фибропластического диатеза, являющегося, по их мнению, полигенно наследуемой аномалией обмена веществ, суть которой заключается в нарушении формирования и созревания структур СТ организма вследствие генетически обусловленного дефекта ферментативных систем, что приводит к развитию диспластических изменений тканей, готовности к возникновению заболеваний опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [325].

Место ДСТ в МКБ-10 не определено, хотя большинство ее признаков представлено в разных рубриках классификации, как, например, пролапс митрального клапана (I34.1), гипермобильный синдром разболтанности (M35.7) и др.

Диагностика ДСТ проводится при исключении наследственных нарушения СТ, т.е. дифференцированных форм. Последние имеют четко определенные критерии (Гентские, Вильярские и другие) и выявленные моногенные изменения. Так, ведущими проявлениями синдрома Марфана являются расширение аорты, эктопия хрусталика, разнообразные скелетные аномалии, обусловленные мутациями в 15 хромосоме. Синдром Элерса-Данло – гетерогенная группа заболеваний, для которых характерна гиперрастяжимость, хрупкость кожи и ГМС. Молекулярно-генетическое обследование выявляет у таких детей разнообразные мутации.

В настоящее время предложено множество методик для диагностики ДСТ, которые оперируют разными параметрами и, соответственно, затрудняют унификацию подходов к выявлению распространенности данного состояния как в популяции в целом, так и среди отдельных групп пациентов [45, 74, 120, 349, 428, 431].

Для скрининг-диагностики ДСТ применимы критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева. В соответствии с ними выделяются главные и второстепенные фенотипические признаки ДСТ в виде изменений со стороны костей, кожи, сосудов и органа зрения [192]. Ряд исследователей для выявления ДСТ используют фенотипическую карту Glesby M.J., которая, к сожалению, не учитывает степень выраженности данного синдрома [385]. Российские исследователи предлагают свои варианты оценочных таблиц для определения наличия и степени тяжести ДСТ [1, 6, 96, 109, 131, 214]. В основу варианта, предложенного Н.П. Шабаловым и В.Г. Арсентьевым, положена оценка наличия и выраженности около 100 признаков ДСТ; Л.Н. Аббакумовой – 40 [1, 6]. Т.И. Кадурина использует диагностические таблицы, включающие наряду с внешними также висцеральные маркеры ДСТ, рекомендует использовать биохимическое подтверждение нарушений обмена веществ [109].

По данным разных авторов, ДСТ встречается у 20-70% детей в популяции [1, 6, 113, 246, 322, 351]. По другим данным, внешние признаки ДСТ встречаются у 10-15% детей в популяции

с повышением частоты с увеличением возраста ребёнка [325]. Степень тяжести ДСТ также коррелирует с возрастом детей: чем старше дети, тем более выражена степень дисплазии, что говорит о прогрессивном течении диспластического процесса [114]. Конституциональная ГМС определяется у 7-20% взрослого населения, т.е. разброс значений также достаточно высокий [107, 370, 422]. По мнению ряда авторов, диагноз ДСТ ставится значительно реже, чем патология на самом деле встречается в популяции [34, 350, 376, 432].

Многие фенотипические проявления ДСТ считаются одновременно и стигмами дисэмбриогенеза. При обнаружении 6-8 и более стигм можно думать о наличии ДСТ [110, 111, 333]. Некоторые исследователи использовали понятие суммарной соединительнотканной «стигматизации», основанной на подсчете всех имеющихся у индивида ее проявлений. В результате такого варианта подсчета низкий уровень «стигматизации» (до 5 признаков, включая внешние и висцеральные проявления ДСТ, а также стигмы дизэмбриогенеза) был выявлен у 37% больных, средний (6-8 признаков) – у 32%, а высокий уровень (9 и более признаков) – у 31% детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) [304].

Огромный разброс всех этих цифр обусловлен различными подходами к сравнению (группы здоровых детей и больных с различной патологией, кроме того, оценивалась частота в разных возрастных группах), но в целом определяется четкая зависимость распространенности ДСТ от возраста детей и наличия заболеваний. Другой причиной для различий в данных по распространенности ДСТ является использование разных диагностических подходов.

Таким образом, в доступной литературе мы сталкиваемся с разными определениями и методами диагностики ДСТ. В настоящее время нет единого мнения о классификации и названии форм ДСТ у детей и взрослых, отсутствуют общепринятые диагностические критерии. Максимально точное современное определение ДСТ дано в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения» [208]. Главным в современном подходе к данной проблеме является не просто оценка самого факта наличия особенностей структуры и функционирования СТ, оценки степени выраженности данных изменений, но и выявление клинических особенностей различных заболеваний в зависимости от диспластического фенотипа.

### **Этиопатогенез ДСТ**

СТ является самой распространенной тканью в организме. Мезенхимальное происхождение имеют кровь, костная, хрящевая ткани и собственно СТ, которая также различается по структуре и функциям (рыхлая, плотная, жировая, другие). Основные структурные элементы СТ представлены на рисунке 1. Клетки рыхлой СТ – это в основном

фибробласты и мигрирующие клетки крови, плотной – остеобласти и хондробласти. Главным отличием рыхлой ткани от других видов является наличие выраженного межклеточного вещества. Многие функции СТ выполняются за счет наличия в межуточном веществе коллагеновых и эластиновых волокон, протеогликанов и гликопротеинов. Коллагеновые волокна придают прочность и позволяют растягиваться, эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения. Основу аморфного межуточного вещества составляют ГАГ, связанные с большим или меньшим количеством белка.

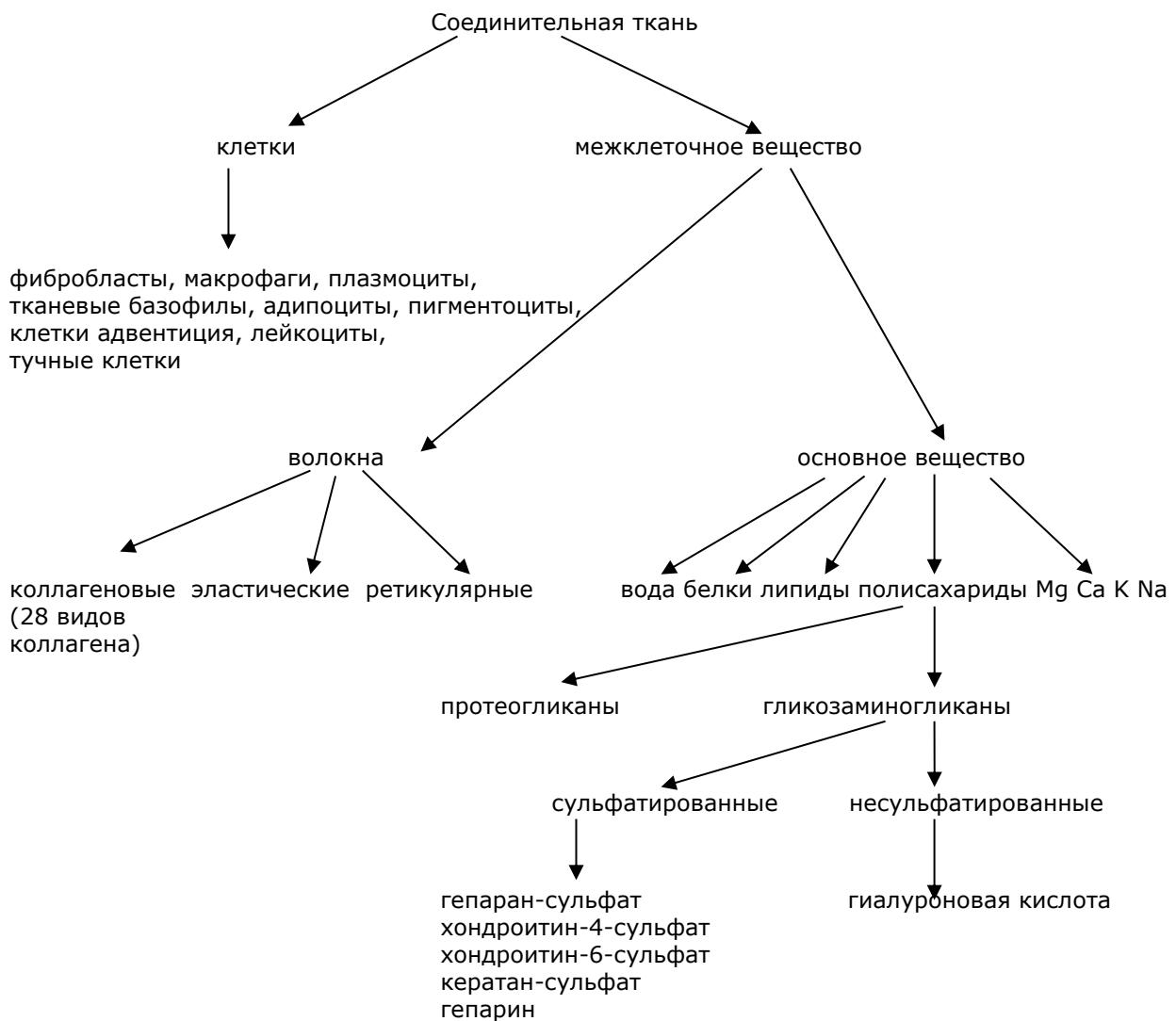


Рисунок 1 – Структура соединительной ткани

Основные функции СТ – это биомеханическая, трофическая, барьерная, пластическая, морфогенетическая [265, 275, 333]. Сложность морфологии и многообразие функций обеспечивают центральное место СТ в жизнедеятельности организма и предполагают ключевое участие основных ее элементов в развитии многих видов патологии.

Определение ДСТ указывает на полигенно-мультифакториальный характер возникновения данного состояния, что подтверждается его высокой распространенностью, условностью границ между нормой и патологией, тесной связью с возрастом, полом, внешними

влияниями [6, 351, 354, 367].

Многочисленные попытки установить причинно значимые гены ДСТ показали, что здесь нет какого-либо одного или нескольких генов, ответственных за возникновение изменений [14, 372, 394, 412, 433]. Предполагается, что некие мутации могут приводить к нарушению синтеза и пространственной организации коллагена, эластина, формирования компонентов экстрацеллюлярного матрикса, функционирования многочисленных ферментов, принимающих участие во внутри- и внеклеточном созревании коллагена и процессах фибрillогенеза [349, 395, 403]. Удлинение (инсерция) или укорочение (делеция) цепи коллагена, разнообразные точечные мутации, сопровождающиеся заменой даже одной аминокислоты, вызывают нарушение образования поперечных связей в молекуле коллагена, уменьшение его термической стабильности, замедление спиралеобразования, изменение посттрансляционных модификаций и усиление внутриклеточной деградации [364, 367, 373, 427]. В патогенезе ДСТ играет роль дефицит различных кофакторов ферментов (меди, цинка, аскорбиновой кислоты, кислорода и др.), участвующих в образовании поперечных ковалентных связей, необходимых для стабилизации коллагеновых структур [184, 283, 302, 303, 395].

Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрывается значительное количество генетически неоднородных моногенных наследственных нарушений СТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающих со стертой клинической картиной, либо еще не диагностированные формы полигенной патологии [96, 101, 110, 284, 381, 429]. Генетиков в дальнейшем ждет большая работа по выявлению многочисленных вариантов нарушений.

В настоящее время появились убедительные сведения о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации СТ. Разнообразие клинических проявлений ДСТ можно объяснить не только мутацией различных генов или вариабельной экспрессивностью одного из них, но и действием средовых факторов [33, 368, 377]. Диспластические изменения СТ могут быть обусловлены неблагоприятной экологической обстановкой, несбалансированным характером питания, стрессами, влиявшими на организм в процессе онтогенеза [110, 210, 354]. Многие признаки ДСТ совпадают с так называемыми стигмами дисэмбриогенеза, которые могут возникать под действием вирусов и бактерий, токсических воздействий и многих других причин. Разнообразные неблагоприятные факторы, воздействуя на плод во внутриутробный период, наслаждаются на генетическую предрасположенность и нарушают в различной степени его нормальный эмбриогенез. Результатом этого разнопланового воздействия становятся вышеуказанные изменения со стороны основных элементов СТ: волокон, ферментов, гликопротеинов и протеогликанов.

Таким образом, ДСТ представляет собой многоуровневый процесс, связанный как с

количественными, так и с качественными изменениями основных структур СТ. В патогенез вовлекаются общие ферментные системы и различные структурные белки внеклеточного матрикса. Причинами ДСТ являются генетическая предрасположенность, обусловленная суммирующим действием полиморфных аллелей большого числа генов и провоцирующее действие различных внешних факторов [208, 375, 380, 407]. Многочисленные попытки изучения проблемы не привели к полной ясности, исследования в данном направлении должны быть продолжены.

### **Проявления ДСТ со стороны кожи и костной системы**

СТ очень широко распространена в организме, что обуславливает широкое разнообразие проявлений нарушения её развития и функционирования. Большинство из них представлено в виде фенотипических и висцеральных маркеров ДСТ. Проявления ДСТ могут быть обнаружены практически в любой системе органов.

Самыми частыми эктодермальными маркерами ДСТ считаются стрии и пятна, гиперрастяжимость кожи, тонкая бархатистая кожа с выраженной сосудистой сетью и очагами, похожими на «папиросную бумагу», кисты [148, 169, 185, 224, 308]. К фенотипическим проявлениям ДСТ относятся также голубые склеры, келоидные рубцы, тонкие, ломкие волосы и ногти, участки алопеции, грыжи [297, 257]. У детей с ДСТ нередко ушные раковины мягкие, сворачиваются в трубочку. Ряд исследователей обращают внимание на склонность пациентов с ДСТ к развитию атопического дерматита [116, 171, 176].

Фенотипические и органные проявления ДСТ зависят от того, какая СТ поражена в большей степени – плотная или рыхлая [106, 157, 293, 291, 295, 347]. Так, скелетные изменения являются результатом поражения, в первую очередь, плотной оформленной СТ и нарушением строения хряща. У больных с ДСТ нередко определяется задержка созревания эпифизарной зоны роста хряща, что клинически выражается удлинением трубчатых костей и высоким ростом [159]. Наиболее частыми проявлениями ДСТ со стороны костной системы являются воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки, искривления позвоночника, носовой перегородки и костей конечностей, плоскостопие, ГМС [202, 243, 252, 254]. К маркерам ДСТ относятся изменения со стороны ротовой полости: готическое нёбо, аномалии прорезывания и скученность зубов, нарушения прикуса, др. [87, 145, 225, 231, 262, 281, 282, 320].

Классическим проявлением ДСТ считается ГМС. Она определяется как превышение объема движений в одном или нескольких суставах по сравнению со среднестатистической нормой. Хотя это состояние описано А. Черногубовым более 100 лет назад, вопрос о том, что принимать за норму объема движений и что относить к гипермобильности, окончательно не

разрешен. Это особенно трудно определить у детей, поскольку для них характерна физиологическая ГМС, обусловленная незрелостью СТ.

Для объективной оценки подвижности суставов предложены различные диагностические критерии. Наиболее известны из них критерии C. Carter и J. Wilkinson в модификации P. Beighton (1973). Они включают оценку способности человека выполнять 5 движений по сгибанию или переразгибанию в суставах конечностей (таблица 3).

Развитие ГМС связывают с изменением структуры и соотношения различных типов коллагена [159, 177, 179, 301]. Изучение кожных биоптатов при ГМС выявило изменение соотношения коллагенов I и III типов в пользу III типа, который в норме преобладает на эмбриональном этапе развития [362, 395, 397, 405]. При электронном микроскопии отмечено значительное уменьшение количества «толстых» и увеличение «тонких» коллагеновых волокон, а также повышение содержания основного вещества, эластина и фибробластов в ретикулярной строме. Как следствие слабости связочного аппарата развивается гиперплаксация во всех или нескольких суставах, формируется неправильная осанка, кифоз, гиперлордоз, дископатия, сколиоз, плоскостопие, genu recurvatum, пр. [64, 96, 398, 421].

Причиной деформаций грудной клетки является неполноценность реберных хрящей, тенденция к остеопении [75, 95, 159]. В них обнаруживаются дистрофические изменения хондроцитов, нарушение формирования хондриновых волокон – отсутствие пучковости, появление продольных щелей, истончение. В основном веществе реберных хрящей выявлено нарушение сульфатирования ГАГ в виде снижения содержания хондроитин-4- и хондроитин-6-сульфатов, отчетливое возрастание количества гликопротеидов, избыток и перераспределение в клеточном матриксе коллагена V типа, появление коллагена III и IV типов, которые в норме в хряще не встречаются [200].

Повышенная подвижность в суставах у части пациентов сопровождается длительными (более 3 месяцев) болевыми ощущениями, в таком случае речь должна идти о синдроме ГМС. Последний рассматривается как наследственное системное невоспалительное заболевание СТ и относится к дифференцированным формам несостоятельности СТ. Синдром ГМС обусловлен мутациями в 30 различных генах, и, как правило, носит семейный характер. По данным Т. Милковска-Димитровой, полиартралгии при синдроме ГМС отмечаются у 33% детей, чаще у девочек [192].

Разброс данных по распространенности ГМС в популяции достаточно широк: от 6,9% до 31,5% в зависимости от возраста, пола, нации, составляя в европейских странах в среднем 10%, в африканских и азиатских – 15-25% [20, 99, 107, 187, 266, 344, 409, 423]. Так, при обследовании 1300 человек в возрасте 18-25 лет в Словакии ГМС выявлена почти у 30% обследованных молодых людей, генерализованная форма – у 0,7%. Соотношение лиц мужского

и женского пола было одинаковым [223]. В других исследованиях среди лиц с ГМС преобладали женщины в различном соотношении с мужчинами – 6:1 и даже 8:1 [107].

Среди детей повышенная подвижность в суставах выявлена у 6,7% – 39,6% [222, 238, 240, 289, 383]. По данным литературы ГМС достигает максимума к 3 годам и встречается примерно у 50% детей этого возраста [20]. В дальнейшем происходит снижение ее частоты по мере созревания СТ. В г. Иваново у детей от 2 до 7 лет ГМС определялась в 22,8% случаев, соотношение мальчиков и девочек в этом возрасте составило 1,5:1 [34, 325]. В другом исследовании среди 100 учеников 16-17 лет ГМС выявлена у 52%, в том числе выраженная – у 16%. В этой группе девочки встречались почти в 3 раза чаще, чем мальчики [20]. ГМС выявляется намного чаще при ДСТ, чем в популяции. Считается, что она встречается более чем у половины лиц с ДСТ, варьируя в разных группах от 40 до 90% [20, 238, 289].

Таким образом, проявления ДСТ со стороны кожи, костной системы являются типичными. Некоторые разногласия среди исследователей встречаются при определении наиболее значимых, весомых признаков из данной группы маркеров. Оценка ГМС, выполненная в популяции и среди пациентов с различной патологией, выявила большой разброс результатов, что объясняется разными авторскими подходами и разными группами исследования.

### **ДСТ и сердечно-сосудистая система**

При ДСТ широко распространены и весьма разнообразны сердечно-сосудистые изменения. В 1990 г. терапевты и кардиологи выделили диспластические изменения сердца в самостоятельную нозологическую форму [350]. Диспластическое сердце – сочетание конституциональных, топографических, анатомических и функциональных особенностей сердца у человека с ДСТ. Они включают пролапсы клапанов сердца, эктопически крепящиеся хорды (ЭКХ) левого желудочка, трабекулы, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, расширение корня аорты и легочной артерии, бикуспидальную аорту, другие малые аномалии развития сердца (МАРС) [19, 184, 283]. Частота диспластического сердца составляет 86% среди лиц с ДСТ [38].

Довольно часто встречается пролапс митрального клапана (ПМК): у 22,5% в популяции детей в возрасте до 12 лет и чаще среди детей с ДСТ – в 45-68% случаев [21, 38, 59, 62, 98, 128, 189]. Установлено, что для детей с ПМК характерны другие проявления ДСТ: в 2 раза чаще встречается ГМС, плоскостопие, изменения кожи, у 40% нарушения зрения [178, 184]. И, наоборот, при ГМС выявлена высокая частота встречаемости ПМК (80%) и пролапса триkuspidального клапана (50%) [177].

Понятие ПМК включает разные состояния – от безобидного ДоЭхоКГ-феномена,

возникающего из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста и детей; МАРС, сопровождающих различные по генезу заболевания СТ, до моногенных вариантов ПМК (семейный, миксоматозный ПМК). Последние варианты проявляются миксоматозной дегенерацией створок клапана, обусловленной нарушением метаболизма коллагена, прежде всего III типа, и относятся к наследственным нарушениям СТ [351, 365, 426].

Изменения строения внутрисердечных структур и/или ритма сердца найдены у 84,5% женщин молодого возраста с ДСТ [345]. Этиопатогенез аритмий у них является многофакторным, ведущая роль в нем принадлежит дисфункции миокарда левого желудочка, а также гипоталамической недостаточности [85, 233]. Изменения ЭКГ выявлены у 99,1% обследованных детей с ДСТ (в среднем 2,2 ЭКГ-феномена на ребенка) [6, 12, 17, 53, 186, 221, 259, 312]. Важнейшую роль в возникновении нарушений ритма играют ПМК и аномально расположенные трабекулы (АРТр) левого желудочка.

В литературе подчеркивается, что диспластические изменения сердца могут приводить к развитию таких осложнений, как нарушения ритма и проводимости, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия различных сосудов и внезапная сердечная смерть [63, 83, 188, 205].

Весьма частое клиническое проявление ДСТ – варикозное расширение вен нижних конечностей. При морфологическом исследовании таких вен в начальной стадии патологического процесса отмечается скопление фибронектина на внутренней оболочке сосуда. В дальнейшем повреждаются миоциты, эластические волокна, возрастает количество коллагена I типа с последующим исходом в фиброз [217, 261]. У пациентов с выраженной манифестацией признаков ДСТ высока частота нарушений кровотока магистральных артерий шеи и сосудов другой локализации [2, 6, 54, 57, 174, 191, 263, 277, 310]. Стоматологами у них выявлены снижение кровотока в пародонте, локальная повышенная извитость вен и артерий [125].

Таким образом, изменения со стороны сердца и сосудов при ДСТ широко распространены, поэтому комплексное обследование пациента с ДСТ должно обязательно включать оценку состояния сердечно-сосудистой системы. Разброс данных о частоте встречаемости и клинической значимости отдельных феноменов при ДСТ достаточно широк и требует дальнейшего исследования.

### **ДСТ и пищеварительный тракт**

ПТ как один из наиболее богатых коллагеном органов при ДСТ неизбежно вовлекается в патологический процесс. Частое обнаружение диспластических признаков у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями (от 30 до 72%) и, наоборот, высокая частота встречаемости патологии ПТ на фоне данного синдрома (57-88%) подтверждают их взаимосвязь

[50, 246, 304, 352].

К числу диспластикозависимых изменений ПТ и гепатобилиарной системы относят недостаточность кардии, патологические рефлюксы, перегибы и деформацию желчного пузыря, птозы органов, микродивертикулез кишечника, доляхосигму, нарушения эвакуационной функции различных отделов пищеварительной трубы [80, 92, 311, 329, 342]. У пациентов с ДСТ зафиксирована также склонность к более редким вариантам забросов – из толстой кишки в тонкую через Баугиниеву заслонку [73, 129, 151].

Клиническая картина ХГД, ГЭРБ на фоне ДСТ у детей оценивается по-разному. Если большинство исследователей сходится во мнении, что заболевания дебютируют раньше (в среднем на 1,5, а по некоторым данным – на 4 года), нередко уже в возрасте 5-7 лет [149, 154], текут торpidно, длительно, со склонностью к ранней хронизации процесса, то яркость клинической картины оценивается притворечно. В одних работах говорится о более выраженных признаках абдоминального и диспепсического синдрома с тошнотой и сниженным аппетитом, о более выраженных воспалительных изменениях слизистой оболочки при гастродуодените [142, 154, 280, 304]. Другие авторы, наоборот, отмечают скучную клиническую симптоматику с минимальным болевым синдромом и признаками слабо выраженной желудочной диспепсии [50, 246, 352].

Склонность к деструктивным процессам в ПТ у детей на фоне ДСТ отмечена в нескольких работах [50, 121, 168, 276]. По данным одних авторов, эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке встречались у 34-47% детей с ХГД и дисплазией, по данным других намного чаще – у 80-90% больных [3, 50, 121, 276, 304]. У детей с ДСТ воспалительные изменения верхних отделов ПТ иногда осложнялись перфорацией и кровотечением [7, 413].

Ряд авторов отмечают распространенный характер поражения ПТ у пациентов с ДСТ с развитием пангастрита, тотальным поражением двенадцатиперстной кишки (ДПК), вовлечением различных отделов ПТ [408]. У больных с диспластическим фоном чаще, чем без него, диагностируются кариес (86%), реактивные изменения поджелудочной железы (62%), аномалии строения желчного пузыря (42%), хронический колит (30%), функциональные нарушения кишечника [50, 135, 149, 273, 346, 348, 424]. Обращает на себя внимание большой разброс данных, которые мы встречаем у разных авторов, что, по всей видимости, связано с различными методическими подходами и неоднородными группами обследуемых пациентов.

Морфологическая картина слизистой оболочки верхних отделов ПТ демонстрирует более выраженные воспалительные изменения на макро- и микроскопическом уровне у детей с ДСТ с формированием лимфоидных фолликулов [16, 118, 142, 154, 321, 327]. На фоне дисплазии при эзофагите выявлена выраженная инфильтрация эпителия пищевода нейтрофилами и подлежащей стромы мононуклеарами [16]. Морфометрия слизистой оболочки

желудка у диспластиков показала противоречивые результаты: в одних работах указывается на снижение её толщины в антравальном отделе желудка, не достигая степени атрофии [304, 396], в других – на атрофию слизистой в теле желудка и диффузную инфильтрацию в антравальном отделе [164]. В биоптатах слизистой оболочки ДПК были зафиксированы явные признаки деструкции СТ в виде накопления ГАГ, изменения формы эластиновых волокон, а также скучной эозинофильной инфильтрации и гиалиноза сосудов [50, 280]. Репаративные процессы у этих пациентов отличались преимущественным образованием коллагена III типа и атрофией слизистой оболочки [164].

ДСТ выступает в роли фактора, усугубляющего выраженность клинических симптомов при синдроме раздраженного кишечника. Указанное заболевание у диспластиков характеризуется большей степенью висцеральной гиперчувствительности и большей выраженностью вегетативной дисфункции, тревожностью [40, 67]. Частые обострения заболевания в течение года, появление спонтанных абдоминальных болей, возникающих обычно в вечернее время, перед дефекацией и при задержке стула более 2 суток, наличие нескольких зон пальпаторной абдоминальной боли одновременно – это особенности течения синдрома раздраженного кишечника на фоне ДСТ. Для детей дошкольного возраста, страдающих данной патологией, более типично развитие варианта поражения кишечника с преобладанием запоров, для детей подросткового возраста характерен вариант синдрома раздраженного кишечника с преобладанием болей и метеоризма [199, 206, 227, 311, 318].

Предлагаются разные объяснения особенностей течения патологии ПТ на фоне ДСТ [14, 16, 26, 29, 232, 242, 249, 272, 279, 424]. Подчеркивается роль нарушения слизеобразования (уменьшение нейтральных гликопротеинов), что указывает на дисфункцию эпителиоцитов и может привести к снижению резистентности гастродуodenальной слизистой [324]. В других работах, наоборот, выявлена повышенная секреция слизи в биоптатах из желудка и ДПК у детей с эрозивным гастритом и ДСТ [121]. У них зарегистрировано увеличение соотношения сиалогликопротеинов к фукозигликопротеинам в желудочном соке, что обуславливает дестабилизацию защитных функций слизистых оболочек. Снижение уровня связанной с белками фукозы, метаболита гликопротеинов, на фоне увеличения белков у таких пациентов может свидетельствовать о возможности частичного распада гликопротеинов еще до выхода их в желудочный сок и выработки «незрелого» (бедного гликопротеинами) желудочного секрета [121, 130]. Еще одним механизмом развития патологии ПТ считается нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений при воспалении, которые регулируются в том числе и системой местного иммунитета [121, 130].

Рецидивирующий характер воспалительных заболеваний желудка и ДПК объясняется нарушениями в иммунной системе (недостаточностью клеточного, фагоцитарного и

гуморального звеньев) [60, 351], высокой активностью свободно-радикального окисления мембранных липидов [51], а также недостаточностью фибробластов при ДСТ, отражающейся на выработке ГАГ, и дефиците определенных типов коллагена, что может приводить к замедленной регенерации и дестабилизации слизистой защиты [118, 121]. У ряда пациентов обнаруживаются антитела к коллагену, эластину, тканям тонкого и толстого кишечника, печени [255].

Некоторые гастроэнтерологи подчеркивают роль кишечного дисбиоза в развитии ДСТ. По их мнению, микроорганизмы, производящие ферменты, участвуют в метаболизме СТ и ее деструкции, влияя таким образом на развитие диспластических изменений [72, 250, 323].

Были предприняты многочисленные попытки установить наиболее информативные маркеры, которые бы достоверно указывали на наличие того или иного варианта заболевания ПТ у детей [8, 251, 401]. Однако выяснилось, что эти признаки неспецифичны и встречаются при разных формах патологии. Тем не менее, во многих работах подтверждена следующая закономерность: патология ПТ встречается чаще и протекает тяжелее при большем числе фенотипических маркеров ДСТ у ребенка [37, 149, 154, 324].

Таким образом, у детей с ДСТ нередко возникают патологические изменения в ПТ. Это проявляется предрасположенностью к возникновению эрозивно-язвенных процессов, рефлюксов в различных отделах ПТ и других нарушений моторики. Характер и причины этих изменений, по данным разных авторов, различны, данные порою противоречивы. Отсутствуют сведения об особенностях течения заболеваний ПТ у пациентов с разными диспластическими фенотипами. С учетом высокой распространенности патологии ПТ в детской популяции, хронизации многих заболеваний, их влиянии на качество жизни, в том числе во взрослом состоянии эта проблема является, безусловно, актуальной и требует дальнейшего исследования.

### **ДСТ и мочевыделительная система**

Значительное количество СТ содержится в структурах МВС. ДСТ довольно часто сочетается с патологией почек [41, 96, 110, 147, 213, 298]. По данным разных авторов ДСТ встречается у 23-80% таких пациентов [6, 52, 353]. И, наоборот, в группе детей, имеющих признаки ДСТ, распространенность патологии МВС также высока и составляет 38-80% [42, 103, 110].

Шальнова С.Н. выявила фенотипические различия проявлений ДСТ у детей с разной патологией почек. Так, при пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите чаще встречались астеническое телосложение, долихостеномелия, ГМС, тонкая растяжимая кожа. В отличие от них для детей с гломерулонефритом больше характерны нормостеническое и гиперстеническое телосложение, гипотелоризм глаз, низкий рост волос на лбу, ямка на

подбородке. При пиелонефрите чаще встречались изменения со стороны костной системы: деформация позвоночника, арахнодактилия, плоскостопие. Общими симптомами для всех заболеваний являлись высокое небо, сандалевидная щель, гипертelorизм сосков, деформация ушных раковин [106, 335]. Висцеральными маркерами ДСТ со стороны МВС считаются следующие признаки: нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), дисметаболическая нефропатия (ДМН), ПМР [110, 298].

Как же протекают различные заболевания МВС у детей на фоне ДСТ и при её отсутствии? Целый ряд исследований посвящен сравнению особенностей хронического пиелонефрита (ХрПН), их выводы нередко противоречивы. По данным ряда авторов дебют заболевания возникал позднее у детей с ДСТ ( $11,9 \pm 0,96$  лет), что объясняется постепенным нарастанием мезенхимальной недостаточности в пре- и пубертатном периодах [133, 305]. Нередко первое проявление пиелонефрита было спровоцировано физическими нагрузками. В то же время другие исследователи зарегистрировали более раннее начало заболевания у детей с тяжелой степенью ДСТ по сравнению с детьми без ДСТ [315]. По мнению ряда авторов у детей с ДСТ в более ранние сроки формируется ХрПН и хроническая болезнь почек [48, 201], чаще возникает камнеобразование в мочевых путях [315]. ХрПН у больных с ДСТ в 75% случаев протекает на фоне аномалий структуры и расположения почек, уменьшения объема почки и увеличения объема лоханки.

Большинство авторов отмечают часто рецидивирующее течение ХрПН у детей с ДСТ [48, 102, 114, 269]. При тяжелой степени дисплазии обострения могут наблюдаться до 4-6 раз в год [114]. О.В. Сидорович и соавт. выявили хроническое рецидивирующее течение у большинства детей с обструктивным пиелонефритом (81%) и лишь у части (29%) – латентное [196, 269]. Н.В. Вьюшкова обратила внимание на формирование неполной клинико-лабораторной ремиссии у лиц молодого возраста (18-35 лет) при ХрПН, что объясняется сниженным иммунным ответом на инфекционное воздействие у пациентов с ДСТ [48]. По данным других авторов вторичный пиелонефрит (обструктивный и дисметаболический) на фоне ДСТ даже в период клинико-лабораторной ремиссии характеризуется высоким процентом уродинамических и функциональных нарушений [90, 104, 114].

Степень выраженности клинических проявлений ХрПН у диспластиков разными авторами оцениваются по-разному. Так, одни считают, что он протекает малосимптомно, латентно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, характеризуется двусторонним поражением [42, 48, 298]. По результатам других исследований клинические признаки при обострении ХрПН не отличались у детей обеих групп [305]. В то же время многие авторы отмечают, что у детей с ДСТ активность воспалительного процесса во время обострений была выше, чем у пациентов группы сравнения [114, 269, 315].

По данным литературы у больных ХрПН на фоне ДСТ лабораторные изменения обычно носят умеренно выраженный характер. При сравнении с пациентами с пиелонефритом без ДСТ чаще выявляются микрогематурия (73% и 20% соответственно) [269], маркеры повреждения почек в виде микроальбуминурии и лейкоцитурии, коррелирующие с прогностической значимостью ДСТ, наличием аномалий почек и нарушениями почечной гемодинамики. У лиц молодого возраста с ХрПН и ДСТ выявлена скрытая дисфункция клубочков и канальцев, снижение скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва [42]. При тяжелой степени ДСТ диагностированы парциальные нарушения тубулярных функций почек в виде снижения концентрационной функции, никтурии, нарушения секреции и экскреции радиофармпрепарата по данным динамической реносцинтиграфии [114].

Ряд исследователей выявили изменения показателей допплерографии сосудов почек, в том числе повышение скоростных показателей в почечных артериях [6, 42, 48, 287]. Интересно, что, по мнению одних авторов, доминируют изменения в крупных почечных артериях (в основной почечной и интранефральных) [48, 305], по мнению других, – в средних и мелких (сегментарных и междолевых) [114, 288]. Третья группа авторов обращает внимание на множественные крупные аневризмы почечных сосудов с высоким риском развития вазоренальной гипертензии [48.]. В других работах изменение гемодинамики, напротив, характеризуется снижением скоростных показателей и индексов периферического сопротивления на уровне стволовых почечных артерий и сосудов среднего калибра. На уровне артерий мелкого калибра у детей с ДСТ выявлено снижение максимальной систолической скорости кровотока. Эти изменения прямо соотносятся со степенью тяжести ДСТ [115, 305].

Литературные данные свидетельствуют о влиянии ДСТ на течение не только пиелонефрита, но и других заболеваний почек [104, 106, 127, 150, 152, 165, 219, 194, 270]. Установлена высокая частота ДСТ у детей с разными формами гломерулонефрита [162, 182, 270]. У таких пациентов заболевание нередко является резистентным к терапии, неблагоприятный прогноз является следствием поражения не только почек, но и сердца [103].

Проявления ДСТ у детей с оксалатными нефропатиями изучено О.А. Игнатовой и соавт. Связь данного исследования с проблемой ДСТ обусловлена тем, что щавелевая кислота является конечным продуктом обмена ряда веществ, участвующих в обмене СТ (аминокислоты глицин, серин, гидроксипролин). По результатам работы у детей с ДМН диспластические изменения встречались чаще, чем у здоровых в контрольной группе. В то же время проявления ДСТ были более выражены у детей с ХрПН по сравнению с пациентами с ДМН [104, 127, 229, 236]. И.Н. Захарова и соавт. показали, что у большинства детей с интерстициальным нефритом также имеются многочисленные признаки дисэмбриогенеза СТ, которые характеризуются, в том числе, аномалиями развития мочевой системы [95].

Диспластические изменения могут касаться и мочеточников. По данным литературы при врожденном мегауретере в стенке мочеточника имеет место гиперплазия СТ вплоть до тотального замещения всех слоев стенки мочеточника, гиперплазия коллагеновых и эластических волокон, фрагментация и дискоординация мышечных волокон, сегментарная гипоплазия мышечного слоя, что приводит к функциональной обструкции в дистальном сегменте мочеточника [165, 315].

Хронический цистит у детей с ДСТ имеет ранний дебют заболевания, более длительное малосимптомное течение с частыми обострениями, встречаются более тяжелые формы (гранулярная и буллезная). Цистит нередко протекает на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря преимущественно по гипорефлекторному типу, имеет осложненное течение, высокий процент выявления ПМР, ХрПН, рефлюкс-нефропатии и врожденных аномалий развития почек [194, 198, 256, 294, 343].

Таким образом, многочисленные работы доказали, что ДСТ является фактором, способствующим формированию патологии МВС у детей. В то же время результаты исследований не однозначны, порою противоречат друг другу. Отсутствуют информация об особенностях заболеваний МВС у пациентов с разными диспластическими фенотипами и разной степенью выраженности несостоительности СТ. В ряде работ предпринята попытка изучения механизмов реализации влияния ДСТ на развитие патологии МВС у детей, но они не до конца установлены.

### **ДСТ и другие системы органов**

СТ находится практически во всех органах и структурах, поэтому проявления её несостоительности также распространены в организме с большей или меньшей степенью выраженности.

Так, со стороны дыхательной системы к признакам ДСТ относятся бронхэктазы, спонтанный пневмоторакс, кисты и гипоплазия легких [10, 28, 32, 35, 100, 160, 211]. У детей с признаками ДСТ в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, встречаются аномалии ветвления бронхов [51], деструкция межальвеолярных перегородок и апикальные буллы, трахеобронхомегалия и трахеобронхомаляция, вызванные патологией обмена СТ [211, 350].

У пациентов с ДСТ тяжелее протекают заболевания дыхательной системы, нередко возникают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [139, 140, 211]. Типично присоединение бронхиальной обструкции при пневмониях. Для бронхиальной астмы на фоне ДСТ характерны более ранний дебют заболевания (в 5 и 6,5 лет соответственно), меньшая устойчивость к эмоциональным и физическим нагрузкам, нетипичное и более тяжелое течение, высокий процент сопутствующих заболеваний [34, 43, 137, 292]. При лечении таких пациентов

требовалось длительное применение бронхолитической и кортикостероидной терапии [51, 292]. По данным одних авторов, наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена лишь у 27% детей с бронхиальной астмой и ДСТ, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 85% [51]. По данным других, у детей-диспластиков, наоборот, чаще отмечается отягощенная наследственность и повышенный уровень Ig E [33, 137].

Клетки крови и кроветворная ткань эмбриогенетически имеют мезенхимальное происхождение и являются разновидностью СТ. Для детей с ДСТ характерны экхимозы, повторные носовые кровотечения, повышенная кровоточивость десен, длительные и/или обильные менструации, длительные кровотечения при порезах [18, 110, 286, 289].

В литературе приводятся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза при этом синдроме: тромбоцитопатии, снижение активности факторов свертывающей системы, нарушение конечного этапа свертывания крови [6, 15, 58, 191, 286]. В целом эти симптомы свидетельствуют о нарушениях сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза при ДСТ [15, 153, 274, 276].

Интересно, что в разных исследованиях по изучению агрегационной способности тромбоцитов получены отличающиеся результаты. Так, в одних работах выявлено снижение агрегационной функции тромбоцитов [5, 197], в других, наоборот, – повышение, а также активация коагуляционного звена гемостаза в виде гиперкоагуляции и тромбинемии [276]. Противоречивые данные получены в других исследованиях, где у одних и тех же пациентов с ДСТ выявлено одновременно повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение деформируемости красных клеток крови, увеличивающие риск тромбообразования, и снижение фибринолиза, факторов свертывания крови, ведущие к гипокоагуляции [24, 58, 119, 153, 285, 331]. Даже в Российских рекомендациях приводятся данные о разнонаправленных изменениях в системе крови у детей с ДСТ, а именно снижение или увеличение агрегационной функции тромбоцитов; увеличение или снижение фибриногена; увеличение или снижение уровня антигена фактора Виллебранда или его ингибитора [208]. В ряде работ у детей с ДСТ продемонстрированы изменения эритрона [204, 241].

«Гематомезенхимальные дисплазии – пестрая и не до конца ещё расшифрованная палитра нарушений гемостаза», – писал З.С. Баркаган [15]. Пожалуй, эта фраза наилучшим образом объясняет современное состояние проблемы.

Наряду с нарушениями в системе гемостаза у девушки с ДСТ обнаружены отклонения менструальной функции, проблемы с течением беременности и родов [134, 138, 155, 314, 339]. Показано, что ДСТ отягощает течение эндокринной патологии [144]. Повышенная частота образования аневризм сосудов, кист головного мозга – еще одна особенность пациентов с ДСТ [91, 154, 235, 332].

Со стороны нервной системы, по мнению ряда авторов, у детей с ДСТ наблюдаются различного рода астено-невротические проявления [1, 40, 88, 132, 146, 156]. К этому можно добавить высокие показатели личностной тревожности, завышенный уровень нейротизма и низкие показатели самооценки детей с выраженным признаками ДСТ [112, 190, 247]. Возможно, изменения личности носят вторичный характер и связаны с формированием «комплекса неполноценности» у лиц, имеющих те или иные физические дефекты [230, 235, 237]. Исходным фоном для формирования вегетососудистой дистонии (ВСД) при ДСТ являются слабость субэндотелиального слоя сосудов, аномалии развития и ослабление связочного аппарата позвонков [40, 112, 209, 268, 332, 350].

При ДСТ чрезвычайно распространена патология органов зрения. К фенотипическим маркерам ДСТ принято относить голубые склеры, миопию, гиперметропию, астигматизм, ангиопатию и отслойку сетчатки, подвыпих хрусталика, косоглазие, увеличение длины глазного яблока, плоскую роговицу [4, 11, 77, 170, 264, 391]. Большинство исследователей отмечают сочетаемость патологии зрения и признаков ДСТ у детей с разной соматической патологией, статистически значимо превышающее средние популяционные данные [51, 77].

Многие авторы акцентируют внимание на полиорганном характере диспластических проявлений у детей с ДСТ [6, 89, 147, 207, 215, 216, 220, 239, 246]. Так, сочетание поражения 7 систем встречалось у 25% детей с бронхолегочной патологией и ДСТ [51, 336], 3 систем – у 2/3 пациентов с ХрПН и ДСТ [114]. В другой работе многочисленные признаки ДСТ сердца выявлены у 70-74% детей с пиелонефритом и гломерулонефритом [52].

По данным В.Г. Арсентьева в среднем у ребенка с ДСТ обнаруживается более 8 маркеров (4 со стороны сердца, 1,3 со стороны органов брюшной полости, 3,2 со стороны шейных позвонков и сосудов). Некоторые из них можно отнести к функциональным (изменения на ЭКГ), наличие асимметрий кровотока при ультразвуковом исследовании (УЗИ), нестабильность шейного отдела позвоночника, деформации желчного пузыря), другие носят морфологический характер (гипоплазия и подвыпих шейных позвонков, малые аномалии сердца) [6]. Сочетание ДСТ с полиорганными нарушениями, по мнению автора, диагностируется более чем в 50% случаев.

И аналогичных примеров в литературе можно найти великое множество [89, 132, 134, 220, 268]. Высокая частота ДСТ при различных заболеваниях свидетельствует о системности поражения, что связано с «вездесущностью» СТ, составляющей строму всех органов и тканей. Одним из объяснений данного факта является совпадение сроков дифференцировки соединительнотканых структур сердца, сосудов, кожи, почек, позвоночника в период внутриутробного развития [52, 78]. Воздействие экзо- и эндогенных неблагоприятных факторов в это время приводит к возникновению сложных патологических нарушений и

полисистемности поражения [49, 400].

«Можно полагать, что предрасположенность к определенным болезням или к их хронизации может быть обусловлена врожденной неполноценностью СТ. В связи с этим следует, что ее выявление имеет большое значение не только для оценки общего состояния здоровья ребенка, но и для профилактики возможных заболеваний, дифференциальной диагностики, рационального лечения, предупреждения хронизации процесса», – пишет Т.И. Кадурина [110].

Таким образом, в большинстве исследований рассматриваются проявления ДСТ отдельно со стороны какой-то одной системы органов, в то время как организм – это единая система. Проблема ДСТ комплексная, требующая целостного подхода.

### **Биохимические изменения, характерные для ДСТ**

В диагностике ДСТ имеют значение биохимические методы исследования, позволяющие оценить состояние обмена веществ СТ, уточнить диагноз, прогнозировать течение заболевания и судить об эффективности реабилитационной терапии [58, 203, 275, 414, 418]. Процессы синтеза и распада элементов СТ у детей обычно идут одновременно. По интенсивности выделения оксипролина, главной аминокислоты коллагена, и других аминокислот можно судить об активности его катаболизма. Генетические дефекты синтеза коллагена приводят к уменьшению его поперечных связей и возрастанию количества легкорастворимых фракций. Именно поэтому при разных формах ДСТ отмечается увеличение оксипролина в сыворотке крови и в суточной моче прямо пропорционально тяжести патологического процесса [22, 65, 110, 181, 246, 260, 271, 375]. В то же время в другой работе показано, что оксипролин в суточной моче и магний в ротовой жидкости не изменялись у молодых людей с ГМС [126]. В ряде работ уточняется, что о деструкции коллагена свидетельствует уровень свободного оксипролина, а пептидносвязанная фракция и коэффициент свободный/пептидносвязанный оксипролин отражают процесс образования коллагена [121, 337].

О катаболизме межклеточного вещества судят по величине экскреции ГАГ [60, 110, 232]. У больных с различными клиническими вариантами болезней СТ наблюдается их повышенное выведение с мочой, изменение соотношения разных фракций (снижение кератан-сульфатов, ГАГ III вида в структуре общих ГАГ) [1, 22, 246, 271]. Ряд авторов в качестве информативных лабораторных маркеров состояния СТ предлагают определять уроновые кислоты и гексозы сульфатированных и суммарных ГАГ, фибронектин сыворотки крови [45, 164, 233].

Показано, что оксипролин и ГАГ в суточной моче превышали возрастную норму практически у всех детей с врожденным мегауретером. При этом нарушения метаболизма легкой степени (показатели не превышали 50% от нормы) отмечались у 23% обследованных

детей, нарушения средней степени тяжести (превышение показателей составляло 50-100%) – у 43%, тяжелые нарушения метаболизма (показатели более 100% от нормы) – у 31% пациентов [150, 165].

Интересные биохимические исследования проведены в Ижевске. У детей с ДСТ и ХГД выявили повышение содержания ФНО- $\alpha$  и различных показателей обмена коллагена (свободного, пептидносвязанного и белоксвязанного оксипролина). В большей степени изменения были выражены при *Helicobacter pylori*-ассоциированном варианте гастрита. По мнению авторов, под влиянием повреждающих факторов эпителиальные клетки желудка способны синтезировать ФНО- $\alpha$ . Он, в свою очередь, действуя как паракринная или аутокринная субстанция, вызывает мезангимальную пролиферацию, синтез простагландина E<sub>2</sub>, секрецию коллагеназы и продукцию коллагена IV типа. Все это приводит к изменению показателей обмена коллагена у детей с ХГД [105, 121, 130]. Выявлено увеличение свободного гидроксипролина и снижение соотношения его пептидносвязанной фракции к свободной в крови при обострении ХГД и в большей степени при язвенной болезни. По мнению авторов, это свидетельствует не только о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации, но и подтверждает наличие ДСТ [121, 123].

Чаще всего в указанных работах использовались биохимические методики. Они приемлемы для определения веществ, содержащихся в биологических жидкостях в больших и средних количествах, но не являются точными для оценки следовых показателей. Кроме того, некоторые аминокислоты, например, гидроксипролин, не только составляют 12-14% аминокислотных остатков коллагена, но и содержатся в C<sub>1</sub>-субкомпоненте комплемента (5% от общего состава аминокислот), в таком же количестве в пропептидах проколлагена и в меньшем количестве в эластине и ацетилхолинэстеразе. Это, в известной степени, может искажать получаемые результаты, тем более что тест дает представление об обмене коллагенов в целом без учета их типоспецифической принадлежности [110, 150, 244].

Предприняты попытки выявления других биохимических маркеров ДСТ, в первую очередь, аминокислот с использованием жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии. Косвенным маркером активного распада коллагена считается повышенное содержание гидроксипролина, лизина и пролина в крови, возрастание уровня которых, по данным ряда авторов, коррелирует с повышением количества оксипролина в суточной моче [44, 110]. У детей с ДСТ выявлено увеличение содержания глутаминовой аминокислоты, треонина, метионина и снижение уровней цистина, тирозина, 3-метилгистидина [137].

У детей с ДСТ оценивались и другие маркеры состояния СТ, в том числе СТТ коллагена 1 типа сыворотки крови – продукт распада коллагена 1 типа. Последний составляет более 90%

органического матрикса кости. СТТ служит прямым маркером костной резорбции, которая у детей обычно идет одновременно с процессом восстановления данной ткани.

Остеокальцин – белок костного матрикса, не относящийся к группе коллагена, синтезируется остеобластами. Основная его часть входит в состав внеклеточного матрикса костной ткани, который затем минерализуется с образованием новой кости, а оставшаяся часть попадает в кровоток. Его уровень в крови считается маркером активности метаболизма костной ткани, отражая как процессы её синтеза, так и остеомаляции.

Доказано участие трансформирующего фактора роста бета 1 ( $\text{TFR}\beta 1$ ) в продукции белков экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, коллагенов I-IV типов, эластина, протеогликанов, гиалуроновой кислоты и др.). Это достигается его сложным взаимодействием с другими цитокинами и фактором роста СТ ( $\text{GF CT}$ ) [93, 354]. У взрослых пациентов с ДСТ выявлено нарушение процессов межклеточного взаимодействия в виде повышения уровня межклеточных и сосудистых молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1, др.) в плазме крови [349]. В литературе встречается серия работ, в которых у лиц с ДСТ проводилось определение N-терминального пропептида коллагена III типа ( $\text{pN-III}$ ) в сыворотке крови, экскретируемых коллагеновых пептидов в моче, но пока данные методики не нашли широкого применения на практике [410, 415].

Современные достижения в биохимии открыли для ученых новый спектр ферментов, активно участвующих в метаболизме СТ, – коллагеназы, ММП. Это семейство из более 20 внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [39, 65, 79, 124, 194, 248, 302, 378]. К ним относится интерстициальная коллагеназа ММП-1, гидролизующая спиральную область коллагена I, II, III типов. ММП-9 является желатиназой B, деградирует коллаген V и IV типов, формирующие интерстициальную ткань и базальную пластину. ММП-1 и 9 участвуют также в расщеплении энтектина и других неколлагеновых белков соединительнотканного матрикса.

По данным литературы изменения, характерные для ДСТ, – это нарушение созревания клеточных элементов, стимуляция цитокинами гиперпродукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, снижение активности ММП, разрушающих коллаген. Есть данные, что активность ММП находится под влиянием ионов магния, дефицит которого, вероятно, приводит к повышению активности коллагеназ и более низкой активности эластаз [334, 357, 359, 371, 374, 382, 404, 411]. При ПМР у детей с ДСТ обнаружено снижение активности ММП 2 и 9 типов и увеличение ингибиторов ММП 1 и 2 типов, что указывает на доминирование фиброзирующих процессов [373, 425]. Большинство авторов считает, что активность многих видов ММП повышенна у детей с ДСТ [124, 166, 302, 406]. Работы по изучению ММП у детей с ДСТ немногочисленны, проведены на группах пациентов с разной

патологией, полученные данные часто противоречивы.

У детей с ДСТ в некоторых работах оценивались другие показатели. Щелочная фосфатаза (ЩФ) – группа цинк-содержащих ферментов, находящихся в большинстве тканей организма. Их активность связана с клеточными мембранами. Поступление ЩФ в кровь происходит преимущественно из печени и костной ткани, обуславливая разные фракции данного фермента. Повышение ЩФ в крови чаще всего связывают с активизацией обменных процессов в костной ткани или холестазом. Комплексная оценка уровня ЩФ вместе с клиническими проявлениями патологии и определением других маркеров холестаза (ГГТП, билирубин и пр.) позволяет дифференцировать эти состояния. Костная фракция ЩФ (остаза) синтезируется делящимися остеобластами в костной ткани. Это мембранный белок, который находится в больших количествах на апикальной (секреторной) поверхности активных остеобластов. По данным литературы в группе детей с ДСТ определялись более высокая, чем в группе сравнения, активность общей ЩФ, хотя и в пределах нормальных значений, сниженные уровни холестерина, а также электролитов – общего кальция и фосфора [6, 108]. Информация по содержанию фракций ЩФ у пациентов с ДСТ скудная.

Ряд работ посвящены роли магния в патогенезе ДСТ [71, 221, 302]. Предполагается, что при дефиците магния в СТ замедляется синтез всех структурных молекул (протеогликанов, ГАГ, коллагена и эластина). В результате механические свойства СТ ухудшаются. Кроме того, дефицит магния может приводить к снижению активности гиалуронансинтетаз (синтезируют основу гелеобразной среды гиалуронан) и повышению активности гиалуронидаз, что приводит к частичной деградации геля, составляющего основу экстрацеллюлярного матрикса [71, 302, 410]. Низкое содержание магния в питательной среде увеличивает долю клеток, экспрессирующих маркер клеточного старения бета-галактозидазу, экспрецию СТТ коллагена 1 типа с мочой, значительно ускоряет старение фибробластов и в целом СТ [399]. Увеличение концентрации магния в сыворотке крови в эксперименте уменьшает уровни коллагеназы ММП-1 и секрецию коллагеназы ММП-2 [391].

У большинства детей с ДСТ наблюдается нарушение макро- и микроэлементного статуса: снижение уровня кремния (100%), селена (95,6%), калия (83,5%), кальция (64,1%), меди (58,7%), марганца (53,8%), магния (47,8%) и железа (46,7%) [1, 108, 379]. Все указанные макроэлементы принимают активное участие в минерализации костной ткани, синтезе и созревании коллагена. У детей с ДСТ выявлен недостаток пиридоксина [298].

Современным трендом в изучении проблемы ДСТ является определение показателей внутриклеточного энергетического обмена. Данный вид обмена – это комплекс процессов, включающий химические и физико-химические реакции как в организме в целом, так и на уровне отдельной клетки. Последнее происходит, в первую очередь, в митохондриях.

Интенсивность синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь данных органелл, ключевым участником этого процесса является L-карнитин. Он обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы в митохондрии, где происходит их окисление с образованием ацетил-КоА – участника цикла Кребса. Карнитин участвует в регуляции не только жирового, но и белкового, углеводного обмена, повышает чувствительность тканей к инсулину [31, 212, 214, 216, 390, 420].

По данным литературы у пациентов с ДСТ нередко выявляются вторичный энергодефицит, признаки окислительного стресса и гипоксии [31, 183, 290]. Все это способствует прогрессированию основной симптоматики. Изменения газотранспортной функции проявляются в увеличении уровня 2,3-дифосфоглицерата, что является сигналом о недостаточной оксигенации. Наряду с этим отмечено снижение уровня пировиноградной кислоты, что отражает срыв адаптационных возможностей эритроцитов в обеспечении тканей адекватным содержанием кислорода. У детей с ДСТ отмечается повышение уровня лактата (нередко с развитием лактатацидоза), лактатдегидрогеназы, снижение сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов [31, 98, 290, 326]. Развитие окислительного стресса у детей с ДСТ подтверждается снижением резистентности мембран эритроцитов, увеличением содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови [256].

В ряде работ оценивалось состояние иммунитета у пациентов с ДСТ. Иммунная система больных с ДСТ характеризуется иммунодефицитом, который на клиническом уровне проявляется рецидивирующими и хроническими воспалительными процессами в верхних дыхательных путях, ЛОР-органах, легких, почках и кожных покровах [47, 60, 237, 330, 351].

Возникающий при метаболизме коллагена иммунный ответ в виде циркулирующих антител к этому белку – физиологический процесс, отображающий элиминацию продуктов жизнедеятельности коллагеновых волокон. Он может характеризовать уровень активности иммунной системы, косвенно указывая на вовлеченность в процесс отдельных типов коллагена. Содержание антител к коллагену I и II типа у детей с ДСТ умеренно повышенено, причем наиболее достоверны изменения уровня антител к коллагену II типа [136, 244, 268, 278, 293].

Не смотря на то, что генетикам пока не удалось выявить причинно значимые для ДСТ гены, имеются результаты определения важных для разных групп пациентов антигенов гистосовместимости [5, 30, 416, 419]. Так, HLA-B35, HLA-B12 обнаружены у детей и с ПМК, и с ГМС [60, 177, 319]. Кроме того, при синдроме ДСТ сердца обнаружена повышенная частота и других антигенов гистосовместимости (HLA A3, B12, B27) [368]. При врожденной патологии СТ на мембрanaх лейкоцитов определяется повышенное представительство HLA A28, B35, Cw5, Cw52, сниженное – A2, B12, Cw3 [60]. Считается, что повышенная экспрессия HLA-B35 приводит к нарушению метаболизма коллагена вследствие низкого содержания

внутритканевого магния [373, 417]. Анализ G-T полиморфизма генов коллагена I типа COL1a1 проведен у 35 детей с ДСТ, у 13 (37,1%) из них выявлено наличие функционально неполноценного аллеля s, что не отличается от частоты в популяции [6]. Большинство генетиков подчеркивает, что основные открытия и решения в области ДСТ предстоит сделать в будущем.

Таким образом, для уточнения состояния СТ используется широкий спектр маркеров, отражающих как процессы биосинтеза, так и деградации отдельных компонентов СТ. Клиническое значение и патогенетическая роль многих из них не до конца ясна. В разных исследованиях иногда получены противоречивые результаты, что может быть объяснено, в том числе, разными объектами исследования и используемыми методиками. Существуют огромные различия в причинах нарушений и особенностях обмена веществ СТ при моногенно обусловленных наследственных нарушениях СТ и мультифакторных формах ДСТ. В доступной литературе нам не встретились данные об особенностях обмена веществ у детей с ДСТ и различными диспластическими фенотипами, этот вопрос требует изучения.

### **Ведение детей с ДСТ**

Современные подходы к ведению детей с ДСТ изложены в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения СТ у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения» [208]. Желательны максимально ранняя диагностика данного состояния и постоянное медицинское наблюдение за детьми, контакт с их семьями. «Предупрежден, – значит, вооружен», – эта известная фраза как нельзя лучше подходит пациентам с ДСТ.

Основные принципы ведения пациентов с патологией обмена СТ включают немедикаментозную терапию (адекватный режим, лечебную физкультуру, физиотерапию, психотерапию), диетотерапию (пищу, богатую белком, аминокислотами, микроэлементами), медикаментозную терапию [36, 44, 61, 86, 122, 172]. «ДСТ – это образ жизни!» – основной лозунг ведения пациентов.

Режим детей с ДСТ при отсутствии значимых заболеваний общий с правильным чередованием труда и отдыха. Он должен включать адекватные физические нагрузки без риска травматизации, поэтому показаны плавание, ходьба, велосипед, ушу, лечебная физкультура; противопоказаны борьба, тяжелая атлетика, другие силовые виды спорта. Повышенная гибкость детей с ДСТ позволяет им достигать успехов в гимнастике, акробатике, балете и т.п., но и риск травматизации у них при этом выше, чем у других спортсменов, поэтому, в первую очередь, для них полезны дозированные физические нагрузки без стремления к спорту высоких достижений. Детям с ДСТ рекомендуется массаж, физиотерапия для улучшения трофики тканей, проводят мероприятия, способствующие укреплению мышечно-связочного аппарата,

коррекцию осанки, плоскостопия [126, 300, 303, 325].

Медикаментозная терапия назначается с целью стимуляции коллагенообразования, коррекции нарушений синтеза и катаболизма ГАГ, стабилизации минерального обмена, коррекции уровня свободных аминокислот крови, улучшения биоэнергетического состояния организма [9, 12, 167]. Коллагенообразование стимулируют лизин, пролин, L-карнитин, кофакторами его синтеза и созревания служат витамины С, Е, В, макро- и микроэлементы. Для коррекции нарушений синтеза и катаболизма ГАГ назначают с заместительной целью препараты, содержащие хондроитинсульфат, в т.ч. с диметилсульфоксидом, глюкозаминсульфат, хондрамин, ГАГ. Улучшают состояние минерального обмена витамин Д, препараты магния, кальция, биоэнергетики – кудевита, кудесан, L-карнитин, др. [66, 128, 195, 212, 326, 314].

Конечно, очень сложно дать единые рекомендации детям с различной патологией, поэтому, в первую очередь, при ведении пациентов с ДСТ следует оказывать помощь с учетом общепринятых стандартов и используя индивидуальный подход, учитывающий диспластическое состояние СТ, которое у каждого отдельного пациента может проявляться по-разному. Тем не менее, разработка практических рекомендаций по ведению детей с конкретной патологией является актуальной. Ведение детей с особенностями развития СТ подразумевает не их полную нормализацию, а профилактику развития различных диспластикозависимых состояний и заболеваний, их осложнений, поддержание качества жизни пациентов на должном уровне.

Таким образом, проявления ДСТ можно найти со стороны практически всех систем и органов, нередко они сочетаются в разных вариантах, становясь наиболее значимыми при выраженной ДСТ. Наличие неблагоприятного диспластического фона влияет на возникновение и течение многих соматических заболеваний, патологии зрения, костной системы и пр. К сожалению, характер и степень влияния ДСТ разными исследователями оценивается по-разному, иногда противоречиво. Причины этого кроются, в том числе, в сравнении детей с разной нозологией, разного возраста, использовании разных методов оценки ГМС и выраженности проявлений ДСТ. В связи с этим актуальной является продолжение работы в данном направлении с использованием комплексного подхода и учетом современного тренда – оценки диспластических фенотипов.

## ГЛАВА 2

### ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования. Формирование групп исследования

В ходе работы обследовано 960 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет. На базах кафедры педиатрии педиатрического факультета (заведующий – профессор, д.м.н. С.Ф. Гнусаев) ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России (ректор – профессор, д.м.н. Л.В. Чичановская), ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №1» города Твери (главный врач – к.м.н. О.К. Устинова), ГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (главный врач – А.В. Зайцева), амбулаторного приема проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 396 человек с заболеваниями ПТ и МВС. Кроме того, у 564 детей и подростков оценены наличие и степень выраженности ГМС.

Исследование являлось когортным, открытым, проспективным, контролируемым. Оно включало несколько этапов (рисунок 2).

I этап – простое одномоментное общее обследование 564 детей и подростков на наличие ГМС с использованием кластерной одноступенчатой территориальной выборки. Возраст обследованных составлял от 3 до 17 лет включительно. Все они посещали один детский сад и одну среднеобразовательную школу в одном из «спальных» районов города с компактным проживанием населения. Всем детям проводились физикальный осмотр, антропометрия, определение ГМС по методу Бейтона, анализировалась медицинская документация в детских учреждениях.

II этап – одномоментное обследование 396 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет, проходивших стационарное и/или амбулаторное обследование и лечение по поводу заболеваний ПТ и МВС. Всем детям проведен комплекс лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с имеющейся соматической патологией, оценено наличие и степень выраженности проявлений ДСТ, определен диспластический фенотип.

III этап – углубленное инструментальное и биохимическое обследование 180 детей из включенных во II этап исследования с различной степенью выраженности ДСТ и разными диспластическими фенотипами с использованием иммуноферментных методик, жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии, пр. Тип исследования – серия случаев.

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

## Дизайн исследования

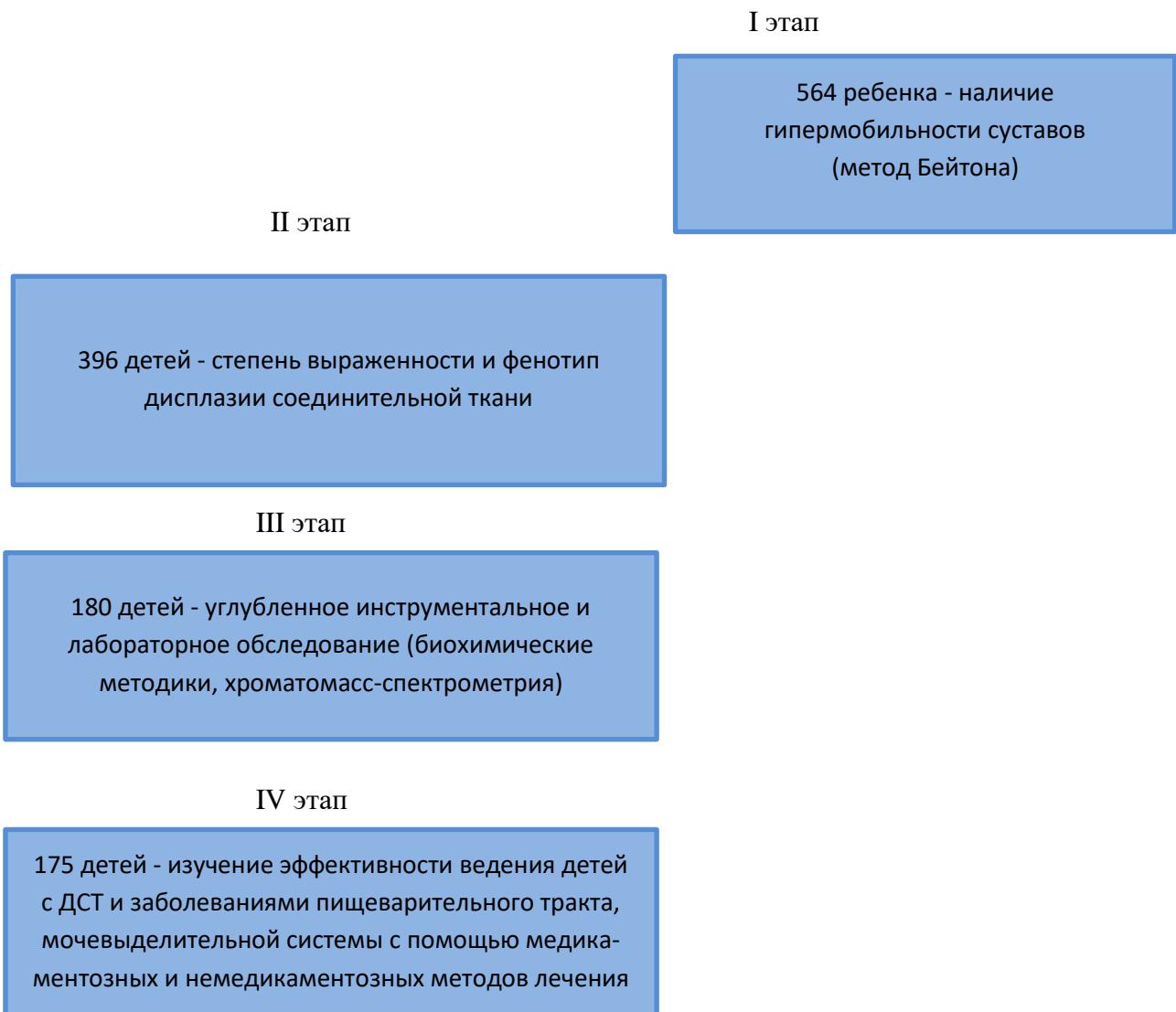


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Формирование групп исследования и уровни сравнения.

В ходе I этапа исследования осуществлена кластерная одноступенчатая выборка. Случайным образом среди всех 55 общеобразовательных школ города выбрана одна и соседний детский сад в том же районе. Подавляющее большинство детей и подростков, посещающих эти школу и детский сад, проживали в этом же «спальном» районе города, что позволяет делать выводы об эпидемиологической представленности исследуемых параметров. В I этап исследования включены все дети, посещающие выбранные школу и детский сад, которые на момент осмотра присутствовали в детских образовательных учреждениях. Не включено 9 детей, которые по разным причинам отсутствовали в момент проведения исследования.

Критерии включения детей и подростков в I этап исследования:

- возраст от 3 до 17 лет включительно;
- посещение выбранного детского сада или школы;

- добровольное информированное согласие пациента/родителей на проведение исследования.

Критерии невключения детей и подростков в I этап исследования:

- возраст до 3 лет, 18 лет и старше;
- отсутствие в детском учреждении на момент проведения исследования;
- нежелание пациента или его родителей принимать участие в исследовании.

У детей и подростков, представителей тверской популяции, оценивались частота встречаемости и степень выраженности ГМС, наличие ряда фенотипических проявлений ДСТ, основные параметры физического развития. За наличие ГМС принималась подвижность суставов при счёте по шкале Бейтона 4 и более баллов. ГМС считалась умеренной (2 степени) при 4-6 баллах, выраженной (3 степени) при 7-9 баллах. ГМС 1 степени при 0-3 баллах по методу Бейтона расценивалась как отсутствие ГМС, что соответствует общепринятым критериям и определениям [20, 110, 208, 388]. В итоге среди обследованных детей выделены группы с разной степенью ГМС и проанализирована частота встречаемости данного состояния в разных возрастных группах (таблица 1). Результаты I этапа исследования приведены в главе 3.

Таблица 1 – Распределение обследованных на I этапе детей по группам

Степени ГМС	Количество, чел.	Наличие ГМС	Количество, чел.
ГМС 1 ст.	328	нет	328
ГМС 2 ст.	180	есть	236
ГМС 3 ст.	56		
Всего	564		564

II и III этапы работы решали основные задачи исследования по выявлению особенностей формирования и течения заболеваний ПТ и МВС у детей и подростков в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ. Новизной исследования является установление закономерностей в зависимости от диспластического фенотипа пациентов.

В работе был реализован комплексный подход к пациенту с обследованием основных систем органов, оценкой состояния кожи и костно-мышечной системы, зрения, изучением данных анамнеза ребенка, наблюдением в катамнезе. Всем детям выполнено общеклиническое исследование, УЗИ органов брюшной полости, сердца, ЭКГ. Детям, предъявляющим жалобы на упорную изжогу, дискомфорт в верхних отделах ПТ, проводились суточная рН-метрия, ЭГДС. Пациентам с заболеваниями МВС при наличии показаний выполнено рентгеноурологическое исследование, сцинтиграфия почек, цистоскопия. Для оценки обмена веществ, энергетического обмена проведено изучение различных показателей с использованием биохимических, иммуноферментных методик, жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии.

Диагнозы ХГД, ХрПН, другие ставились в соответствии с общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными критериями с использованием утвержденных классификаций данных заболеваний у детей [55, 69, 213]. Диагноз ХГД подтверждался результатами морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, ХрПН – данными сцинтиграфии почек.

В ходе работы и анализа результатов исследования каждое явление рассматривалось в 3 плоскостях, предусматривая 3 уровня сравнения:

1-ый уровень сравнения – сопоставление детей с ДСТ и без ДСТ;

2-ой уровень сравнения – сопоставление детей с выраженной и умеренно выраженной ДСТ (ДСТ 3 ст и ДСТ 2 ст соответственно);

3-ий уровень сравнения – сопоставление детей с различными диспластическими фенотипами.

Среди обследованных на II этапе детей были выделены следующие группы:

1 группа включала 98 человек с выраженной ДСТ (41 и более баллов по методу Т.И. Кадуриной);

2 группа – 206 детей с умеренно выраженной ДСТ (21-40 баллов по методу Т.И. Кадуриной);

3 группа (группа сравнения) – 92 человека без явных признаков ДСТ (20 и менее баллов по методу Т.И. Кадуриной).

За наличие ДСТ принималась совокупность фенотипических и висцеральных маркеров, дающая оценку 21 балл и более по методике Т.И. Кадуриной. При оценке менее 21 балла делалось заключение о ДСТ 1 ст, что принято приравнивать к отсутствию ДСТ, т.к. единичные признаки несостоятельности СТ можно найти у большинства детей в популяции [1, 6, 110, 306, 333]. Такие пациенты вошли в группу сравнения.

У всех детей с ДСТ в соответствии с критериями, представленными в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения СТ у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения» [208], определен диспластический фенотип. При анализе имеющихся данных с его учетом деление пациентов с ДСТ проводилось на группы с марfanоподобным, элерсоноподобным и неклассифицируемым фенотипами, которые получили соответствующие буквенные обозначения – МФ, ЭФ и НФ. В группу с МФ включено 79 детей, в группу с ЭФ – 88, в группу с НФ – 137 человек.

Деление пациентов на группы представлено в таблице 2.

Группы, включенные в какое-либо сравнение, были сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии включения детей и подростков в II и III этапы исследования:

- возраст от 3 до 17 лет включительно;
- отсутствие наследственных форм ДСТ (синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, др.);

- для включения в группы исследования детей с заболеваниями ПТ и МВС – наличие соответствующих заболеваний, диагнозы которых установлены в соответствии с общепринятыми критериями диагностики;
- добровольное информированное согласие пациента/родителей на проведение исследования.

Таблица 2 – Распределение обследованных на II этапе детей по группам

Название группы	Количество, чел.	Название группы	Количество, чел.	Название группы	Количество, чел.
с ДСТ	304	с ДСТ 3 ст	98	МФ	79
		с ДСТ 2 ст	206	ЭФ	88
				НФ	137
без ДСТ	92	группа сравнения	92		92
Всего	396		396		396

Критерии невключения детей в II и III этапы исследования:

- возраст до 3 лет;
- наличие моногенно наследуемых синдромов поражения СТ;
- субкомпенсированные и декомпенсированные состояния по соматической патологии;
- наличие хронических заболеваний, оценка которых не входила в задачи исследования;
- сопутствующая органическая патология, которая могла оказать влияние на течение основного заболевания и фонового состояния;
- нежелание пациента или его родителей принимать участие в исследовании.

IV этап исследования был посвящен оценке эффективности ведения детей с ДСТ и заболеваниями ПТ, МВС с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов. В качестве медикаментозных методов у пациентов с ДСТ применялись препараты магния и L-карнитина, изучались их особенности действия у пациентов с разными диспластическими фенотипами и разной степенью выраженности несостоятельности СТ. К немедикаментозным методам относилось использование физиотерапевтического аппарата «Кивихол» для лечения ДЖВП по гипо- и гипермоторному типу.

Критерии включения детей и подростков в IV этап исследования:

- возраст – от 12 до 17 лет включительно;
- наличие гипомагниемии – для включения в группу лечения препаратами магния;
- наличие показаний к приему L-карнитина – для включения в соответствующую группу наблюдения;

- наличие ДЖВП по гипо- или гипермоторному типу – для включения в группу лечения с использованием аппарата «Кивихол»;
- добровольное информированное согласие пациента/родителей на проведение лечения.

Критерии невключения детей и подростков в IV этап исследования:

- возраст до 12 лет, 18 лет и старше;
- наличие хронических заболеваний, оценка которых не входила в задачи исследования;
- нежелание пациента или его родителей принимать участие в исследовании.

## **2.2. Методы исследования и статистической обработки информации**

Для решения поставленных в работе задач использован комплекс современных клинических и инструментальных методов исследования с учетом следующих критериев: информативность, хорошая воспроизводимость результатов, атравматичность.

Анамнестические сведения получены в ходе опроса детей и их родителей, при анализе амбулаторных карт (форма №112). Были заполнены специальные анкеты, которые содержали информацию о наследственности, течении пре-, интра- и постнатального периодов онтогенеза, перенесённых ребенком заболеваниях, жалобах детей, результатах обследования.

### Оценка проявлений дисплазии соединительной ткани

Наличие и степень выраженности ДСТ у детей оценивалось несколькими способами – по Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашеву, по Л.В. Аббакумовой, по Т.И. Кадуриной (Приложения 1-3). Во всех случаях происходило начисление баллов при наличии признака, баллы не начислялись при его отсутствии. ДСТ 1 степени приравнивалась к её отсутствию.

Степень выраженности ДСТ при оценке по Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашеву определяется следующим образом: легкая (1 степень, вариант нормы) ставится при наличии 2 главных признаков; умеренная (2 степень) – при 3 главных и 2-3 второстепенных или 3-4 главных и 1-2 второстепенных; выраженная (3 степень) – при наличии 5 главных и 3 второстепенных признаков. При составлении заключения о наличии и степени выраженности ДСТ у детей по Л.Н. Аббакумовой 1 степень ДСТ определялась при сумме 12 баллов и менее, при умеренной степени сумма составляла 13-23 балла, при выраженной степени – 24 и более баллов [1]. По методу Т.И. Кадуриной при сумме 20 баллов и менее диагностировалась 1 степень ДСТ, при сумме 21-40 баллов – 2-ая степень, при 41 и более баллов – третья степень ДСТ [109].

Для выявления ГМС пользовались системой Beighton [363]. Рассматриваемые признаки представлены в таблице 3. Каждый признак, выполняемый с любой стороны, оценивался в 1 балл. Сумма в 4 и более баллов свидетельствовала о наличии ГМС. Большинством исследователей степень ГМС оценивается как 1-ая, если обследуемый набирает от 1 до 3

баллов, как 2-ая – при 4-6 баллах и как 3-я – при 7-9 баллах по шкале Бейтона [20, 25, 99, 177, 266]. Считается, что признаки ГМС 1 степени можно найти практически у всех людей в популяции, она в большинстве случаев является физиологической нормой и расценивается как отсутствие ГМС. ГМС 2 степени расценивается как умеренная, 3 степени как выраженная.

Таблица 3 – Оценка гипермобильности суставов (по Beighton) [363]

Признак		Невозможно выполнить	Возможно выполнить
Противопоставление большого пальца руки предплечью	Справа	0	1
	Слева	0	1
Разгибание 5 пальца руки более или равно 90 градусов	Справа	0	1
	Слева	0	1
Разгибание в локтевых суставах более 10 градусов	Справа	0	1
	Слева	0	1
Разгибание в коленных суставах более 10 градусов	Справа	0	1
	Слева	0	1
Наклон туловища при прямых ногах, ладони касаются пола		0	1
Общий счет (сумма баллов всех признаков)		От 0 до 9	

В качестве признаков долихостеномелии использовались тесты запястья и большого пальца. Тест запястья («признак Walker – Murdoch») считался положительным в случае, когда пациент легко охватывал свое запястье мизинцем и большим пальцем противоположной руки с их перекрестом. Скрининг-тест большого пальца («Steinberg thumb sign») считался положительным, когда при сгибании II–V пальцев над согнутым (приведенным) первым пальцем дистальная фаланга последнего выступала за пределы V пястной кости.

Определение диспластических фенотипов проводилось на основании критериев, приведенных в Российских рекомендациях «Наследственные и мультифакторные нарушения СТ у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» [208].

Марfanоподобный (МФ) диагностировался после исключения наследственных нарушений СТ с марфаноидным фенотипом, при выявлении костных признаков системного вовлечения СТ (4-6 баллов), миопии  $\leq 3$  диоптрий, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Элерсоноподобный фенотип (ЭФ) определялся после исключения синдрома Элерса-Данло и наследственных нарушений СТ с ЭФ, выявления  $\geq 2$  малых признаков вовлечения кожи (рубцы, стрии, синяки, грыжи, птозы, кровотечения, бархатистая кожа, варикозно расширенные вены) в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

Неклассифицируемый фенотип (НФ) диагностировался после исключения наследственных нарушений СТ, МФ и ЭФ при ДСТ, при выявлении  $\geq 6$  признаков системного

вовлечения СТ, отягощённого семейного анамнеза по соединительнотканной патологии, лабораторных маркеров нарушения метаболизма СТ.

#### Инструментальные методики

Всем детям было выполнено общеклиническое исследование, УЗИ органов брюшной полости, сердца (ультразвуковой сканер Sonoscape S20), ЭКГ (аппарат Schiller AT101). Детям, предъявляющим жалобы на упорную изжогу, дискомфорт в верхних отделах пищеварительного тракта, проводились суточная рН-метрия (прибор «Гастроскан-24»), ЭГДС (эндоскоп фирмы Olympus).

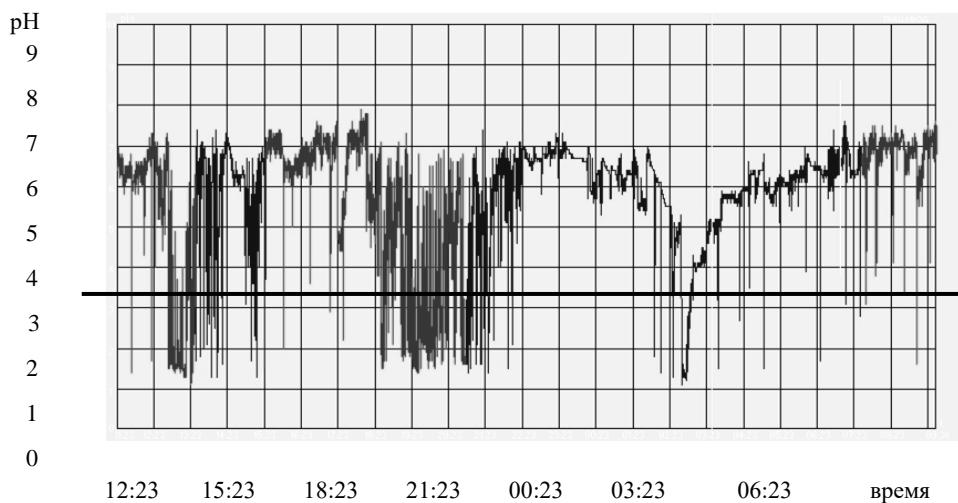


Рисунок 3 – рН-грамма с датчика в пищеводе ребёнка с ХГД и патологическим кислым ГЭР

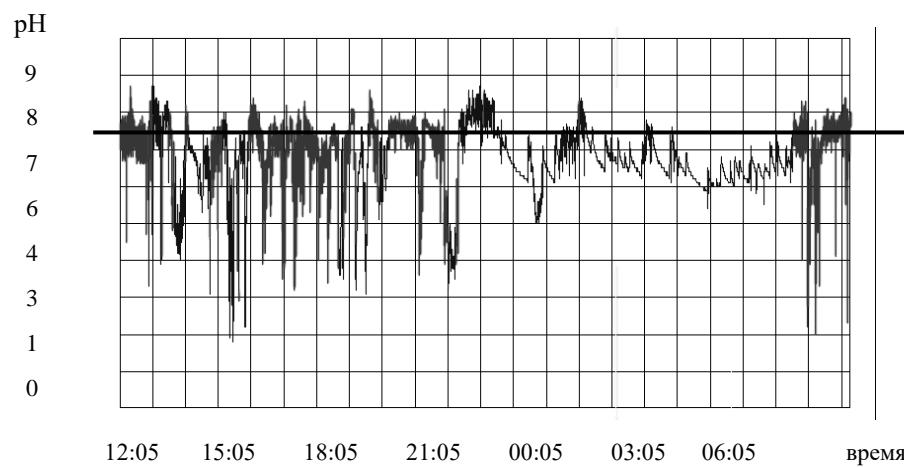


Рисунок 4 – рН-грамма с датчика в пищеводе ребёнка с ХГД и патологическим щелочным ГЭР

Если время, в течение которого в пищеводе регистрировалась кислая среда, превышало 4,2% от общего времени исследования, или общее число кислых забросов составляло более 46 в сутки, обобщённый показатель DeMeester был более 14,5, делалось заключение о наличии патологического кислого ГЭР (рисунок 3). Подъёмы рН в пищеводе выше 7,5 более 27 раз в сутки расценивались как патологический щелочный ГЭР (рисунок 4).

ДГР фиксировался как колебания рН выше 5 единиц по показаниям датчика, располагающегося в антральном отделе желудка. Ранее нами был разработан способ оценки

степени выраженности ДГР в баллах по графику колебаний рН за ночной период (с 22.00 до 7.00 часов), который использовали в этой работе. В соответствии с ним ДГР оценивается в баллах следующим образом (рисунок 5):

0 баллов – отсутствие колебаний рН выше 5 в ночное время;

1 балл – ДГР кратковременные, единичные, занимают не более 1/4 части анализируемого периода;

2 балла – ДГР возникают в основном в предутренние часы, занимают не более 1/2 части исследуемого времени;

3 балла – ДГР возникают на протяжении всей ночи, занимают более 1/2 части анализируемого периода.

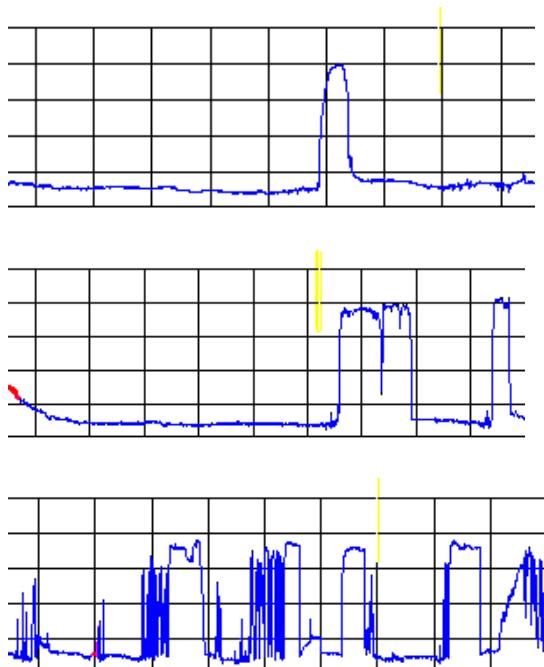


Рисунок 5 – рН-граммы детей с ДГР в 1, 2 и 3 балла соответственно (центральный отдел желудка)

Наличие *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка оценивали с помощью уреазного теста, дыхательного «Хелик-теста» (производитель ООО «АМА», г. С.-Петербург) [55], ИФА крови с определением количества антител к данной бактерии. «Хелик-тест» считался положительным, если после приёма мочевины концентрация продуктов её распада в выдыхаемом воздухе превышала  $0,9 \text{ мг}/\text{мм}^3$  или разница между первым и вторым окрашенными столбиками составляла не менее  $0,6 \text{ мг}/\text{мм}^3$ .

Рентгеноурологическое обследование включало внутривенную урографию, миционную цистографию. Введение рентгеноконтрастных веществ проводилось пациентам с ХрПН в период ремиссии для уточнения характера морфологических и функциональных нарушений. При рецидивирующем цистите проводилась цистоскопия.

Большинству пациентов с ХрПН выполнена сцинтиграфия почек на гамма-томографе «Эфатом» (Россия) с введением радиофармпрепарата для определения объема функционирующей паренхимы органа, оценки течения заболевания в динамике.

Детям с клиническими проявлениями патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) проведена МРТ данного сустава (аппарат Hitachi Aperto 0,4 т).

Переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT). Методология его выполнения следующая. Тест выполняется в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием – коридор стационарного отделения. Длина проходимого пути должна составлять не менее 30 метров с разметкой каждые 3 метра и точками разворотов в начале и конце дистанции. Пациент получал инструкцию о необходимости идти (не бежать) с максимально возможной скоростью в течение 6 минут. В teste оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за это время без вынужденных остановок. Для данного теста имеются относительные противопоказания: ЧСС выше 120 в мин в покое, систолическое АД более 180 мм рт.ст. и диастолическое АД выше 100 мм рт.ст.

#### Лабораторные методики

Клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи выполнялись и оценивались в соответствии с общепринятыми критериями. Анализы крови и мочи, оценивающие обмен СТ, брались в период отсутствия у детей острых заболеваний и ремиссии по соматической патологии при ее наличии. Уровень общей щелочной фосфатазы и ее костной фракции (остазы), а также остеокальцина в сыворотке крови определялся с использованием иммуноферментных тест-систем на реагентах линии Elecsis (Швейцария). За норму общей щелочной фосфатазы принималась уровень 100-645 Ед/л, ее костной фракции – 2,7-14,3 мкг/л, остеокальцина – 6,5-42,3 нг/мл [105].

Определение С-концевого телопептида (СТТ, β-CrossLaps тест) в сыворотке крови проводилось с помощью иммунодиагностикума фирмы Ostex International (США). Границы референтных значений для данного показателя отличаются в зависимости от возраста и пола ребенка, в связи с чем сравнение средних показателей СТТ в группах не имело смысла. Были использованы приведенные показатели СТТ, рассчитанные в каждом отдельном случае в процентах к медиане нормальных значений. В таблице 4 приведены границы референтных значений СТТ для детей разного пола, возраста и рассчитанные для них медианы [110].

Оценка уровня ММП в сыворотке крови 1 и 9 типов производилась методом ИФА. Референтный интервал для ММП-9 составлял 169-705 нг/мл.

Таблица 4 – Референтные значения СТТ сыворотки крови с учетом возраста, пола детей и рассчитанные для них медианы, нг/мл [110]

Возраст	Референтные значения	Медиана
до 1 месяца	0,440-2,227	1,434
1 месяц - 1 год	0,202-2,311	1,251
1 год - 9 лет	0,146-0,818	0,473
мальчики		
9-14 лет	0,231-1,238	0,716
14-17 лет	0,24-1,734	0,985
17-19 лет	0,101-0,791	0,445
девочки		
9-11 лет	0,303-0,996	0,602
11-13 лет	0,326-1,697	0,963
14-15 лет	0,144-1,202	0,672
16-19 лет	0,048-0,579	0,274

Наличие и количество аминокислот, уровня общего карнитина и его фракций в крови оценивали методом жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии (аппарат Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/МС, США). Данное исследование выполнялось в лаборатории молекулярной и биохимической диагностики научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (г. Москва). Образец крови из пальца пациента отбирался на специальную бумагу Watman 903, высушивался на воздухе в течение 4 часов, хранился при комнатной температуре. В лаборатории для проведения анализа из сухого пятна при помощи специального инструмента вырезалась проба диаметром 3,1 мм, соответствующая 3,2 мкл крови, обрабатывалась согласно преаналитической процедуре и автоматически оценивалась в хроматомасс-спектрометре. Результат представлял собой индивидуальный отчет с включением 14 аминокислот, 20 ацилкарнитинов, уровня свободного и общего карнитина.

За норму свободного карнитина в плазме крови принималась концентрация от 19 до 45 мкмоль/л, для общего карнитина (сумма свободного и ацилкарнитинов) – 41-149 мкмоль/л [290]. Нормы связанного карнитина в доступной литературе не приводятся. Известно, что общий карнитин крови составляет сумму свободного (обычно 70-80%) и связанного видов (20-30%). Диагностическое значение имеет определение в крови соотношения общего и свободного

карнитина. В норме соотношение свободный/общий карнитин не превышает 0,6-0,7; карнитиновый коэффициент (отношение связанного карнитина к свободной фракции) находится в пределах 0,25-0,43 [31, 290].

Среди 14 аминокислот 5 относились к незаменимым (Val, Leu, Xle, Met, Phe) и 9 к заменимым (Ala, Arg, Asp, Gly, Glu, Orn, Pro, Тир, Cit). Оксипролин и гидроксипролин являются производными пролина, синтезируются в организме. В таблице 5 приведена расшифровка названий аминокислот и их нормы содержания в крови.

Таблица 5 – Названия аминокислот и их нормы содержания в крови [130]

№ п\п	Сокращение латинское	Сокращение русское	Название аминокислоты	Заменимая или нет	Нормы в крови, мкмоль/л
1	Ala	Ала	Аланин	заменимая	157-543
2	Arg	Арг	Аргинин	полузаменимая	10-128
3	Asp	Асп	Аспарагиновая кислота	заменимая	1-218
4	Val	Вал	Валин	незаменимая	85-307
5	Gly	Гли	Глицин	заменимая	138-349
6	Glu	Глу	Глутаминовая кислота	заменимая	100-535
7	Leu	Лей	Лейцин	незаменимая	66-102
8	Xle	Илей	Лейцин/Изолейцин	незаменимые	50-310
9	Met	Мет	Метионин	незаменимая	6-37
10	Orn	Орн	Орнитин	заменимая	33-203
11	Pro	Про	Пролин	заменимая	108-228
12	Тир	Тир	Тирозин	полузаменимая	23-108
13	Phe	Фен	Фенилаланин	незаменимая	12-86
14	Cit	Цит	Цитруллин	заменимая	9-52
15	Oxy	Окси	Оксипролин	заменимая	16,7-23,6

Кроме 14 аминокислот, уровень которых определялся с помощью хроматомасс-спектрометрии, в работе оценивалось содержание оксипролина в крови (норма 16,7-23,6 мкмоль/л), оксипролина (норма до 274 мкг/сут) и гидроксипролина в суточной моче [105, 337]. Для этого после проведения серии химических реакций использовалась фотокалориметрия с длиной волны 490 нм и толщиной оптического пути 10 мм. Условиями для проведения данного исследования было соблюдение диеты в течение 3 дней перед обследованием (без крепких бульонов, экстрактивных веществ, свеклы, продуктов, содержащих витамин С в большом количестве). Для стандартизации результатов производился перерасчет содержания оксипролина на 1 г креатинина на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела.

Определение уровня сульфатированных ГАГ (s-ГАГ) проводилось в утренней порции мочи с использованием иммуноферментных тест-систем на реагентах линии Elecsis (Швейцария). s-ГАГ включают хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат, кератансульфат. Количество s-ГАГ определялось в мг/л мочи и пересчитывалось с учетом креатинина мочи в мг/ммоль креатинина [338].

Оценка содержания магния проводилась несколькими способами в разных биологических жидкостях. Магний слюны по данным литературы в норме составляет 0,4-0,9 ммоль/л [105]. Методика сбора была следующей: в стеклянные флаконы после предварительного ополаскивания ротовой полости водой собирали слюну путем сплевывания в течение 10-15 мин, ее центрифугировали и отделяли надсадочную жидкость, затем в ней определяли уровень магния. Традиционно в большинстве российских лабораторий в качестве нормы содержания магния в плазме крови принят уровень от 0,7 до 1,1 ммоль/л. По данным последних международных исследований рекомендовано считать нормальным для здоровых людей уровень магния плазмы 0,85-1,2 ммоль/л [71, 302, 379]. Эти стандарты учтены в работе. Кроме того определялся общий магний эритроцитов и магний в одном эритроците. Для этого общий магний эритроцитов делился на количество клеток красного ростка, определенных одновременно. Нормой для данного показателя считался уровень 1,65-2,65 ммоль/л [71].

#### Методы статистической обработки информации

Для сбора, хранения и обработки всей полученной информации была создана компьютерная база данных в программе Microsoft® Office® Excel® 2010 (Microsoft Corporation, Tulsa, USA) и IBM® SPSS® Statistics 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Величины необходимых размеров выборок определены при помощи модулей Sample size программ COMPARE2 3.85 и DESCRIBE 3.18 пакета WinPEPI© 11.65 (J.H.Abramson) для минимально значимых различий и величин переменных, полученных в пилотных исследованиях и из литературных данных, пороговой величине доверительной вероятности равной 5% и пороговой статистической мощности 80%.

Проверка распределения данных на нормальность проводилась методами визуализации (построением гистограмм с наложенными кривыми нормального распределения), а также с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Распределение всех значимых количественных переменных было близким к нормальному, что косвенно позволило сделать вывод о нормальности распределений ожидаемых показателей. Тем не менее, нами были использованы бутстреп-версии соответствующих параметрических тестов. Данные о распределениях количественных переменных приведены в виде  $M \pm m$ .

Методика бутстреп в широком смысле является основой инференциальной статистики, в данном случае представляет собой статистический анализ с интенсивным использованием

компьютера. Из полученного для анализа набора значений переменных программа производит большое количество выборок такой же численности (обычно 1000) и анализирует их. В данном случае полученное распределение по этим выборкам априори является нормальным. Эта методика занимает больше времени, но позволяет отказаться от применения менее мощных ранговых непараметрических тестов.

Для исследования статистической значимости взаимосвязей количественных переменных использовались корреляционный (линейный Пирсона или ранговый Спирмена) и регрессионный анализ.

Для оценки статистической значимости различий в распределениях количественных переменных в двух группах использовались бутстреп версии t-критерия Стьюдента (Student's t-test) при условии равенства дисперсий или Саттертуайта (Satterthwhaite), если гипотеза о равенстве дисперсий не поддерживалась. Если групп для сравнения распределений было больше двух, то использовалась бутстреп вариант дисперсионного анализа (Analysis of Variance – ANOVA) с апостериорным тестом Дункана.

Для сравнения повторных измерений использовались t-тест Стьюдента для повторных измерений и дисперсионный анализ повторных измерений – след Пиллаи, при количестве измерений более двух.

Статистическая значимость различий между качественными переменными в группах и таблицах небольшой размерности оценивалась при помощи точного критерия Фишера. В тех случаях, когда размерность таблиц не позволяла использовать точный критерий Фишера, применялись тесты хи-квадрат (Пирсона либо критерий соответствия). Если не соблюдалось обязательное для проведения теста хи-квадрат условие о максимальной доле ожидаемых величин в 25% ячеек таблиц сопряженности, использовался бутстреп вариант хи-квадрат с бутстреп увеличением размера групп.

В процессе построения моделей был использован ROC-анализ для определения компромисса между чувствительностью и специфичностью. С его помощью подбирались оптимальные точки разделения для перекодирования количественных признаков в качественные. Для анализа таблиц 2\*2 производился также расчёт отношения шансов и их 95% доверительного интервала.

Для определения наличия независимых от других переменных взаимосвязей и решения проблемы множественных сравнений использовались многомерные линейные и линеаризуемые модели (множественная линейная регрессия и логистическая регрессия).

В качестве пограничного уровня статистической значимости во всех случаях принимали значение одно или двустороннего  $p=0,05$ .

## ГЛАВА 3

### ДИАГНОСТИКА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

#### **3.1. Оценка частоты встречаемости и степени выраженности гипермобильности суставов у детей г. Тверь**

Для диагностики ДСТ у детей используются различные авторские методики, все они включают выявление ГМС чаще всего по способу, предложенному Бейтоном. Данные различных исследований по распространенности ГМС у детей разнообразны (от 7% до 40% и более), порою противоречивы [25, 56, 76, 384, 388]. В связи с этим в данной работе была поставлена задача оценить частоту встречаемости и степень выраженности ГМС у детей и подростков г. Тверь.

Для этого проведено простое одномоментное обследование 564 детей и подростков. 115 человек из них были дошкольниками и посещали один детский сад, 449 человек – ученики 1-11 классов одной из среднеобразовательных школ. Оба учреждения были выбраны в одном жилом районе города с компактным проживанием населения; подавляющее большинство детей посещали образовательные учреждения, находящиеся в непосредственной близости к их месту проживания. Возраст обследованных детей составлял от 3 до 17 лет включительно. Среди них было 302 мальчика (53,55%) и 262 девочки (46,45%).

В результате установлено, что ГМС 2 и 3 степени, состояния, которые могут расцениваться как действительно повышенная подвижность в суставах, встречались у 41,84% всех обследованных детей и подростков (236 чел). Умеренно выраженная ГМС 2 ст выявлена у трети (31,91%), выраженная ГМС (3 ст) – у каждого десятого (9,93%). ГМС 1 ст обычно приравнивается к отсутствию повышенной подвижности в суставах.

Известно, что частота встречаемости ГМС зависит от возраста, эти же усредненные показатели не отражают индивидуальные особенности детей, поэтому был проведен анализ представленности ГМС в разных возрастных группах. Эти данные отражены на рисунке 6. Как видно из него, ГМС выше у детей младшего возраста, достигая 100% у 3-летних малышей. Далее по мере роста ребенка частота встречаемости ГМС постепенно уменьшается, составляя в 7 лет 63,3%, в 12 – 36,5%, в 17 – 12,2%. Учитывая такие высокие цифры распространенности ГМС среди дошкольников, можно сделать вывод о том, что данное состояние является физиологической нормой для данного возраста и не может считаться признаком патологии без обнаружения других клинических симптомов ДСТ.

Отсутствие ГМС не встречалось у 3-летних детей, составляло 17-38% у дошкольников, 50-60% у младших школьников и 70-90% у старшеклассников. ГМС 2 степени отмечалась у 3/4 детей 3 лет, примерно у половины дошкольников, у 1/3 представителей младших классов, у

каждого пятого ребенка 13-15 лет и у каждого десятого 16-17-летнего подростка. Наиболее выраженная 3-я степень ГМС выявлена примерно у 1/4 детей, посещающих детский сад, и лишь у 2-8% детей в старших возрастных группах, причем, в некоторых классах такие дети не встречались вовсе. При оценке набора движений по Бейтону установлено, что большинство детей с ГМС выполняли упражнения для рук (65-95%), для ног – в основном только дети с выраженной ГМС. Итак, по мере увеличения возраста детей уменьшается частота встречаемости ГМС 2 и 3 ст, т.е. прослеживается четкая зависимость выраженности данного синдрома от возраста.

У школьников была оценена способность выполнения 2 дополнительных движений: провести обхват запястья первым и пятым пальцами противоположной руки с их перекрестом («симптом запястья», «признак Walker – Murdoch») и способность вывести за край ладони большой палец руки, не сгибая его («симптом большого пальца», «Steinberg thumb sign») [208]. Оказалось, что данные движения дети с ГМС выполняют лучше, чем их обычные сверстники. Симптом запястья отмечался у 45,5%, 56,6% и 60% школьников с ГМС 1, 2 и 3 ст соответственно ( $p_{1-3}<0,05$ ), «симптом большого пальца» продемонстрировали 20,4%, 34,4% и 35% детей в аналогичных группах ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{1-3}<0,05$ ).

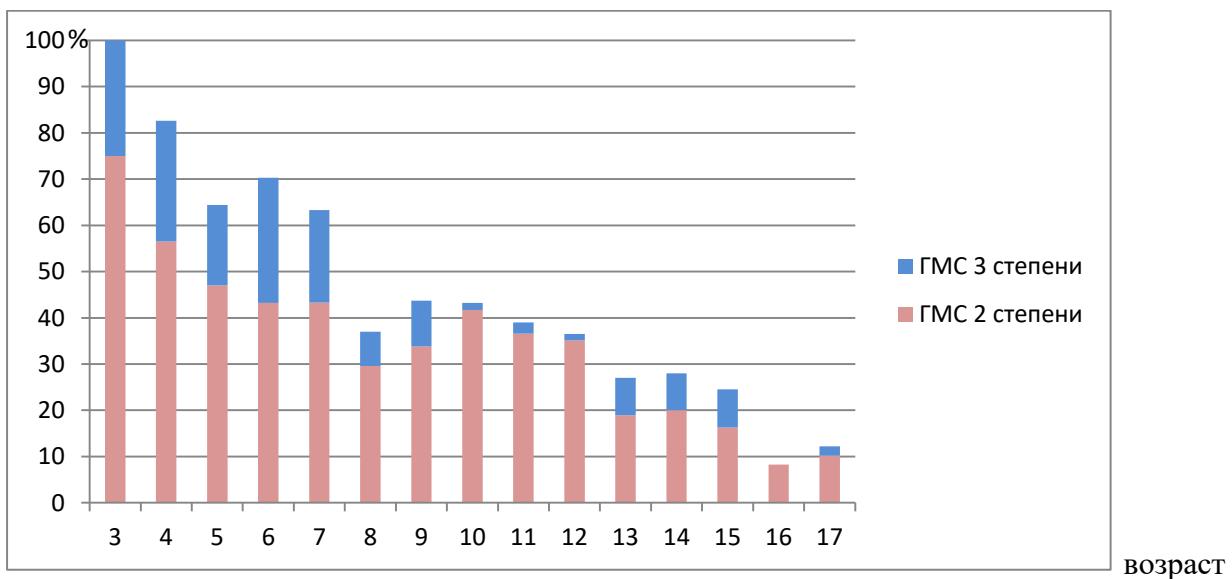


Рисунок 6 – Частота встречаемости ГМС 2 и 3 степени у детей разного возраста

Выявлены гендерные различия при разной степени ГМС. Среди детей без ГМС всегда преобладали мальчики, составляя 53-67% в различных возрастных категориях. Среди дошкольников с ГМС 3 ст количество мальчиков и девочек было практически одинаковым, что говорит о большем влиянии возрастных особенностей, чем гендерных для данной категории детей. В группе с ГМС 2 ст до 11 лет несколько чаще встречались мальчики – 53-61%, частично отражая некоторое общее преобладание мальчиков среди всех обследованных детей. Среди школьников с ГМС, особенно старше 11 лет, отмечалось значительное преобладание девочек:

до 60-78% в группе с ГМС 3 ст и в пределах 55-66% с ГМС 2 ст. Следовательно, для девочек в целом, несомненно, характерна большая выраженность ГМС.

Произведена оценка данных антропометрии детей в зависимости от степени выраженности ГМС. Они представлены на рисунках 7-10 отдельно для мальчиков и девочек. Оказалось, что более гибкими являются высокие мальчики-подростки, а в младших возрастных категориях, наоборот, – мальчики невысокого роста, что можно связать с тем, что периоды вытяжения у разных детей наступают в разном возрасте, и данные мальчики ещё сохраняют возрастные особенности младших групп.

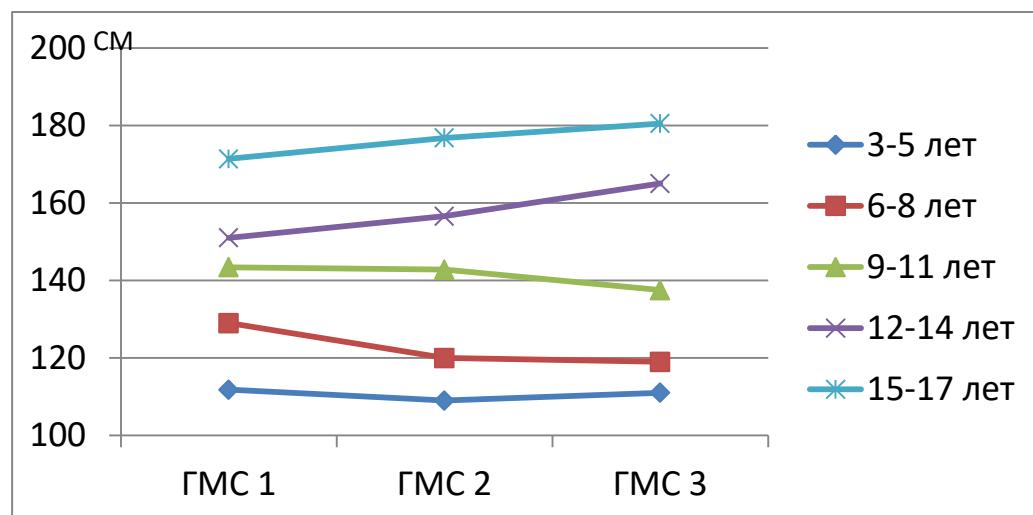


Рисунок 7 – Средний рост мальчиков разных возрастных групп и разной степенью ГМС

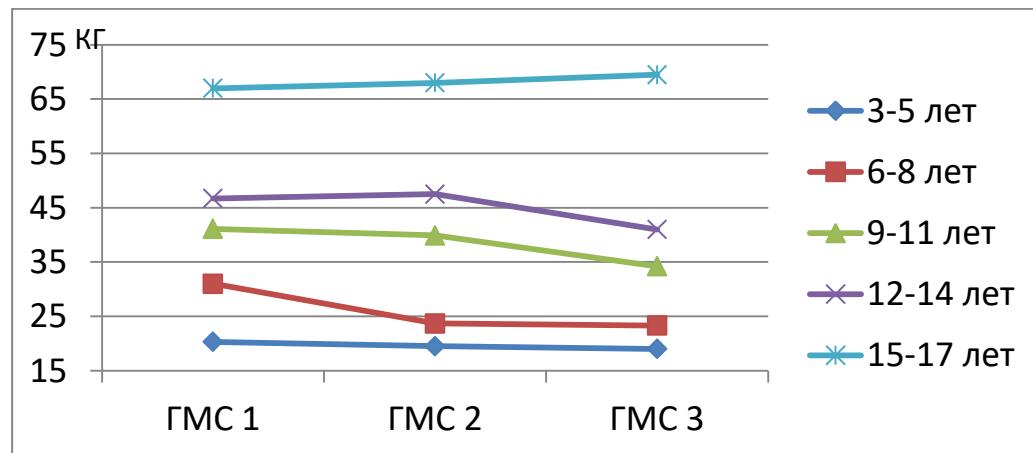


Рисунок 8 – Средняя масса мальчиков разных возрастных групп и разной степенью ГМС

В 3-5 лет выраженная ГМС у мальчиков мало зависела от их массы, в дальнейшем в 6-14 лет повышенная гибкость была характерна для более худых мальчиков по сравнению со сверстниками. В возрасте 15-17 лет масса подростков с ГМС увеличивалась, отражая значительное увеличение их роста и все равно несколько отставая от данного показателя их сверстников. Следовательно, выраженная ГМС характерна для худых и высоких мальчиков-подростков и худых и невысоких мальчиков младших возрастных категорий.

Рост девочек в группе с ГМС 3 ст в большинстве случаев был меньше, чем рост их

сверстниц без ГМС. Он значительно увеличивался только в 12-14 лет, отражая подростковый скачок роста (период вытягивания), причем, не сопровождаясь столь же пропорциональным увеличением массы, что говорит о том, что в данный период выраженная ГМС в большей степени характерна для высоких и худых девочек. В младших возрастных категориях более гибкими были маленькие по росту и худые девочки, причем отставание от сверстниц у них было более выраженным по массе, чем по росту.

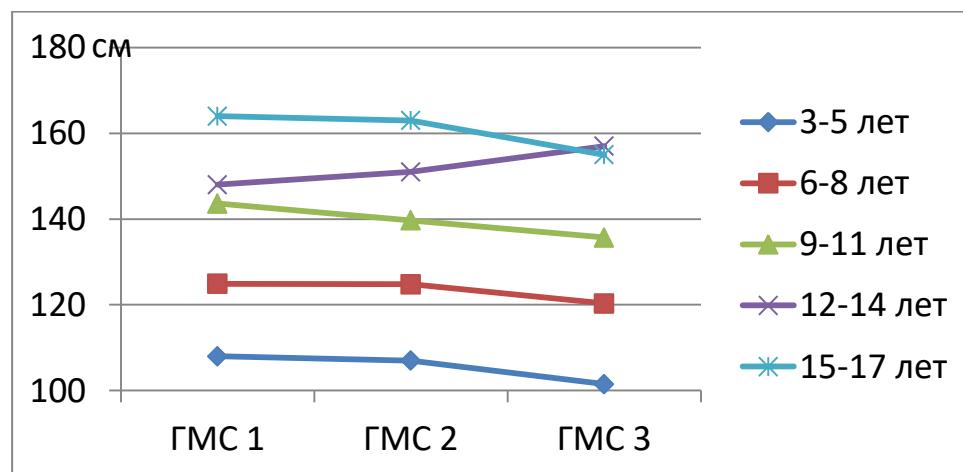


Рисунок 9 – Средний рост девочек разных возрастных групп и разной степенью ГМС

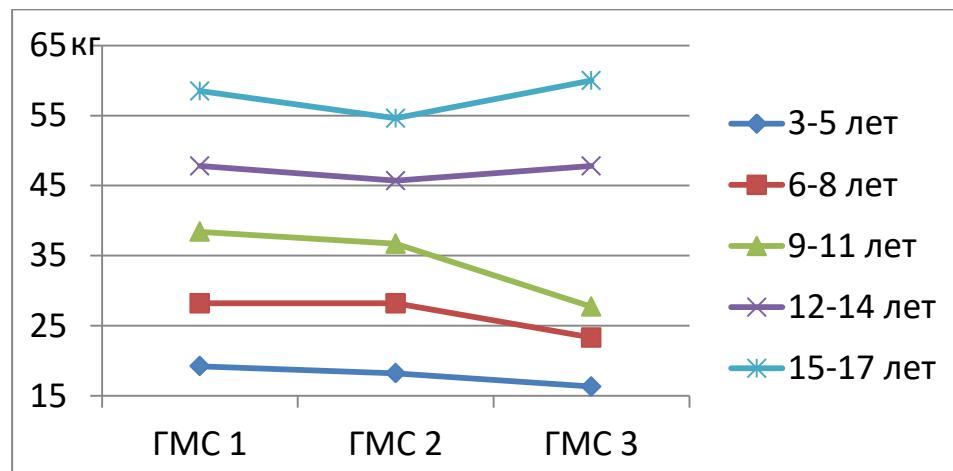


Рисунок 10 – Средняя масса девочек разных возрастных групп и разной степенью ГМС

Расчет индекса массы тела (ИМТ) показал его уменьшение в каждой возрастной категории для детей обоего пола по мере увеличения степени ГМС. Исключение составлял возраст 3-5 лет, когда в группах с ГМС 1, 2, 3 ст ИМТ имел тенденцию к увеличению, что в большей степени возрастные различия, чем гендерные для данной категории детей. Средние значения ИМТ для групп детей разного возраста и разной степени выраженности ГМС представлены в таблице 6.

Школьникам проводилось измерение размаха рук, длины стопы, ладони и 3-го пальца кисти. Отношение размаха рук к росту в целом возрастало с увеличением степени ГМС, составляя в группе без ГМС 0,9946 и превышая единицу при ГМС 2 и 3 ст: 1,0010 и 1,0171

Таблица 6 – Индекс массы тела в группах детей разного возраста и с разной степенью выраженности ГМС

ИМТ средний	ГМС 1 степени	ГМС 2 степени	ГМС 3 степени
	школьники		
в группе	20,94*	19,72	18,570
у мальчиков	21,16*	19,86	18,571
у девочек	20,66*	19,60	18,569
	дошкольники		
в группе	11,024	10,977	11,386
у мальчиков	11,705	11,025	11,185
у девочек	10,939	10,909	11,783

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ГМС 1 и 3 степени

соответственно ( $p_{1-3}<0,05$ ), причем в большей степени разница между группами была выражена у девочек. Истинная долихостеномелия с превышением данного отношения более 1,03 встречалась в 4,9%, 8,5% и 25% случаев в группах с ГМС 1, 2, 3 ст ( $p_{1-3}<0,05$ ), т.е. опять-таки чаще у детей с ГМС. Эти данные наряду с высоким ростом указывают на преобладание продольных размеров у детей с ГМС особенно в средних и старших возрастных категориях. Не наблюдалось различий между группами при расчете соотношения палец/ладонь, длина стопы/рост, что указывает на их малую информативность и отсутствие необходимости расчета данных коэффициентов в повседневной практике.

Щелканье в суставах, не сопровождающееся болевыми ощущениями, встречалось примерно у половины детей (53%, 56%, 55% соответственно в группах с ГМС 1, 2, 3 ст), существенно не отличаясь по частоте встречаемости у детей с различной степенью ГМС. Многие подростки рассматривали такое умение как некое дополнительное преимущество перед сверстниками, активно демонстрировали его и целенаправленно стремились овладеть таким «искусством», что препятствует трактовке данного симптома в качестве признака патологии.

Дети из детского сада жалоб, связанных с патологией костно-суставной системы, не предъявляли. Школьники отмечали периодически возникающие боли в суставах в 10,2%, 14,2% и 15% случаев при ГМС 1, 2 и 3 ст соответственно. Чаще всего боли были непостоянными, связаны с физическими перегрузками или травмами, проходили самостоятельно. Лишь небольшая часть детей (5, 3 и 3 чел. соответственно в аналогичных группах) смогли отметить, что боли в суставах беспокоили их уже более 4 месяцев, что является одним из критериев синдрома ГМС, но за медицинской помощью они не обращались, лечения не получали. Этим детям была дана рекомендация в ближайшее время обратиться к соответствующему

специалисту для обследования и верификации диагноза.

У большинства школьников с ГМС (62%) отмечалось наличие нарушений со стороны костно-суставной системы: сколиоз, сколиотическая осанка, плоскостопие, неправильный рост зубов, искривление носовой перегородки, клинодактилия, причем в 52% случаев отмечалось сочетание нескольких из указанных патологических состояний у одного ребенка. По нашим данным, нарушения со стороны костно-суставной системы встречались в 1,43 раза чаще у детей, имеющих ГМС, по сравнению со сверстниками без данного синдрома. Переломы костей чаще всего отмечались у подростков особенно у мальчиков вне зависимости от степени ГМС. О соматическом состоянии здоровья обследованных детей, нарушении зрения и т.п. информация в доступной медицинской документации в учреждениях была неполной, в связи с этим анализ в данном направлении не проводился.

Гиперрастяжимость кожи, когда кожную складку можно было безболезненно оттянуть на 2 см и более, встречалась у 0,38% детей без ГМС, 6,6% детей с ГМС 2 ст и 30% детей с ГМС 3 ст ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{1-3}<0,05$ ), что указывает на взаимосвязь состояния кожи и связочного аппарата. Легкое возникновение синяков отмечали у себя чаще дети с ГМС (12,6% и 35,6% соответственно,  $p<0,05$ ), особенно девочки. У детей с ГМС чаще обнаруживались пятна пигментации или депигментации на коже (8,7% и 23,6% соответственно,  $p<0,05$ ). Значимых различий по частоте встречаемости таких признаков как оттопыренные уши или приросшие мочки ушей между группами не было, что, видимо, связано с тем, что данные признаки в большей степени ассоциируются с внешними проявлениями ДСТ, а ГМС у детей часто была физиологической, связанной с возрастом.

Таким образом, оказалось, что частота встречаемости ГМС значительно отличается в разных возрастных группах детей. Она характерна практически для всех детей 3-4 лет и большинства детей 5-7 лет. Это говорит о том, что повышенная гибкость является физиологической нормой для данного возраста, а способ Бейтона при изолированном применении не позволяет точно выявить патологию СТ у дошкольников. В целом ГМС встречается у 71,4% детей дошкольного возраста и 31,12% школьников г. Тверь. Она составляет 35-40% у детей младшего школьного возраста, встречается у каждого четвертого ребенка 13-15 лет и каждого десятого 16-17-летнего подростка. ГМС встречается у девочек в среднем на 20% чаще, чем у мальчиков. Выраженная ГМС характерна для высоких и худых подростков; в младших возрастных категориях более гибкими являются дети, которые по сравнению со сверстниками меньше по росту и массе.

ГМС и ДСТ далеко не идентичные понятия, их распространенность в популяции различна, для постановки диагноза ДСТ требуется выявление ряда других фенотипических и висцеральных маркеров. ГМС не должна служить единственным или главным критерием

наличия ДСТ особенно у детей младших возрастных групп, для которых повышенная подвижность в суставах является физиологической.

### **3.2. Анализ методов диагностики ДСТ у детей**

Задачей данного этапа исследования было сравнение различных авторских методик диагностики ДСТ у детей для выявления оптимального способа. Идея заключалась в апробировании нескольких методик на одной и той же группе пациентов и сопоставлении полученных результатов.

Для диагностики ДСТ у детей в настоящее время применяется несколько способов, наиболее часто используемые в России приведены в главе 2 и Приложении. По методу Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашова (в дальнейшем Т. Милковской-Димитровой) оцениваются 15 главных и второстепенных признаков (Приложение А). В результате оценки фенотипических изменений определяется наличие и степень выраженности ДСТ.

Диагностическая таблица Л.Н. Аббакумовой (Приложение Б) включает около 40 фенотипических признаков, каждому из которых соответствует свой балл. Степень выраженности ДСТ оценивается у каждого ребенка по сумме баллов. Выраженная степень ДСТ определяется при сумме баллов 24 и более.

Метод Т.И. Кадуриной включает в себя выявление около 100 внешних и внутренних маркеров ДСТ, балльная оценка которых включена в две диагностические таблицы (Приложение В). В первой представлены фенотипические признаки, и она сходна с таблицей Л.Н. Аббакумовой, но является более полной. Вторая таблица включает висцеральные проявления. Результаты, полученные при определении признаков из обеих таблиц, суммируются. При выраженной степени ДСТ сумма составляет 41 и более баллов.

В данной работе наличие и степень выраженности ДСТ оценено одновременно тремя указанными способами у 340 детей, включенных в II этап исследования.

Результаты определения степени выраженности ДСТ тремя способами приведены в таблице 7. Оказалось, что среди одного и того же контингента детей ДСТ выявлялась у 46-48% при использовании методов Т. Милковской-Димитровой, Л.Н. Аббакумовой и у 70% тех же самых детей при использовании метода Т.И. Кадуриной. Соответственно первая степень ДСТ, которая обычно расценивается как вариант нормы, диагностировалась по Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой примерно в 1,7-1,8 раза чаще, чем по методу Т.И. Кадуриной. Выраженная ДСТ 3 степени выявлялись примерно у 7-8% при использовании первых двух способов и у 22,6% детей по методу Т.И. Кадуриной, то есть в 2,8-3 раза чаще.

Таблица 7 – Результаты определения степени выраженности ДСТ у детей при использовании разных авторских методик

Авторы методик	Степень выраженности ДСТ			
	1	2	3	2+3
	количество детей, n (%)			
Милковска-Димитрова Т. и Каркашов А.	183 (53,8%)*	132 (38,9%)*	25 (7,4%)*	157 (46,2%)*
Аббакумова Л.Н.	177 (52,1%)*	135 (39,7%)*	28 (8,2%)*	163 (47,9%)*
Кадурина Т.И.	101 (29,7%)	162 (47,6%)	77 (22,6%)	239 (70,3%)

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с методом Т.И. Кадуриной

Преимущество метода Т. Милковской-Димитровой – краткий набор признаков, что значительно экономит время врача. По Т.И. Кадуриной оценивается широкий набор признаков, включающий висцеральные, что делает диагностику ДСТ более точной, разносторонней, но в то же время требует значительно больших затрат времени и наличия соответствующей информации, что обычно возможно в условиях стационара или специализированного амбулаторного приема. Результаты выявления ДСТ у детей методом Л.Н. Аббакумовой соответствуют таковым при использовании способа болгарских авторов.

Недостатками методик Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой являются:

- малое количество оцениваемых показателей, что сужает возможности точной диагностики; по сути, оценка степени ДСТ основана на наличии 8 главных признаков;
- наличие второстепенных признаков практически не влияет на постановку диагноза ДСТ, т.к. основным критерием для оценки степени выраженности является количество главных признаков;
- отсутствие признаков, оценивающих состояние внутренних органов;
- не используются объективные критерии, основанные на результатах современных инструментальных методов исследования;
- использование субъективных критериев, например, выраженная венозная сеть на коже, увеличение растяжимости и дряблость кожи. У одного и того же пациента разными исследователями они могут быть оценены по-разному;
- расплывчатое определение части признаков: патология зрения, аномалии ушных раковин и зубов могут включать как пороки развития, так и небольшие отклонения, встречающиеся у здоровых людей.

Отмечается достаточно большая зависимость результатов диагностики ДСТ при малом количестве определяемых признаков (методы Т. Милковска-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой)

от наличия ГМС. Практически у всех детей с ДСТ, диагностированной таким образом, отмечались умеренная ГМС за счет повышенной гибкости в суставах рук, нарушения осанки и зрения. Совокупность данных признаков в наше время типична не только для пациентов с ДСТ, но и для детей без ДСТ, проводящих большое количество времени за компьютером. Ограниченнное количество определяемых симптомов без включения висцеральных маркеров не позволяет полноценно дифференцировать данные состояния.

Некоторыми недостатками метода Т.И. Кадуриной являются:

- использование признаков, в трактовке которых высока доля субъективизма. Между исследователями нередко возникали разногласия в наличии таких симптомов, как тонкая бархатистая кожа, кожа как «замша», приросшие мочки ушей, гипертелоризм глаз, клинодактилия, голубые склеры, слабость мышц живота и других. Даже при использовании литературных описаний субъективизм восприятия оказывал свое влияние, и разные врачи нередко трактовали по-разному у одного и того же пациента наличие указанных симптомов, особенно при их умеренной степени выраженности. Следовательно, надежнее использовать объективные критерии, не имеющие двойного толкования.
- Объединение в одну графу признаков с одинаковой балльной оценкой, но разных по диагностической значимости (перегиб и деформация желчного пузыря; ЭКГ-изменения – экстрасистолия и синусовая аритмия). Небольшая синусовая аритмия является вариантом нормы для здоровых детей, выраженная – в большинстве случаев проявлением ваготонии, но не непосредственно ДСТ.
- Использование в качестве диагностических маркеров редких признаков для детей (морщинистая кожа, птеригодактилия, медленное заживление ран) или трудно выявляемых в повседневной жизни (специфические биохимические сдвиги, результаты обследования родственников). В то же время в определенных ситуациях, например, в научно-исследовательской работе выявление редких признаков может служить преимуществом метода.
- Повторение некоторых симптомов в разных графах (птозы, грыжи), что ставит перед исследователем вопрос о кратности подсчета баллов по выявленному симптуму.
- Включение заболеваний, которые в большей степени характерны для взрослых (хроническая обструктивная болезнь легких, хронические колит и эзофагит), и отсутствие состояний, типичных для детей (пиелоэктазия, удвоение ЧЛС, повышенная подвижность почек, эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) ПТ, запоры).

Таким образом, при использовании различных способов диагностики ДСТ результаты отличаются: ДСТ в целом выявляется в 1,5 раза чаще при использовании таблиц Т.И. Кадуриной, чем методов Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой; выраженная ДСТ –

соответственно в 2,8 раза чаще. Следовательно, использование большего количества признаков, особенно связанных с особенностями строения и функционирования внутренних органов и систем, позволяет более точно и полно провести диагностику ДСТ у детей, однако, требует больших временных затрат.

По результатам проведенного анализа метод Т.И. Кадуриной рекомендуется для использования в условиях стационара или специализированного приема; методы Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой подходят для скрининговых исследований. Следует стремиться к объективизации критериев диагностики ДСТ, учету наряду с фенотипическими висцеральных маркеров. Для выяснения частоты встречаемости ДСТ у детей в разных регионах необходимо пользоваться единными подходами.

### **3.3. Модификация диагностики ДСТ у детей**

Указанные недостатки методов выявления ДСТ у детей подтолкнули к необходимости усовершенствования имеющихся методик. Появилась задача – разработать способ диагностики ДСТ у детей и оценки её степени выраженности, учитывающий как внешние, так и внутренние маркеры, включающий объективные критерии и не требующий больших временных затрат. Для этого создана новая модификация диагностической таблицы.

Коэффициенты Фишера рассчитывались по каждому признаку отдельно для младшей и старшей возрастной групп (7-12 лет и 13-17 лет), для мальчиков и девочек, а также для групп с ДСТ и без ДСТ. Значения коэффициентов  $\geq 0,7$  указывало на устойчивые достоверные различия между группами по данному признаку, значения  $\geq 1$  – на выраженные различия. В первом случае признаку присваивалось 2-3 балла, во втором – 4-6. Среди всех признаков, указывающих на наличие ДСТ у ребенка, были выбраны часто встречающиеся на практике и те, что имели достоверные отличия для всех возрастных групп и детей разного пола.

По нашим данным, признаками, не подтвердившими свою значимость как маркеры ДСТ, являются диастема, выступающие зубы, сколиотическая осанка, сутулая спина, пятна депигментации на коже, угревая болезнь, шрамы, нависающие веки, цвет глаз, гиперметропия, поверхностный гастрит, щелочной ГЭР, ГЭР, выявленный только по результатам ЭГДС, ДГР, пилороспазм, рубцы в двенадцатиперстной кишке, ДЖВП, перегиб желчного пузыря, ПМК 1 ст, единственная ЭКХ, синусовая аритмия, неполнная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) и синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) по ЭКГ, лекарственная и пищевая аллергия, переломы; для девочек – хруст в суставах, для младших возрастных групп – ГМС 2 ст, лордоз, остеохондроз, высокий рост. Эти признаки не включались в диагностическую таблицу ДСТ.

Диагностически значимыми, но редкими признаками у детей являлись варикозные вены, ангиопатия сетчатки, экхимозы, клинодактилия, многочисленные невусы, сосудистая сеть, спаечная болезнь, рубцовый фимоз, искривление нижних конечностей. Эти признаки также не включались в диагностическую таблицу.

Исключены крайне редко встречающиеся признаки у детей (миатонический синдром, деструкция стекловидного тела, отслойка сетчатки) и признаки, являющиеся, по сути, самостоятельными заболеваниями, а именно парадонтит, преходящий синовит суставов, ДМН, ВСД, психические и поведенческие расстройства, задержка полового развития.

Были разграничены некоторые симптомы, оцененные одинаковым баллом у Т.И. Кадуриной, например, перегиб и деформация желчного пузыря, ХГД и ГЭР, единичные и множественные ЭКХ, которые, по нашим данным, имеют различную диагностическую значимость. Исключили признаки, оценка которых достаточно субъективна: изогнутые ресницы, тонкая кожа, голубые склеры и т.п.

В результате обследования пациентов и расчетов выявлены новые диагностические критерии ДСТ: асимметрия грудной клетки, слоистая стенка желчного пузыря, полипы ПТ, комплекс МАРС, пиелоэктазия, кисты различной локализации.

Анализ данных в возрастном аспекте показал, что ряд типичных для ДСТ признаков появляются у детей со временем, в подростковом возрасте и даже во взрослом состоянии. К таким симптомам относятся варикозные вены, остеохондроз, боли в суставах, стрии, полипы ПТ, ГЭРБ. Они не характерны для детей с ДСТ, относящихся к младшим возрастным группам. ГМС 2 ст являлась диагностически значимым признаком с высоким коэффициентом только для детей старших возрастных групп, особенно для мальчиков.

Перечень отличий нового метода от метода Т.И. Кадуриной приведен ниже:

- добавлен ряд признаков (асимметрия грудной клетки, ЭЯП, полипы ПТ, пиелоэктазия, повышенная подвижность почек, комбинация патологических изменений нескольких клапанов сердца), связанных с ДСТ, часто встречающихся у детей и не имеющих двойного толкования; рассчитана их балльная оценка;
- исключены малозначимые, трудно и субъективно определяемые, редко встречающиеся признаки;
- уточнен характер ряда признаков (кислый ГЭР – исключен щелочной ГЭР; множественные ЭКХ – исключена единичная ЭКХ; пятна пигментации – исключены пятна депигментации на коже, др.);
- разделены некоторые признаки, относящиеся к одному органу или отражающие различную степень выраженности одного процесса (повышенная подвижность почек/нефроптоз, перегиб и деформация желчного пузыря, др.);

- уточнена балльная оценка признаков в зависимости от степени их выраженности (плоскостопие, ГМС, сколиоз, миопия), возраста обследуемого (ГМС);
- изменена балльная оценка ряда признаков (например, кифоз 2 балла вместо 4 баллов, др.);
- уменьшено количество оцениваемых маркеров при сохранении высокой диагностической значимости методики (40 вместо 100), что экономит время исследователя.

В результате многочисленных расчетов разработана новая диагностическая методика ДСТ у детей (таблица 8). В этой таблице учитывается наличие наиболее часто встречающихся на практике внешних и висцеральных маркеров ДСТ с дифференцированной балльной оценкой в зависимости от степени выраженности и диагностической значимости симптома.

Таблица 8 – 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, пиелоэктазия, ППП, нефроптоз, ПМР 1-2 ст	2 балла
	ПМР 3-4 ст, дистопия почки	4 балла
Дыхательная система	Рецидивирующие инфекции <sup>#</sup>	2 балла

\* – для детей старше 12 лет; <sup>#</sup> – для детей младше 12 лет; ^ – в сочетании с другими МАРС

*Примечание:* ст – степень, расшифровка других сокращений приведена в списке сокращений

Собственно диагностика проводится следующим образом: у ребенка оценивается наличие и степень выраженности 40 маркеров ДСТ, одна часть из которых определяется при внешнем осмотре, другая – на основании данных инструментальных исследований. За каждый имеющийся признак начисляется количество баллов из соответствующей графы, все баллы суммируются. При сумме 9 баллов и менее диагностируется первая степень выраженности ДСТ, при сумме от 10 до 15 баллов включительно – вторая, при сумме 16 и более баллов диагностируется третья степень ДСТ.

Результаты диагностики ДСТ в той же группе детей по новой таблице в сравнении с методом Т.И. Кадуриной представлены в таблице 9. Из неё следует, что новый способ и методика Т.И. Кадуриной сопоставимы по результатам диагностики ДСТ. Преимуществами новой методики являются небольшое время, требуемое для проведения обследования; использование объективных критериев и висцеральных маркеров ДСТ, что повышает точность диагностики. Представленная методика может быть использована как в амбулаторном, так и в стационарном звене.

Таблица 9 – Результаты определения степени выраженности ДСТ у детей при использовании методик И.И. Ивановой и Т.И. Кадуриной

Авторы методик	Степень ДСТ			
	1	2	3	2+3
	количество детей, %			
Иванова И.И.	108 (31,8%)	157 (46,2%)	75 (22,1%)	232 (68,2%)
Кадурина Т.И.	101 (29,7%)	162 (47,6%)	77 (22,6%)	239 (70,3%)

Таким образом, сравнение различных авторских методик диагностики ДСТ у детей показало, что для амбулаторной практики подходит методика Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашова, для специализированного приема – метод Т.И. Кадуриной. Предложенная новая методика диагностики ДСТ у детей может быть использована с высокой точностью результата во всех случаях.

## ГЛАВА 4

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

#### **4.1. Общая характеристика обследованных детей**

Во II и III этапы исследования включено 396 детей, обратившихся за стационарной или амбулаторной помощью по поводу заболеваний ПТ или МВС. Это были дети от 3 до 17 лет включительно, 181 мальчик и 215 девочек. У всех детей оценено наличие и степень выраженности проявлений ДСТ, при ее наличии определен диспластический фенотип. Всем наблюдавшим пациентам проведено обследование, которое включало клинико-анамнестический метод, УЗИ органов брюшной полости, допплерэхокардиография (ДоЭхоКГ), ЭКГ, консультации узких специалистов (ортопед, ЛОР, окулист, по показаниям – кардиолог, невролог, аллерголог). При наличии жалоб со стороны ПТ проводились УЗИ-холецистография, ЭГДС с биопсией, суточная рН-метрия, тесты на выявление *Helicobacter pylori*. Детям с ХрПН выполнялся комплекс общепринятых диагностических мероприятий, дополненный сцинтиграфией почек. При выявлении выраженной патологии ВНЧС проводилась МРТ. Большинство пациентов находились под наблюдением в катамнезе на протяжении 3-7 лет.

ДСТ различной степени выраженности (21 и более баллов по методике Т.И. Кадуриной) диагностирована у 304 из 396 обследованных пациентов (76,8%). Следует отметить, что данное соотношение не отражает распространенность ДСТ в популяции, т.к. для выполнения задач исследования целенаправленно велся отбор детей с признаками несостоятельности СТ. Количество баллов, характеризующих степень выраженности ДСТ, составляло в среднем  $37,13 \pm 2,16$  и  $12,15 \pm 1,35$  для детей с ДСТ и без ДСТ соответственно ( $p < 0,01$ ).

Дети с ДСТ для дальнейшего анализа были разделены на 2 группы в зависимости от степени выраженности диспластических проявлений – со 2 и 3 степенью ДСТ. Пациенты без ДСТ составили группу сравнения, которая включала 92 человека. Половой состав и средний возраст детей в группах представлен в таблице 10. Рассматриваемые контингенты были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 10 – Количество и половой состав детей в группах с ДСТ и без ДСТ, n (%)

Показатель	Дети с ДСТ	Дети без ДСТ	Всего
Количество детей	304	92	396
в том числе мальчики	140 (46,1%)	41 (44,6%)	181 (45,7%)
в том числе девочки	164 (53,9%)	51 (55,4%)	215 (54,3%)

При приблизительно одинаковом возрасте и половом составе средний рост детей в

группе с ДСТ был несколько выше, составляя  $160,97 \pm 3,24$  см и  $158,61 \pm 2,26$  см соответственно ( $p < 0,05$ ). Считается, что типичным признаком ДСТ является высокий рост, но с учетом разнообразия детей в группах целесообразнее оценивать его по центильным таблицам с учётом пола и возраста [46, 163].

Оказалось, что распределение детей по центилям роста в целом сходно в обеих группах (рисунок 11). Дети с ростом 90 центиль и более составляли примерно 1/3 в каждой группе (32,9% и 28,3%,  $p < 0,05$ ). Разница была обусловлена большей частотой встречаемости в группе с ДСТ детей с ростом, соответствующим 95 центилю и выше. Дети маленького роста менее 25 центиля составляли одинаковую часть в обеих группах (12,8-13,0%,  $p > 0,05$ ). Отсюда следует вывод, что для разнородных по возрасту групп детей нужно искать другие более надежные критерии выявления ДСТ кроме высокого роста, т.е. ДСТ может встречаться и у высоких детей, и у детей маленького роста.

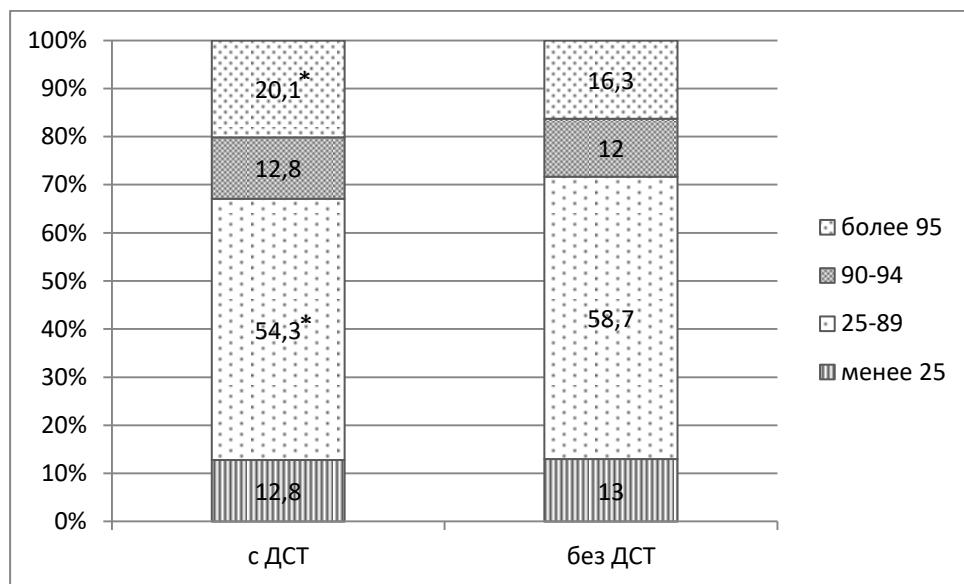


Рисунок 11 – Распределение центиляй роста у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p < 0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Расчет средней массы детей в группах с ДСТ и без ДСТ не выявил различий, а ИМТ был ниже у детей с ДСТ:  $19,3 \pm 1,41$  против  $20,05 \pm 1,84$  ( $p < 0,05$ ). При использовании центильных таблиц для ИМТ установлено, что худые дети с ИМТ менее 25 центиля составляли 31,3% среди детей с ДСТ и лишь 16,3% среди детей без ДСТ ( $p < 0,05$ ). Напротив, дети с ИМТ  $\geq 85$  центиля чаще встречались среди детей без ДСТ (14,5% и 23,9% соответственно в группах с ДСТ и без ДСТ,  $p < 0,05$ ). Значит, дети с ДСТ чаще более худые, чем их сверстники без ДСТ. В то же время следует отметить, что каждый пятый ребенок с ДСТ (20,1%) имел ИМТ высокий ( $\geq 85$ ) или выше среднего (75-85), т.е. ДСТ может встречаться и у детей с высокой массой тела, что может быть обусловлено различными причинами. В группе детей без ДСТ такой ИМТ имел каждый третий ребенок (33,4%).

Астенический тип конституции чаще выявлялся у детей с ДСТ (48,0% и 23,9% соответственно в группах с ДСТ и без ДСТ,  $p<0,05$ ).

Принято считать, что для детей с ДСТ характерна долихостеномелия, наличие которой может быть проверено с помощью нескольких коэффициентов и тестов. По нашим данным размах рук по отношению к росту более 1,05 встречается чаще у детей с ДСТ (12,8% и 8,7% у детей с ДСТ и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$ ). Учет размаха рук к росту, начиная с отношения 1,03, показал, что такие дети существенно чаще встречаются среди пациентов с ДСТ (31,9% и 16,3%,  $p<0,05$ ). Конечно, нужно учитывать, что у детей данный показатель в ходе роста не является стабильным, изменяется; у растущего организма есть периоды округления и вытяжения, поэтому оценка такого соотношения более 1,05 в большей степени приемлема для использования у взрослого контингента.

Соотношение длина кисти к росту более 11% встречалось у 16,1% представителей группы с ДСТ и 9,8% в группе без ДСТ ( $p<0,05$ ). Соотношение длина 3 пальца/ладонь составляло 47,4% и 45,1% соответственно в тех же группах ( $p<0,05$ ). В группе детей с ДСТ соотношение длина стопы/рост более 15% встречалось у 15,1%, у детей без ДСТ – у 14,1% ( $p>0,05$ ). Следовательно, дети с ДСТ и без ДСТ отличались по показателям, рассчитанным для рук, и не отличались по другим критериям. Возможно, данные соотношения могут быть использованы для отдельных возрастных периодов.

Положительный тест запястья (признак Walker – Murdoch) выявлен у 53,3% детей с ДСТ и лишь у 22,8% детей без ДСТ ( $p<0,05$ ); тест большого пальца (Steinberg thumb sign) – у 47% и 23,9% соответственно ( $p<0,05$ ). Оба движения одновременно выполняли более 1/3 пациентов с ДСТ (34,9%) и лишь 12,0% детей без ДСТ ( $p<0,05$ ). Возможность выполнять такие движения, с одной стороны, обусловлена долихостеномелией, с другой, связана с ГМС и в большей степени характерна для детей с ДСТ.

Важным критерием выявления ДСТ у детей является определение ГМС (метод Бейтона). Средний балл для детей с ДСТ составил  $5,57\pm0,68$ , без ДСТ –  $2,49\pm0,45$  ( $p<0,01$ ). Степень выраженности ГМС в зависимости от наличия ДСТ представлена на рисунке 12. У 2/3 детей с ДСТ (67,2%) выявлена ГМС, что соответствует ГМС 2 и 3 ст, среди детей без ДСТ – лишь у 1/4 (26,6%) ( $p<0,01$ ). Выраженная ГМС встречалась у каждого четвертого ребенка с ДСТ и редко (3,2%) у детей без ДСТ ( $p<0,01$ ). 3 ст ГМС в группе сравнения встречалась у детей 6-10 лет, т.е. в младших возрастных группах, видимо, являясь физиологической. Симптомы ГМС по Бейтону отмечались у детей с ДСТ со стороны рук и ног, у детей без ДСТ – в основном со стороны рук. Так, например, достать пол ладонями могли 41,1% детей с ДСТ и только 20,7% детей без ДСТ ( $p<0,05$ ).

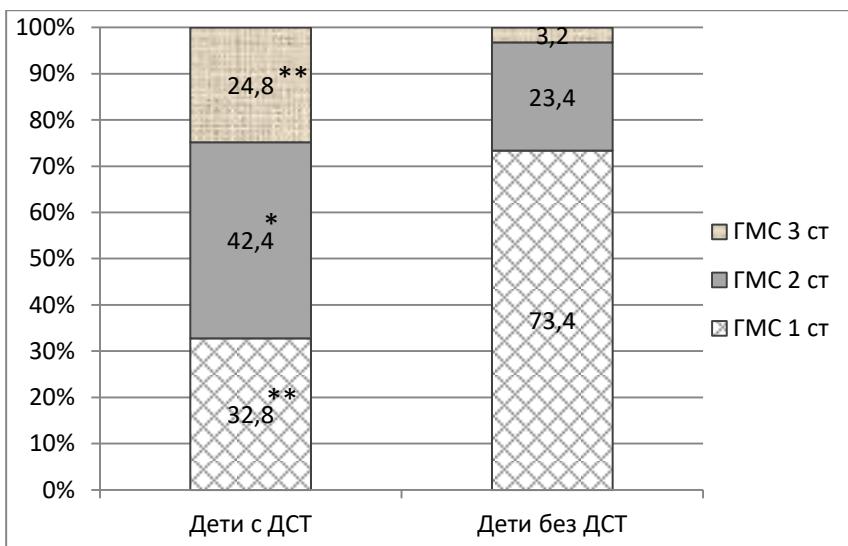


Рисунок 12 – Степень выраженности ГМС у детей с ДСТ и без ДСТ.

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

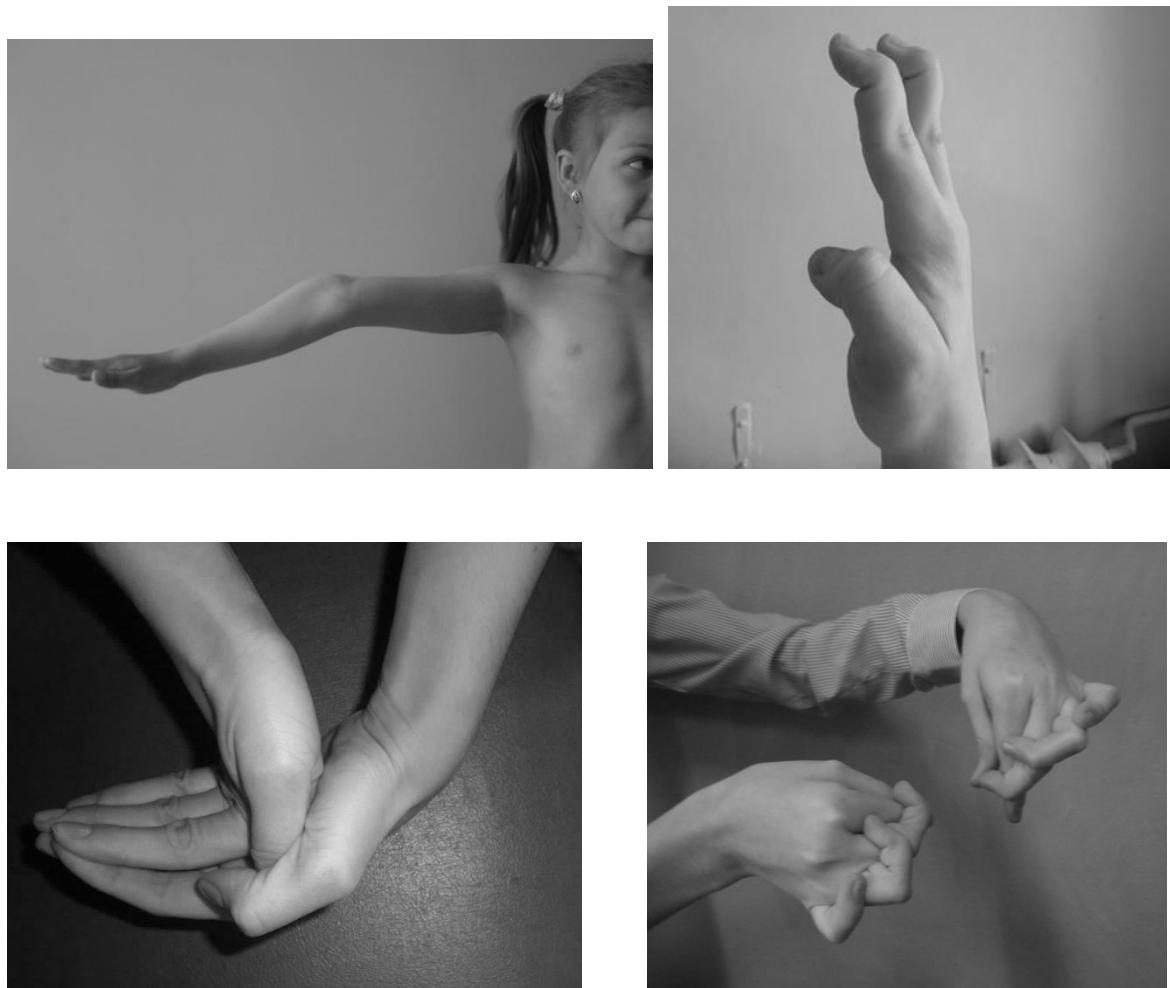


Рисунок 13 – Необычные движения, иллюстрирующие ГМС у детей с ДСТ

Некоторые дети из группы с ДСТ демонстрировали способность выполнять необычные движения (рисунок 13), например, выраженное переразгибание в суставах пальцев и

конечностей (8,6%), у других отмечалось сильное боковое искривление рук при разгибании в локтевых суставах (9,2%). Дети без ДСТ такими «способностями» не обладали. Эти «дополнительные» движения свидетельствовали о выраженной ГМС.

Количество внешних и висцеральных признаков несостоятельности СТ в 3-4 раза было больше у детей с ДСТ (таблица 11). При одинаковом соотношении в обеих группах внешних и внутренних маркеров вклад внутренних стигм составлял значительную долю (40,9%-42,9%), что еще раз подчеркивает необходимость их учета в диагностике ДСТ.

Таблица 11 – Количество стигм ДСТ у обследованных детей и их долевое участие в общем балле

Признаки	Дети с ДСТ	Дети без ДСТ	Достоверность различий
Всего	13,43 (100%)	5,15 (100%)	p<0,01
Внешние	7,35 (59,1%)	2,94 (57,1%)	p<0,01
Внутренние	5,07 (40,9%)	2,24 (42,9%)	p<0,05

У детей с ДСТ признаки несостоятельности СТ выявлялись со стороны большего количества систем органов ( $5,1 \pm 1,23$  и  $3,23 \pm 0,86$ , p<0,05), чаще всего со стороны кожи, глаз, костной и сердечно-сосудистой систем, что свидетельствует о полиорганности изменений, характерной для ДСТ. Отдельные стигмы, в том числе со стороны внутренних органов (перегиб желчного пузыря, ЭКХ, экстравенально расположенные лоханки и пр.) нередко встречаются у соматически здоровых людей, поэтому для диагностики ДСТ важно учитывать не только количество стигм, но также их степень выраженности, качество признаков.

Среди симптомов со стороны кожи, отличающих детей с ДСТ и без ДСТ, выявлялись пятна пигментации, стрии, гемангиомы, рубцы, возникшие самопроизвольно или после небольших повреждений (рисунок 14). Гиперрастяжимость кожной складки на 2 см и более отмечалась у каждого третьего ребенка с ДСТ (34,9%) и редко у пациентов без ДСТ (2,2%). Угревая болезнь у подростков также встречалась чаще при ДСТ (14,8% и 7,6%, p<0,05), нередко после воспаления у них на коже оставались следы в виде стойких рубцовых изменений. Пятна депигментации (2% и 1,1%), множественные мелкие невусы (4,3% и 2,2%) встречались без существенных различий между группами (p>0,05). Выраженная сосудистая сеть и рецидивирующие кровотечения, в первую очередь, носовые, легко возникающие синяки встречались чаще у детей с ДСТ, хотя и не относились к её частым проявлениям.

В целом следует отметить, что отдельно взятые симптомы со стороны кожи и сосудов у детей с ДСТ были нечастыми, в пределах 5-15%. Нередко дети не обращали внимания на имеющиеся у них пятна, рубцы, синяки и пр., поэтому только комплексный подход и

тщательный полный осмотр позволяют улучшить диагностику ДСТ.

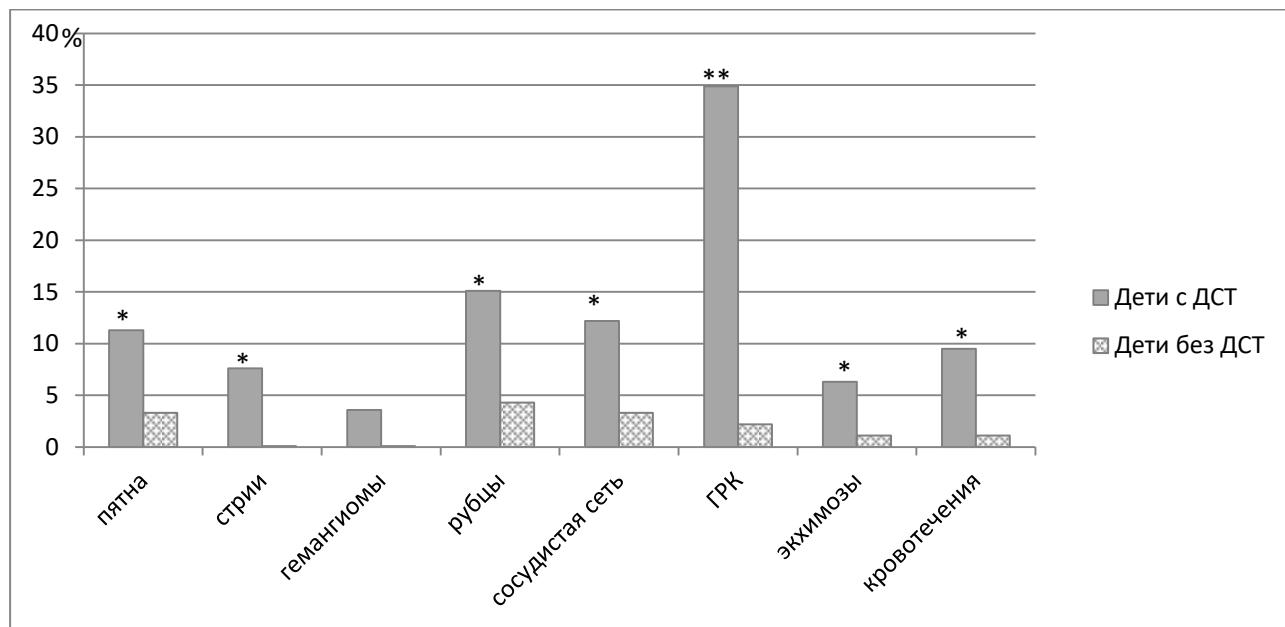


Рисунок 14 – Изменения со стороны кожи и сосудов у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ. ГРК – гиперрастяжимость кожи

У детей основной группы чаще встречались кисты (9,9%) в отличие от детей без ДСТ (3,3%) ( $p<0,05$ ), причем в группе с ДСТ кисты встречались в 2 раза чаще у пациентов с ХрПН, чем с ХГД (16,7% и 7,2%,  $p<0,05$ ). Локализация кист была различной: в половине случаев в органах мочеполовой системы (яичники, яички, почки, мочевой пузырь), в одной трети – в костях и суставах (лучезапястный сустав, копчик, плечевая кость, внутриглазная пазуха и т.п.), у каждого пятого – в коже (киста подсосковой области, срединная киста шеи и т.п.). И при ХрПН, и при ХГД у одной трети детей кисты локализовались в костях и суставах; в 42% случаев при патологии ПТ и у 2/3 детей с ХрПН – в органах мочеполовой системы, т.е. у детей с ХрПН чаще встречались кисты, расположенные в данной системе. У пациентов с патологией ПТ в каждом пятом случае киста располагалась в органах ПТ (поджелудочная железа, желчный пузырь); у детей с ХрПН такие изменения не встречались.

Грыжи встречались только у детей с ДСТ (11,5%), в двух третях случаев пупочные (65,7%), в одной трети – паховые (34,3%). Кроме того, у 2 чел с ДСТ диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. При сравнении пациентов с патологией ПТ и ХрПН оказалось, что в группе с ХГД пупочные грыжи составляли 3/4 всех случаев (73,4%), при ХрПН они встречались реже, у 2/3 детей с грыжами (63,2%). При ХГД все паховые грыжи были односторонними, при ХрПН – чаще всего двухсторонними. У 1 пациента с ХрПН выявлена пахово-мошоночная грыжа, т.е. у детей с ДСТ и ХрПН встречаются более тяжелые варианты паховой грыжи, чем у детей с ДСТ и ХГД.

По анамнестическим данным при ДСТ чаще встречались спаечная болезнь (3,9% и 1,1%), у мальчиков – варикоцеле (8,6% и 2,4%) ( $p<0,05$ ). Значительно чаще у них развивался фимоз (24,3% и 4,9%,  $p<0,05$ ), который в половине случаев у детей с ДСТ сопровождался рубцовыми изменениями (47,1% и 0% у детей с ДСТ и без ДСТ,  $p<0,01$ ). Примерно каждый пятый ребенок с ДСТ (20,7%) и каждый десятый без ДСТ (10,9%) переносили ОРВИ чаще, чем их сверстники.

Патология органа зрения в большей степени характерна для детей с ДСТ (62,5% и 27,2%,  $p<0,01$ ). В основной группе миопия, как и ангиопатия сосудов сетчатки, встречалась в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения (39,5% и 16,3%,  $p<0,05$ ), степень тяжести ее была больше (рисунок 15). Косоглазие отмечалось только у детей с ДСТ, но не было среди частых признаков.

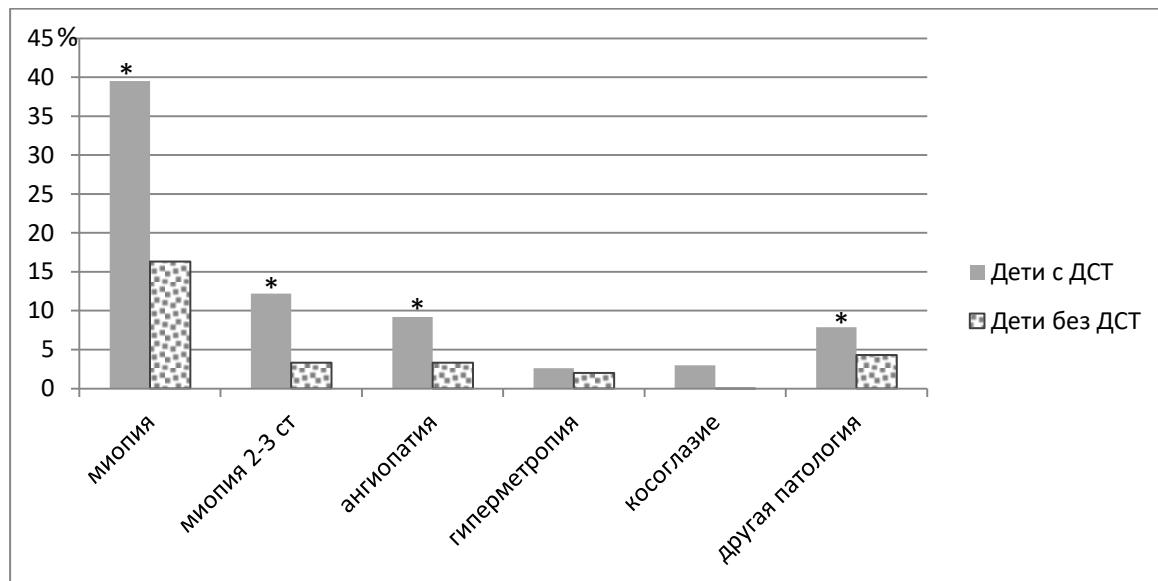


Рисунок 15 – Изменения со стороны органа зрения у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Изменения со стороны костной системы были распространеными и значительно чаще встречались у детей с ДСТ (рисунок 16): сколиоз у 2/3 детей с ДСТ (66,8%) и каждого пятого без ДСТ (21,7%) ( $p<0,01$ ). У детей группы сравнения выявлен сколиоз только 1 степени, у детей с ДСТ сколиоз 2 степени встречался у 10,9%. При ДСТ чаще выявлен кифоз (13,9% и 4,3%,  $p<0,05$ ). Лордоз, сколиотическая осанка встречались с одинаковой частотой в сравниваемых группах.

Консультации ортопеда и рентгенологическое исследование позволили выявить диспластические изменения шейного отдела позвоночника (ДИ ШОП) в разных вариантах (блок, подвыших позвонков, т.п.) у 14,8% детей с ДСТ и 6,5% детей группы сравнения ( $p<0,05$ ). Аномалия Киммерли выявлена только у детей с ДСТ в 10,5% случаев, что чаще, чем в популяции 6-7% [202]. Следует подчеркнуть, что при отсутствии жалоб у пациента

рентгенография ШОП не проводилась, следовательно, у кого-то из детей данная патология могла иметь место, но не была диагностирована. Spina bifida встречалась чаще у детей с ДСТ (7,6% и 1,1%,  $p<0,05$ ). У некоторых детей из группы с ДСТ по данным рентгенографии имелись начальные проявления остеохондроза позвоночника (7,9%). В целом различные изменения позвоночника встречались в 2,5 раза чаще у детей с ДСТ (78,3% и 31,5%,  $p<0,01$ ).

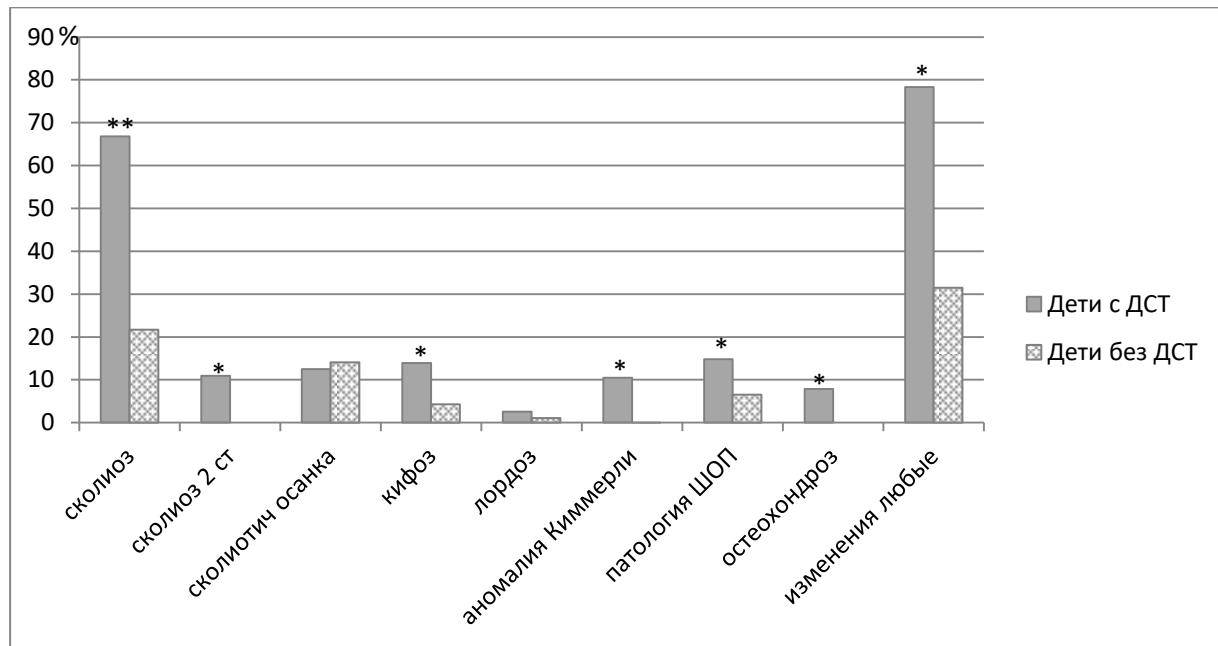


Рисунок 16 – Изменения со стороны позвоночника у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Плоскостопие встречалось у половины детей с ДСТ (48,7%) в сравнении с 19,6% детей без ДСТ ( $p<0,05$ ), но плоскостопие 2-3 степени отмечалось только у детей с ДСТ (7,9%,  $p<0,05$ ) (рисунок 17). По данным анамнеза плоскостопие появлялось у детей с ДСТ рано, нередко до 3 лет. В этом возрасте оно расценивалось как физиологическое, но в дальнейшем у многих детей с ДСТ изменения стопы сохранялись и нередко прогрессировали даже при использовании ортопедических стелек. У пациентов основной группы чаще выявлялись различные варианты искривления костей конечностей, а также экзостозы разной локализации (8,6%), о наличии которых дети нередко не подозревали.

У каждого четвертого ребенка с ДСТ встречались изменения костей грудной клетки (таблица 12). Среди детей без ДСТ лишь в единичных случаях встречалась асимметрия грудной клетки, в то же время этот признак был относительно частым среди детей с ДСТ и представлял собой асимметричные вдавления на одной из половин груди различного размера и локализации. Мы расценивали его как аналог воронкообразной деформации грудины (ВДГ) со стороны ребер и считаем, что данный признак должен учитываться в диагностике ДСТ как одно из проявлений несостоятельности СТ со стороны костной системы. Изменения костей

грудины, в том числе ВДГ, легкое вдавление грудины, килевидная грудь, встречались только у детей с ДСТ. У 8 чел. с ДСТ отмечалось сочетание нескольких указанных симптомов со стороны костей грудной клетки.

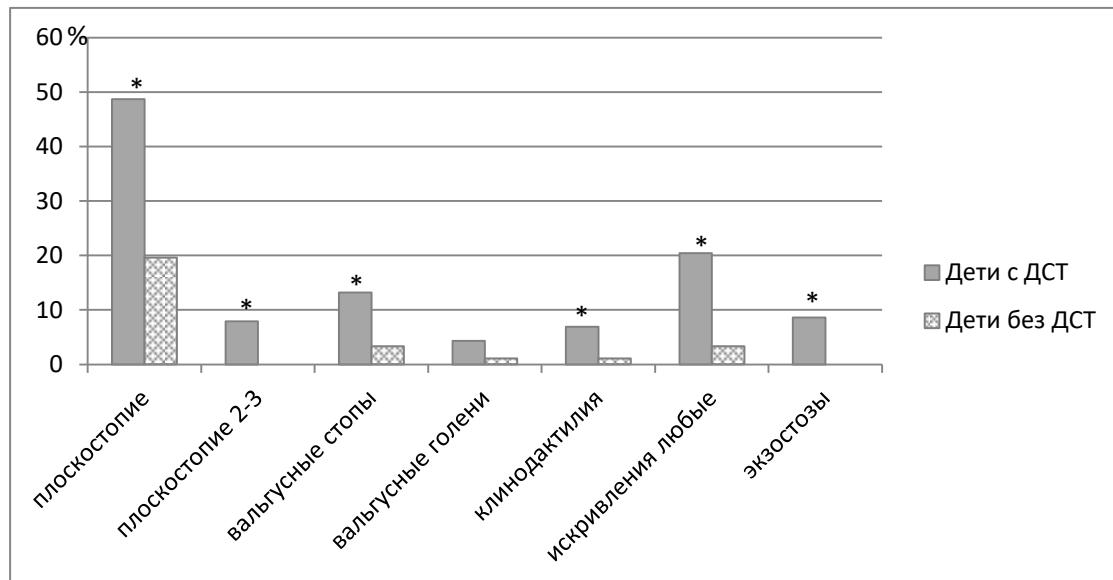


Рисунок 17 – Изменения со стороны костей конечностей у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Таблица 12 – Изменения костей грудной клетки у детей с ДСТ и без ДСТ, n (%)

Признак	Дети с ДСТ	Дети без ДСТ	Достоверность различий
Воронкообразная деформация грудины	45 (14,8%)	0	$p<0,05$
Легкое вдавление грудины	9 (3,0%)	0	$p<0,05$
Килевидная грудь	6 (2,0%)	0	$p<0,05$
Асимметрия грудной клетки	35 (11,5%)	2 (2,2%)	$p<0,05$
Изменения костей грудной клетки любые	84 (27,6%)	2 (2,2%)	$p<0,01$

Часть детей в основном из группы с ДСТ предъявляли жалобы на периодически возникающие боли в позвоночнике, крупных суставах (13,2% и 2,2%,  $p<0,05$ ). Эти пациенты по заключению кардиолога не имели каких-либо ревматологических и прочих заболеваний. Менее значимые различия между группами отмечались по наличию хруста в суставах (20,7% и 7,6%,  $p<0,05$ ). Некоторые подростки целенаправленно тренировались воспроизводить хруст в суставах, чтобы иметь «преимущества» в глазах сверстников.

Для детей с ДСТ в большей степени характерны изменения со стороны полости рта: высокое небо (49,3% и 6,8%,  $p<0,01$ ), скученное расположение зубов (20,1% и 2,2%,  $p<0,05$ ), рецидивирующий кариес (11,5% и 3,3%,  $p<0,05$ ), нарушения прикуса (11,2% и 1,1%,  $p<0,05$ ). Диастема встречалась у детей обеих групп, чаще при ДСТ 3 ст (16,1% и 5,4%,  $p<0,05$ ), но

тремы, т.е. увеличение расстояния между многими зубами, – только у детей с ДСТ (3,0%, что составляло 18,4% среди пациентов с диастемой). Традиционно признаком ДСТ считается скученность зубов. По нашим данным, диастема и тремы также характерны для детей с ДСТ и могут расцениваться как стигмы данного состояния.

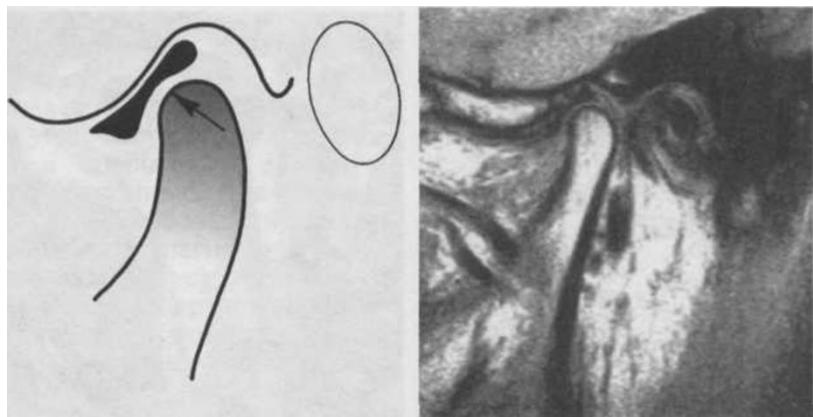


Рисунок 18 – Схема и МРТ-картина расположения суставного диска ВНЧС в норме при центральной окклюзии

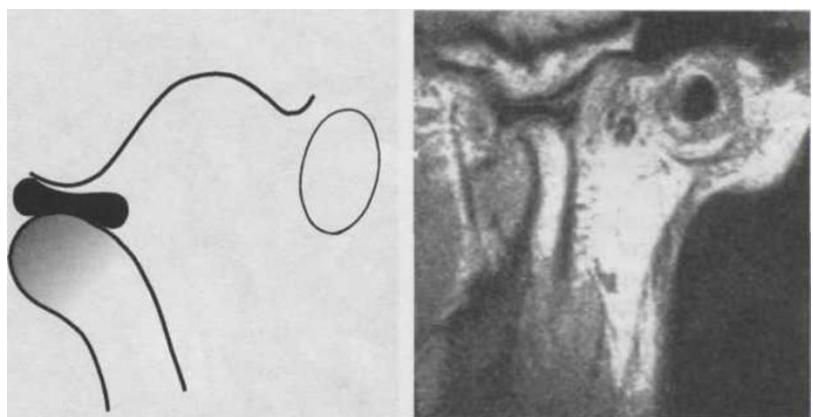


Рисунок 19 – Схема и МРТ-картина расположения суставного диска ВНЧС в норме при открытой ротовой полости

У каждого пятого из обследованных стоматологом детей школьного возраста (21,3%) встречались какие-либо симптомы со стороны ВНЧС, чаще у детей с ДСТ (32,8%), чем в группе сравнения (9,5%,  $p<0,05$ ). В большинстве случаев это были щелканье и хруст, у меньшей части (12,4% при ДСТ и 2,7% без ДСТ,  $p<0,05$ ) выявлены смещение нижней челюсти при открывании рта, неполное открывание, асимметрия лица, боль. При выраженной симптоматике проводилась МРТ ВНЧС. На рисунках 18, 19 представлены схемы расположения суставного диска и МРТ-картина сустава в норме при закрытой и открытой ротовой полости. На рисунке 18 видно нормальное взаиморасположение внутрисуставных структур, центральная зона суставного диска располагается между бугорком височной кости и головкой нижней челюсти. Стрелкой обозначены центральная зона диска и вектор жевательной нагрузки.

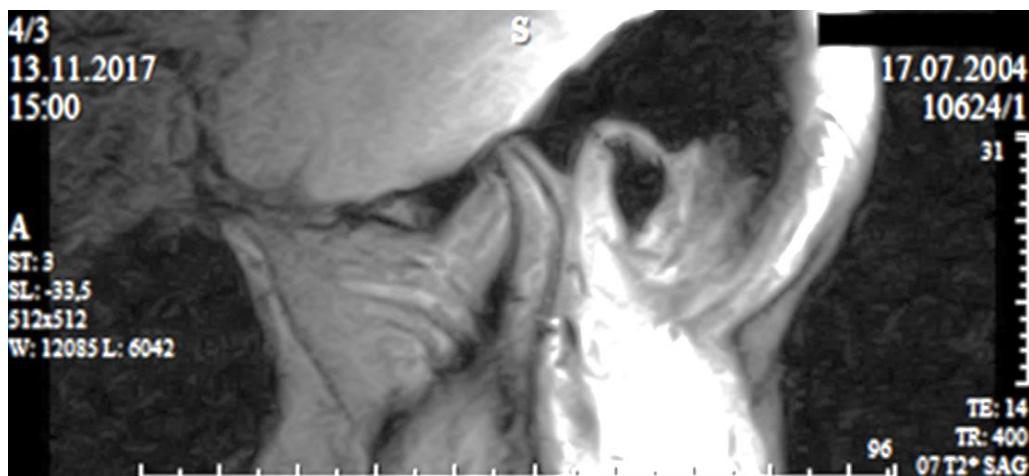


Рисунок 20 – МРТ-картина переднего подвывиха диска ВНЧС

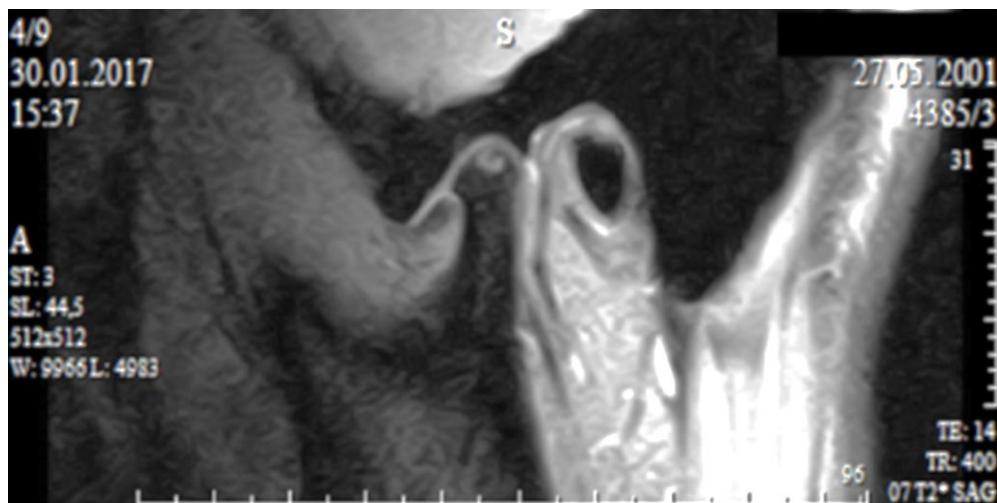


Рисунок 21 – МРТ-картина деформации и эрозии головки нижней челюсти

Среди патологических изменений ВНЧС при МРТ выявлены разные варианты смещения диска (передний подвывих/вывих мениска с редукцией, его латеральное расположение, отрыв или деструкция) и изменения костной части головки нижней челюсти (деформация, эрозии, кисты, остеофиты, пр.). Их примеры приведены на рисунках 20, 21.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по данным ДоЭхоКГ у детей с ДСТ и без ДСТ представлены на рисунке 22. ПМК 1 ст, в т.ч. с регургитацией встречался чаще у детей с ДСТ (41,8% и 31,5%,  $p<0,05$ ). Различия между группами также были зафиксированы по отношению к ПМК 2-3 ст. (17,8% и 4,2%), АРТр (38,2% и 16,3%), в том числе множественным трабекулам (6,9% среди детей с АРТр и ДСТ; 0% в группе без ДСТ) и множественным хордам (14,5% и 5,6%,  $p<0,05$ ), длительно сохраняющемуся открытому овальному окну (ООО) (6,9% и 1,1%), другим МАРС (расширение синусов Вальсальвы, аневризма межпредсердной перегородки и пр.) (8,6% и 4,3%) ( $p<0,05$ ). Частота встречаемости ЭКХ была близкой (20,4% и 18,5%,  $p>0,05$ ). Только у детей с ДСТ встречались пролапсы трикуспидального и аортального клапанов (7,9% и 0%), пролапс одновременно нескольких клапанов (6,3% и 0%) ( $p<0,05$ ). Обращает на себя внимание сочетаемость признаков: у детей с

ДСТ комбинация ультразвуковых феноменов со стороны сердца была отмечена у 41,4% в отличие от 9,8% в группе без ДСТ ( $p<0,01$ ).

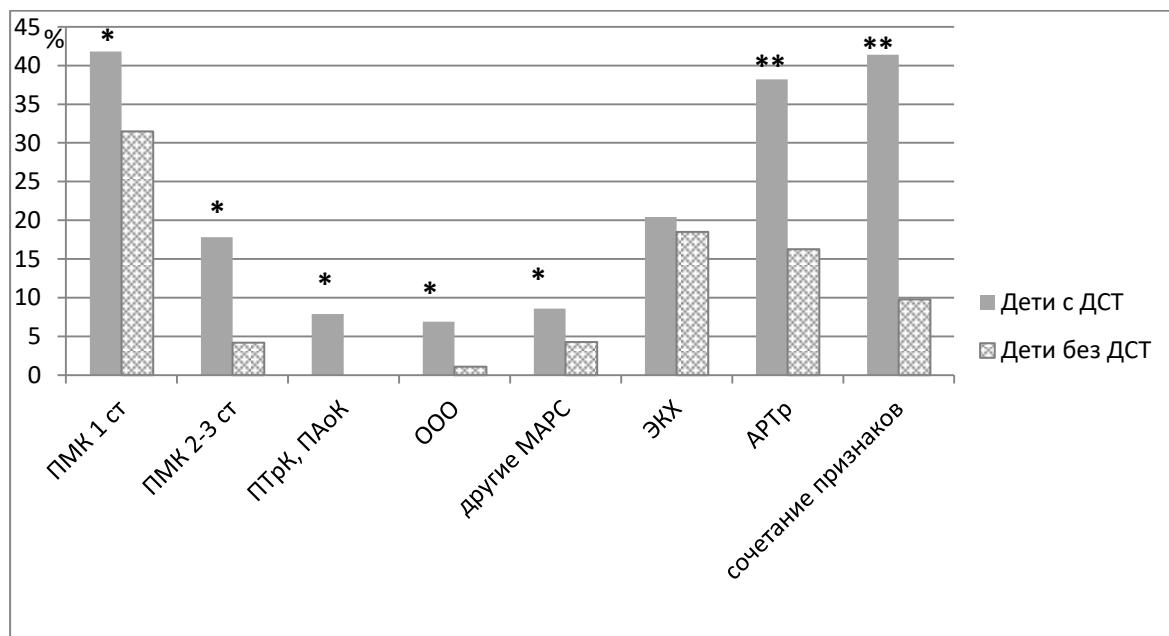


Рисунок 22 – Изменения сердца по данным ДоЭхоКГ у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ. ПТрК – пролапс трикупидального клапана, ПАОК – пролапс аортального клапана

Таким образом, значимыми признаками для диагностики ДСТ у детей по данным ДоЭхоКГ являются ПМК 2-3 ст, пролапс трикупидального клапана, пролапс аортального клапана, комбинация пролапсов нескольких клапанов сердца, сочетание нескольких симптомов по ДоЭхоКГ. Меньшую роль в диагностике ДСТ играют ПМК 1 ст, в т.ч. с регургитацией, единичные ЭКХ, т.к. эти феномены достаточно широко распространены в популяции.

Дети указанных групп не отличались по данным ЭКГ за исключением частоты встречаемости НБПНПГ (22,7% и 14,1%,  $p<0,05$ ) и СРРЖ (17,4% и 12,0%,  $p<0,05$ ).

Генеалогический, биологический и социально-средовой анамнез был собран у всех обследованных детей. Анализ анамнестических данных показал, что большинство детей из обеих групп имели неблагоприятный антенатальный анамнез (токсикозы беременности, угроза прерывания беременности, внутриутробная гипоксия плода) без существенных различий между группами (57,9% и 56,5% у детей с ДСТ и без ДСТ,  $p>0,05$ ). 55 детей (13,9%) родились от третьей и более по счету беременностей.

Неблагоприятный интранатальный анамнез (быстрые и преждевременные роды, кесарево сечение, стимуляция родовой деятельности, крупный плод) отмечался чаще в группе с ДСТ (33,6% и 18,5%,  $p<0,05$ ). У детей с ДСТ чаще встречались обвитие пуповины в родах (7,2% и 2,2%), слабость родовой деятельности рожениц (9,7% и 3,3%), преждевременные

роды (8,9% и 4,3%). На возникновение преждевременных родов могли повлиять различные факторы, одним из которых в том числе могла быть несостоятельность СТ у матерей наших пациентов.

При оценке раннего анамнеза обследованных детей установлено, что масса при рождении пациентов, родившихся в срок, в целом была нормальной и не зависела от наличия ДСТ. Крупный плод ( $m \geq 4$  кг) чаще регистрировался в группе детей без ДСТ (3,3% и 8,7%,  $p < 0,05$ ). С одинаковой частотой в обеих группах встречались доношенные дети с большой длиной при рождении (более 54 см) (8,9% и 9,8%,  $p > 0,05$ ) и с маленькой длиной (менее 48 см) (3,1-3,5%).

По данным амбулаторных карт (форма №025-у) мы имели возможность оценить ранний анамнез у большинства наших пациентов (68,2%). Оказалось, что на естественном вскармливании более 4 мес. находилось 61,8-63,0%, более 1 года – 15,8% и 14,1% детей с ДСТ и без ДСТ соответственно ( $p > 0,05$ ). Ежемесячные прибавки массы тела на 1-ом году жизни у детей без ДСТ в целом были типичны для детей такого возраста с плавными изменениями по месяцам, в то время как у многих детей с ДСТ отмечалась неравномерность ежемесячных прибавок, например +300 г, далее +800 г, далее +400 г и +600 г (рисунок 23). Такие варианты были зафиксированы у 27,0% детей с ДСТ на фоне отсутствия острых или хронических заболеваний, патологии нервной системы и прочих состояний, наличие которых могло бы объяснить небольшие прибавки массы тела в отдельные месяцы. Сравнение проводилось для пациентов с одинаковым режимом вскармливания.

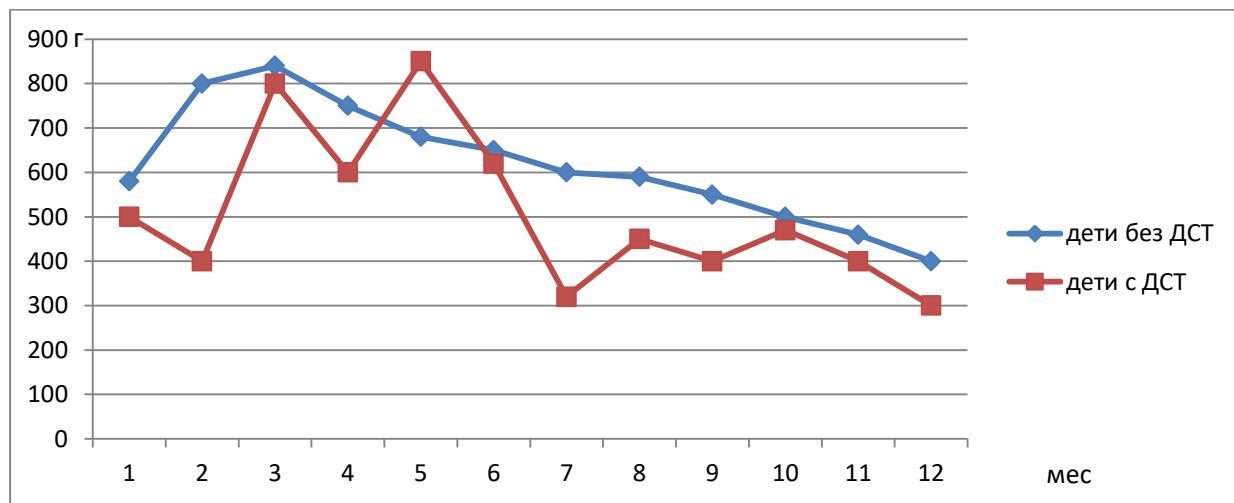


Рисунок 23 – Примеры динамики ежемесячных прибавок массы тела на 1-ом году жизни у детей с ДСТ и без ДСТ

В возрасте 1 года масса детей с ДСТ и без ДСТ укладывалась в общепринятые нормы с некоторой тенденцией к более низкой массе и более высокому росту у детей с ДСТ. Так, масса в среднем в 1 год составляла в группах  $9,9 \pm 0,28$  кг и  $10,1 \pm 0,47$  кг, рост в 1 год –  $67,2 \pm 0,22$  см и  $66,7 \pm 0,19$  см ( $p > 0,05$ ). В задачи данного исследования не входило подробное

изучение раннего анамнеза детей с ДСТ, поэтому выявленные тенденции требуют дальнейшей проверки и детального изучения.

В генеалогическом анамнезе 209 семей (52,7%) установлена наследственная отягощенность по заболеваниям ПТ (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, желчнокаменная болезнь). В 72 семьях (18,2%) в анамнезе встречалась патология МВС (острый и ХрПН, острый гломерулонефрит, мочекаменная болезнь). Существенных различий в данных показателях между группами детей с ДСТ и без ДСТ не было. У родителей детей с ДСТ чаще встречалась миопия (36,8% и 20,7% соответственно с ДСТ и без ДСТ,  $p<0,05$ ).

Варикозно расширенные вены у наших пациентов встречались редко (3 девочки из группы с ДСТ), что можно объяснить детским возрастом. У родителей обследованных детей варикозная болезнь отмечалась в 15,8% случаев в группе пациентов с ДСТ и в 3,3% случаев в группе без ДСТ ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о повышенном риске возникновения данного вида патологии у наших пациентов в будущем. Варикозная болезнь в 93,8% случаев встречалась у мам, в 12,6% – у пап. В 3 случаях (6,3%) данная патология встречалась у обоих родителей, эти дети относились к группе с ДСТ.

В аллергологическом анамнезе реакции на лекарственные средства встречались чаще всего (13,5%-15,2%), составляя 2/3 случаев в группе с ДСТ (68,3%) и 93,3% в группе без ДСТ ( $p<0,05$ ). Проявления аллергии на пищу в большей степени были характерны для пациентов с ДСТ (10,9%-7,6%,  $p<0,05$ ), как и реакции на несколько видов аллергенов у одного пациента. Они проявлялись чаще всего в виде пятнистой сыпи, реже в виде крапивницы или отека Квинке. Атопический дерматит в раннем возрасте имел место в анамнезе каждого пятого ребенка: 20,1% с ДСТ и 17,4% пациентов без ДСТ ( $p<0,05$ ). Интересно отметить, что в подростковом возрасте у детей с ДСТ проявления данного заболевания сохранялись чаще (7,2% и 0%,  $p<0,05$ ). В большинстве случаев у них имелся ХГД.

Для выполнения поставленных в работе задач в исследование включены дети с заболеваниями ПТ (224 чел. с ХГД) и МВС (142 чел. с ХрПН). Диагнозы ставились на основании общепринятых критериев и классификаций [55, 69, 213]. Для пациентов с патологией ПТ характерно сочетание нескольких нозологических единиц у одного и того же ребенка. Так, практически у всех детей с ГЭРБ и язвенной болезнью одновременно диагностирован ХГД; диагнозы ХГД и ДЖВП в подавляющем большинстве случаев также сочетались. ХрПН был представлен обструктивной, смешанной и дисметаболической формами. У 3 пациентов диагностированы одновременно ХГД и ХрПН, что составляло 1,3% среди пациентов с ХГД и 2,1% среди пациентов с ХрПН. У этих детей, проходивших обследование и лечение по поводу ХрПН, на момент пребывания в стационаре ХГД был в стадии ремиссии. Дети с ХрПН были исключены из анализа при оценке особенностей течения ХГД у детей с ДСТ

и без таковой.

Анемия чаще встречалась у детей с ДСТ как по данным анамнеза, зафиксированным врачом, так и при текущем осмотре (17,3% и 5,4%,  $p<0,05$ ).

65 пациентов (16,4%) периодически беспокоила головная боль, которая чаще возникала при переутомлении, волнениях. 38 человек (9,6%) отмечали метеочувствительность. У 22 детей (5,6%) выявлялись астеноневротический, цереброастенический синдромы, неврозоподобные расстройства без существенных различий между пациентами с ДСТ и без ДСТ.

Таким образом, дети с ДСТ и без ДСТ отличались, в первую очередь, по наличию маркеров со стороны костной системы (высокое небо, ВДГ, сколиоз, плоскостопие, ГМС), кожи, сердечно-сосудистой системы (комплекс МАРС, АРТр, ПМК 2-3 ст). Для детей с ДСТ в большей степени характерны высокий рост и низкий ИМТ, долихостеномелия, грыжи и кисты различной локализации. У них отмечается полигранность изменений: в большинстве случаев обнаружено 10-15 маркеров несостоятельности СТ со стороны 5 и более систем организма. Эти данные следует учитывать при диагностике ДСТ.

В группе детей без ДСТ в 1/4 случаев встречается ГМС, в основном в младших возрастных группах. У представителей этой группы выявлено в среднем по 5 маркеров ДСТ со стороны 3 разных систем. С другой стороны, у части детей ДСТ диагностирована при отсутствии типичных маркеров (высокий рост, низкая масса тела, ГМС, многочисленные проявления на коже и пр.), поэтому для диагностики данного состояния важно учитывать не отдельные признаки, а их совокупность со стороны различных систем и органов, внешние и внутренние симптомы.

#### **4.2. Клиническая характеристика детей с учетом степени выраженности ДСТ**

Все дети с ДСТ по степени выраженности данного синдрома разделены на 2 группы: с ДСТ 3 ст – 98 детей (41 и более баллов по Т.И. Кадуриной) и 206 человек с ДСТ 2 ст (21-40 баллов). Количество детей в группах обследования представлены в таблице 14. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Количество баллов, характеризующих ДСТ, составляло в среднем  $48,6\pm4,19$  и  $29,2\pm3,65$  для детей с ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно ( $p<0,01$ ).

Таблица 14 – Количество и половой состав детей в группах с разной степенью выраженности ДСТ,  $n$  (%)

Показатель	Дети с ДСТ 3 ст	Дети с ДСТ 2 ст	Всего с ДСТ
Мальчики	45 (45,9%)	95 (46,1%)	140 (46,1%)
Девочки	53 (54,1%)	111 (53,9%)	164 (53,9%)

При приблизительно одинаковом возрасте и половом составе групп средний рост детей с ДСТ 3 ст был выше ( $164\pm2,13$  см и  $160,1\pm1,58$  см соответственно при 3 ст и 2 ст ДСТ,  $p<0,05$ ). Показательнее использование центильных таблиц. Дети с ростом выше 95 центиля чаще встречались среди пациентов с ДСТ 3 ст, чем 2 ст (28,6% и 16%,  $p<0,05$ ) (рисунок 25). Дети с ростом выше 90 центиля составляли половину в группе детей с ДСТ 3 ст (49,0%) и лишь 1/4 в группе с ДСТ 2 ст (25,2%) ( $p<0,05$ ). Следовательно, для пациентов с ДСТ 3 ст в большей степени характерен высокий рост по сравнению со сверстниками. В то же время маленький рост не исключает наличие ДСТ. Так, дети с ростом менее 25 центиля встречались в обеих группах и чаще среди пациентов с ДСТ 3 ст (19,4% и 9,7%,  $p<0,05$ ).

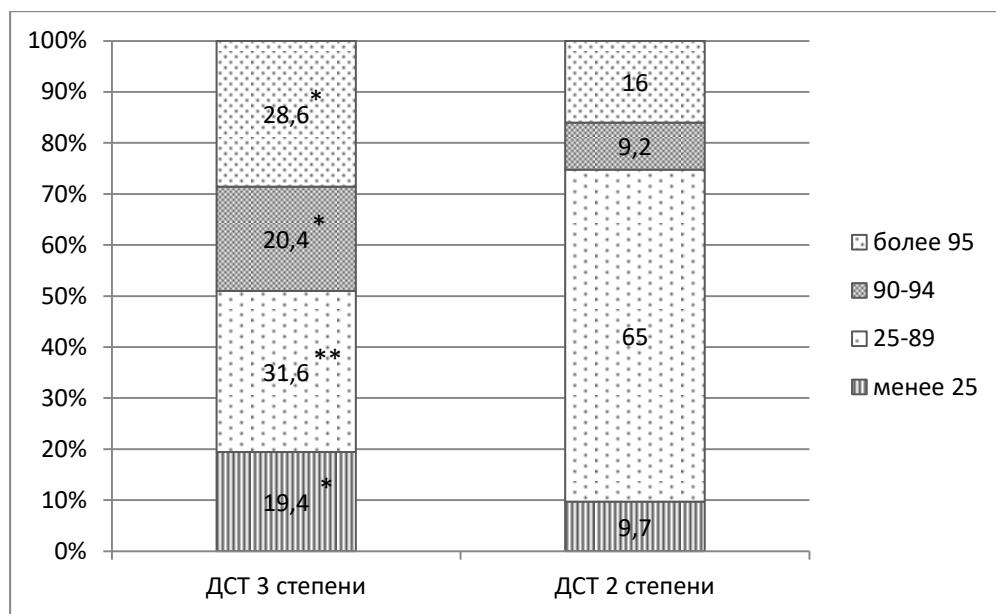


Рисунок 25 – Распределение центиляй роста у детей с разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 степени

Средний вес детей с ДСТ 3 ст был меньше, чем с ДСТ 2 ст, составляя  $51,15\pm3,42$  кг и  $52,23\pm2,87$  кг соответственно ( $p<0,05$ ). Средний ИМТ был также ниже у детей с выраженной ДСТ:  $18,48\pm1,15$  в сравнении с  $19,69\pm1,37$  ( $p<0,05$ ). Более показательным является распределение ИМТ по центилям (рисунок 26). ИМТ менее 25 центиля встречался у половины детей с ДСТ 3 ст (51,1%) и лишь у каждого пятого с ДСТ 2 ст (21,8%) ( $p<0,05$ ). Напротив, дети с ИМТ более 75 центиля чаще встречались среди детей с ДСТ 2 ст (27,2%), чем при ДСТ 3 ст (5,1%) ( $p<0,01$ ). Значит, дети с выраженной ДСТ чаще бывают более худыми, чем их сверстники с умеренно выраженной ДСТ. Астеники составляли примерно 2/3 детей среди детей с ДСТ 3 ст (61,2%) и менее половины в группе с ДСТ 2 ст (41,7%) ( $p<0,05$ ).

По нашим данным дети с ДСТ 3 ст имели четкую тенденцию к более высоким значениям отношения размах рук к росту более 1,05 (16,3% и 11,2% в группах с ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p<0,05$ ). Примерно по 1/3 детей в обеих группах имели данное

соотношение более 1,03 (35,7% и 33% в группах с ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p>0,05$ ). То есть дети с разной степенью выраженности ДСТ отличались по соотношению размахов рук к росту более 1,05 и не отличались по отношению размаха рук к росту более 1,03.

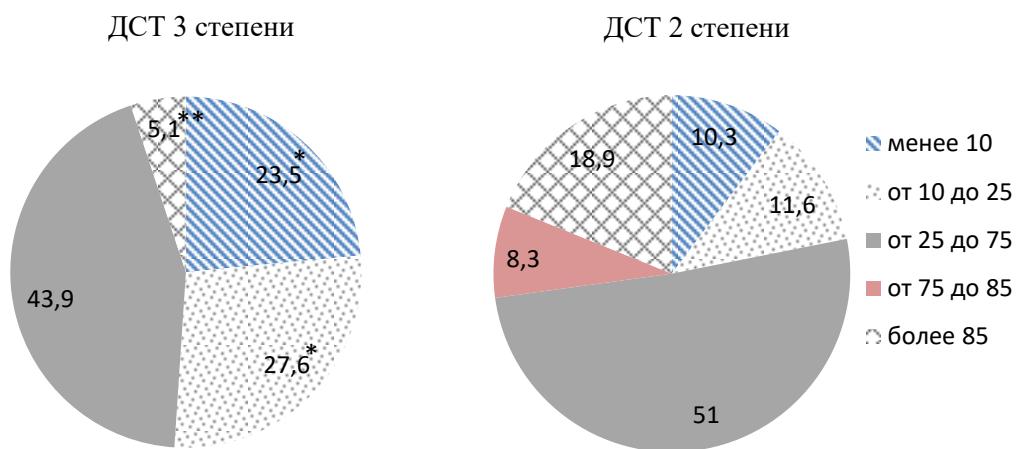


Рисунок 26 – Распределение центилей ИМТ у детей с разной степенью выраженности ДСТ, %

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 степени

Учет размаха рук к росту, начиная с отношения 1,03, показал, что такие дети существенно чаще встречаются среди пациентов с ДСТ; начиная с отношения 1,05 – среди пациентов с ДСТ 3 ст. Учитывая результаты I и II этапов исследования, а также данные литературы, возникает практический вывод: соотношение 1,05 и более в большей степени подходит для анализа физического развития детей в старших возрастных группах и взрослых. Для оценки долихостеномелии у детей младших возрастных групп правильнее вести учет данного соотношения с 1,03.

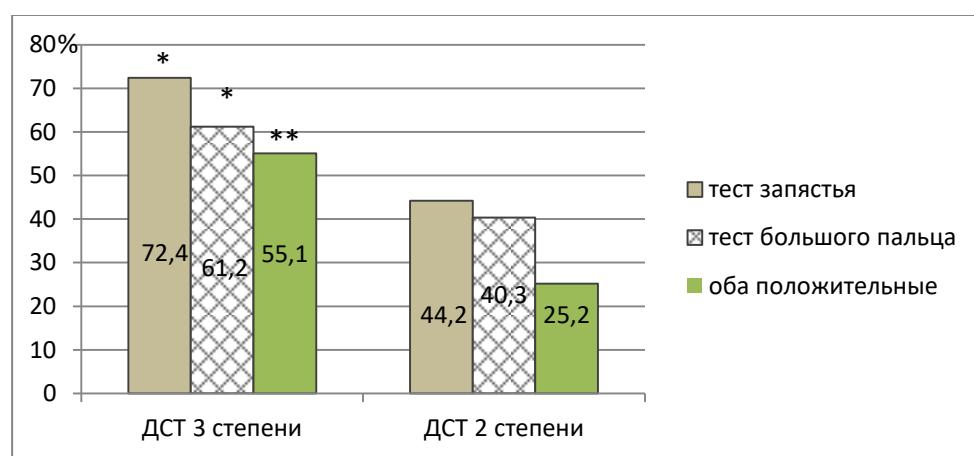


Рисунок 27 – Частота определения положительных тестов запястья и большого пальца у детей с разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 степени

Соотношение длина кисти к росту более 11% выявлено чаще при ДСТ 3 ст (24,5% и 12,1% соответственно при ДСТ 3 ст и 2 ст,  $p<0,05$ ). Соотношение длины стопы к росту более 15% встречалось у детей с ДСТ 2 ст с той же частотой, как в группе без ДСТ (14,1%), и чаще при ДСТ 3 ст (17,3%). Отношение длины 3 пальца руки к длине ладони было несколько выше у детей с выраженной ДСТ (0,483 и 0,471,  $p>0,05$ ). У 1/3 пациентов с ДСТ 3 ст это отношение превышало 0,500, в то время как количество детей из группы с ДСТ 2 ст с такими параметрами составляло 15% ( $p<0,05$ ). Тесты запястья и большого пальца по отдельности и особенно в сочетании пациенты с ДСТ 3 ст могли выполнить чаще (рисунок 27), что также отражает свойственную им долихостеномелию и ГМС.

Дети с различной выраженностью ДСТ отличались по степени ГМС. Средний балл по Бейтону для детей с ДСТ 3 ст составил  $5,96\pm0,51$ , 2 степени –  $4,38\pm0,32$ . В целом ГМС, т.е. ГМС 2 и 3 ст, определялась у 79,6% пациентов с ДСТ 3 ст и 62,1% детей с ДСТ 2 ст ( $p<0,05$ ) (рисунок 28). В то же время у каждого пятого ребенка с ДСТ 3 ст и у каждого третьего с ДСТ 2 ст данный синдром не сопровождался наличием повышенной подвижности в суставах, значит, этот признак не является абсолютным в диагностике ДСТ. ГМС 3 степени в 2 раза чаще встречалась среди детей с ДСТ 3 ст. Они же чаще демонстрировали способность выполнять необычные движения (рисунок 13) (15,3% и 5,3%,  $p<0,05$ ) и боковое искривление рук в локтевых суставах (12,2% и 7,8%,  $p<0,05$ ).

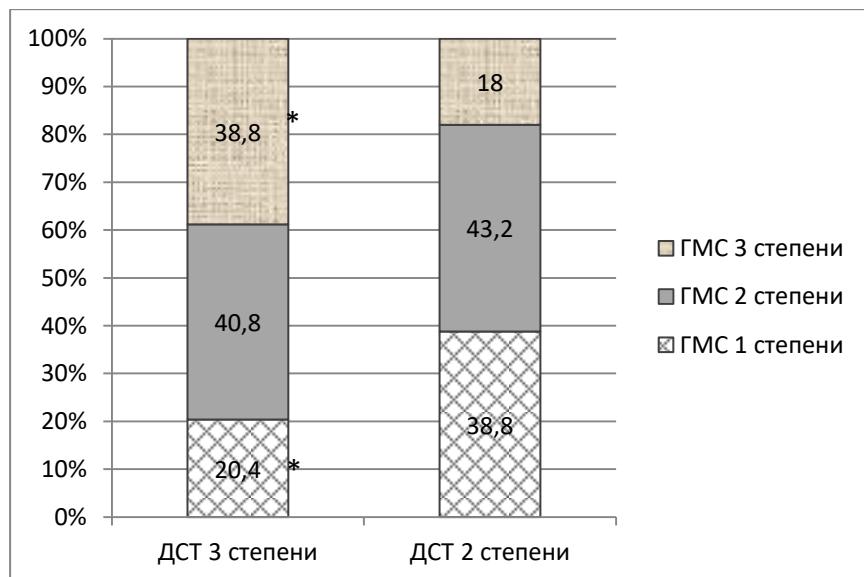


Рисунок 28 – Степени ГМС у детей с разной выраженностью ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 степени

В целом количество как внешних, так и внутренних маркеров было больше у детей с ДСТ 3 ст, чем 2 ст (таблица 15), что и являлось основой для определения степени ДСТ. Признаки несостоятельности СТ зафиксированы со стороны  $6,1\pm1,17$  систем органов при ДСТ 3 ст и  $4,42\pm1,32$  при ДСТ 2 ст ( $p<0,05$ ), подчеркивая полиорганность изменений, характерную

в большей степени для детей с ДСТ 3 ст. Практически у всех детей обеих групп отмечались какие-либо симптомы со стороны костной системы, сердечно-сосудистой и ПТ. У детей с выраженной ДСТ чаще обнаруживались маркеры со стороны кожи (80,6% и 51,5%), МВС (68,4% и 47,6%) и органа зрения (78,6% и 54,9%) ( $p<0,05$ ).

Таблица 15 – Количество маркеров ДСТ у детей с разной степенью выраженности ДСТ,  $n$  (процент от общего балла)

Признаки	ДСТ 3 степени	ДСТ 2 степени	Достоверность различий
Всего	17,94 (100%)	10,69 (100%)	$p<0,01$
Внешние	10,74 (61%)	6,28 (58,7%)	$p<0,05$
Внутренние	7,20 (39%)	4,41 (41,3%)	$p<0,05$

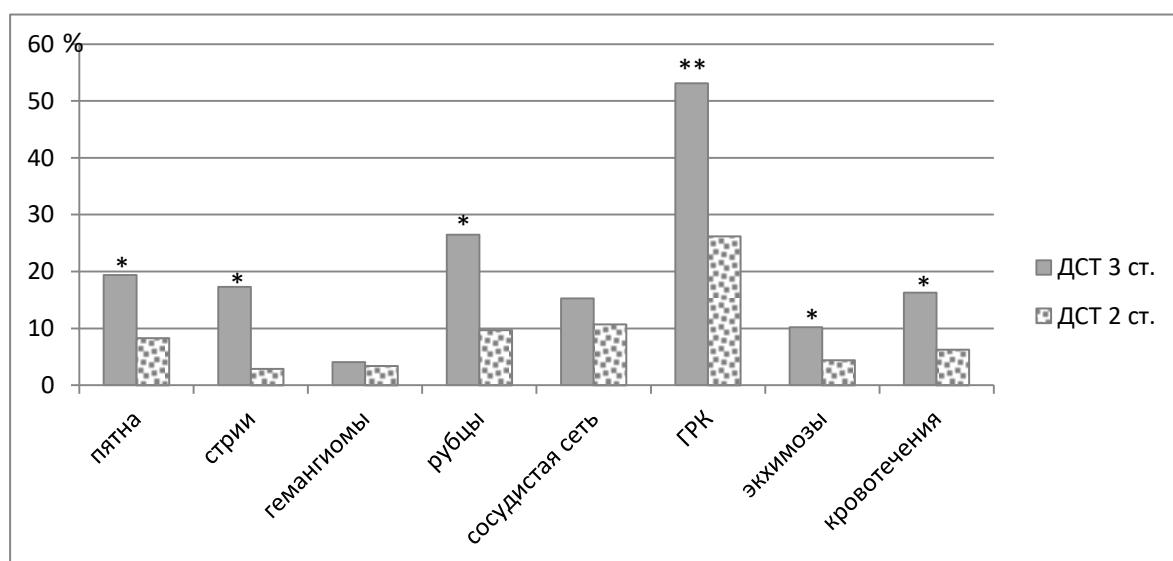


Рисунок 29 – Изменения со стороны кожи и сосудов у детей с разной степенью выраженности ДСТ. *Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 степени. ГРК – гиперрастяжимость кожи

При осмотре у детей с выраженной ДСТ чаще выявлялись различные эктодермальные симптомы (рисунок 29), а именно пятна пигментации (19,4% и 8,3%), стрии (17,3% и 2,9%). Множественные стрии встречались только у пациентов с ДСТ 3 ст (7,1%), что составляло почти половину среди всех пациентов со стриями в группе с ДСТ 3 ст (41,2%). Гиперрастяжимость кожи отмечалась у половины детей с ДСТ 3 ст (53,1%) и четверти детей с ДСТ 2 ст (26,2%). Периодически возникали угри на коже у каждого четвертого ребенка с выраженной ДСТ (23,5%) и значительно реже у детей с ДСТ 2 ст (10,7%) ( $p<0,05$ ). Кроме того у детей с ДСТ 3 ст на коже обычно отмечались последствия перенесенной угревой болезни, травм в виде выраженных втянутых и выпуклых рубцов. Всего различные варианты рубцовых изменений, в том числе возникших после небольших повреждений кожи или

самопроизвольно, можно было обнаружить у 26,5% представителей группы с ДСТ 3 ст и 9,7% с ДСТ 2 ст ( $p<0,05$ ). Легко возникающие синяки встречались у 10,2% в группе с ДСТ 3 ст и 4,4% при умеренно выраженной ДСТ. Гемангиомы, пятна депигментации, множественные мелкие невусы встречались редко, без существенных различий между группами по частоте. Выраженная сосудистая сеть (15,3% и 10,7%), кровотечения (16,3% и 6,3%) в большей степени были характерны для детей с ДСТ 3 ст.

У детей с ДСТ 3 ст чаще встречались кисты (16,3% и 6,8% при ДСТ 3 ст и 2 ст,  $p<0,05$ ). Их локализация была различной и описана в гл. 4.1. У 3 чел из группы с ДСТ 3 ст и ХрПН выявлены одновременно несколько кист различной локализации в следующих сочетаниях: яичник и мочевой пузырь, яичник и копчик, почка и лучезапястный сустав.

Грыжи выявлены у каждого пятого ребенка с выраженной ДСТ (21,4%) и в 3 раза реже при ДСТ 2 ст (6,8%) ( $p<0,05$ ), в том числе пупочные (15,3% и 3,9%,  $p<0,05$ ) и паховые (6,1% и 2,9%,  $p>0,05$ ). По видам грыж пупочные встречались чаще и составляли большую часть случаев в обеих группах (71,4% среди детей с грыжами и ДСТ 3 ст и 57,1% среди детей с ДСТ 2 ст,  $p<0,05$ ), паховые – реже, в среднем в 1/3 случаев. При ДСТ 3 ст паховые грыжи у большинства детей были двухсторонними, при ДСТ 2 ст – односторонними.

По нашим данным не зависели от степени выраженности ДСТ наличие спаечной болезни (4,1% и 3,9%), варикоцеле (8,9% и 8,4% среди мальчиков с ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно) ( $p>0,05$ ). У мальчиков с ДСТ 3 ст чаще развивался фимоз (46,7% и 13,7%,  $p<0,05$ ), в половине случаев в обеих группах – рубцовый (47,6% и 46,2%,  $p>0,05$ ).

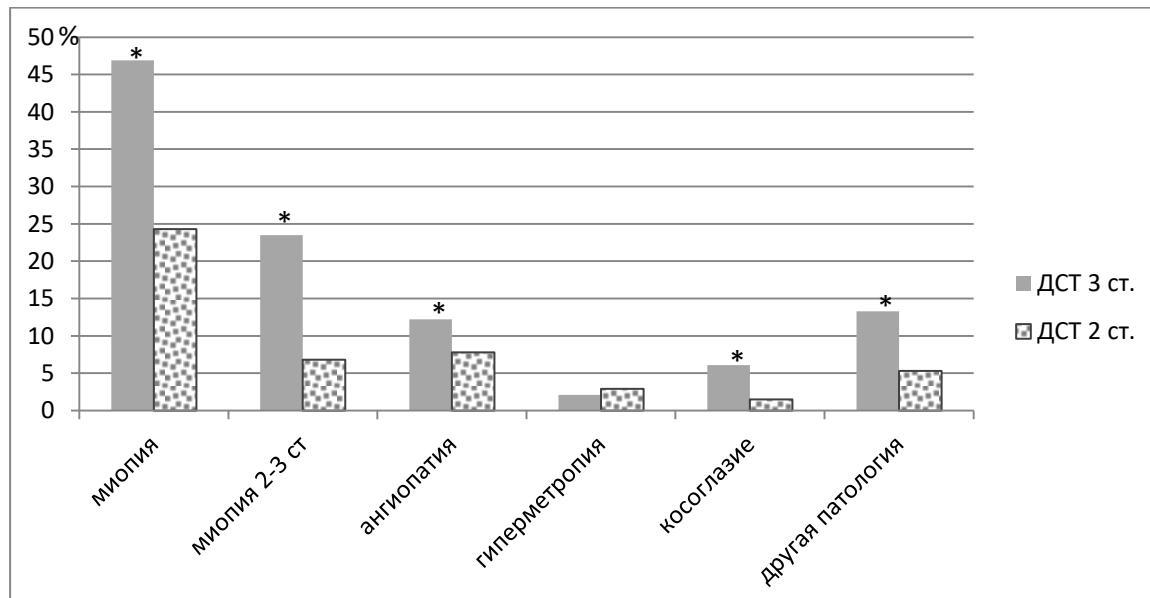


Рисунок 30 – Изменения со стороны органов зрения у детей с разной степенью выраженности ДСТ. Примечание. Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 ст

Патология органа зрения чаще встречалась у детей с выраженной ДСТ: как миопия в

целом (у половины пациентов), так и миопия 2-3 степени (у каждого четвертого), ангиопатия сосудов сетчатки, косоглазие, другая патология (астигматизм, пр.) (рисунок 30). Наличие гиперметропии не зависело от степени ДСТ. При учете всех признаков со стороны зрения отмечалось, что чаще они имеют место у детей с ДСТ 3 ст, чем 2 ст (78,6% и 54,9%,  $p<0,05$ ). Наблюдение за пациентами на протяжении нескольких лет продемонстрировало трансформацию миопии в более тяжелые варианты у детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст.

Изменения позвоночника были распространенными, практически все варианты чаще встречались у детей с ДСТ 3 ст (рисунок 31), в том числе сколиоз в целом и сколиоз 2 ст, проявления остеохондроза, подтвержденные рентгенологически; сколиотическая осанка – чаще при ДСТ 2 ст. Наличие аномалии Киммерли и *spina bifida*, по нашим данным, мало зависело от степени выраженности ДСТ (8,2% и 7,3%) ( $p>0,05$ ); последнее образование чаще встречалось у пациентов с ХрПН, чем с ХГД. Диспластические изменения позвоночника обнаруживались, в первую очередь, в шейном отделе и чаще у детей с ДСТ 3 ст. Они же в 1/3 случаев предъявляли жалобы на периодически возникающие боли в позвоночнике, крупных суставах (26,5% и 5,3% в группах с ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно), хруст в суставах (29,6% и 5,3% при ДСТ 3 ст и 2 ст) ( $p<0,05$ ).

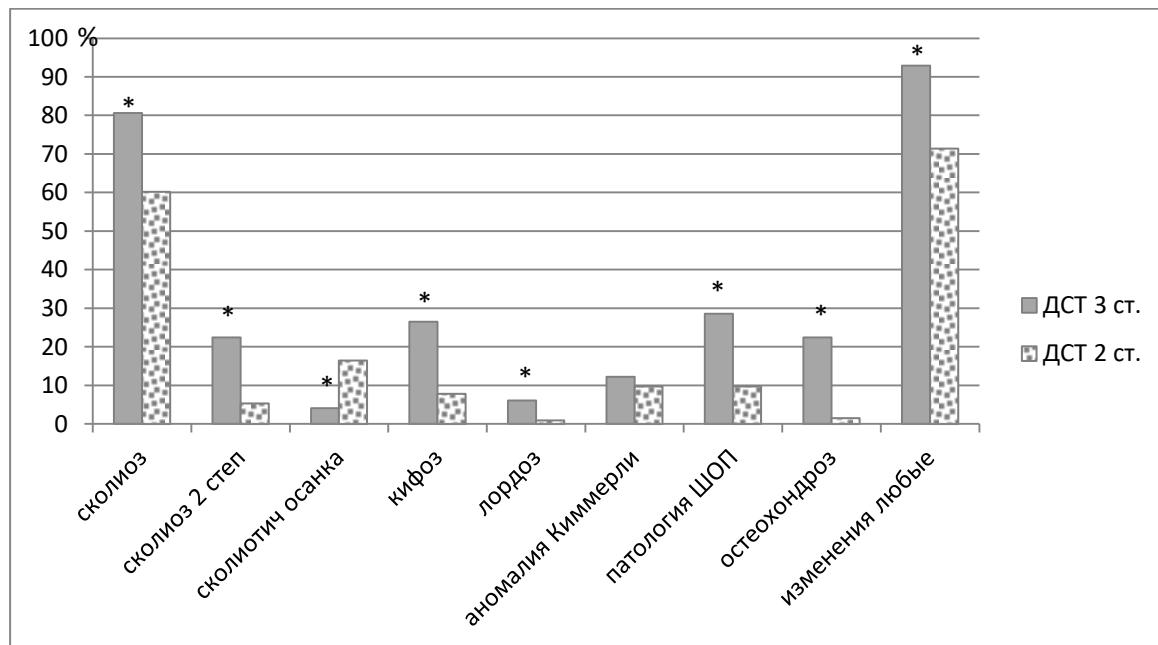


Рисунок 31 – Изменения со стороны позвоночника у детей с разной степенью выраженности ДСТ. Примечание. Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 ст

Различные варианты изменений костей грудной клетки представлены в таблице 16, самыми распространенными были ВДГ и её аналог – асимметрия грудной клетки. Воронкообразная и килевидная деформации грудины чаще отмечались в группе с ДСТ 3 ст.

Плоскостопие отмечалось у 2/3 детей с ДСТ 3 ст и 40% с ДСТ 2 ст ( $p<0,05$ ) (рисунок 32). Различные варианты искривлений костей конечностей (валгусные стопы, выраженное

плоскостопие, клинодактилия) также в большей степени характерны для детей с ДСТ 3 ст. Группы не различались по частоте встречаемости вальгусных голеней, экзостозов.

Таблица 16 – Изменения костей грудной клетки у детей с разной степенью выраженности ДСТ, n (%) в группе)

Признак	ДСТ 3 степени	ДСТ 2 степени	Достоверность различий
Воронкообразная деформация грудины	20 (20,4%)	25 (12,1%)	p<0,05
Легкое вдавление грудины	3 (3,1%)	6 (2,9%)	p>0,05
Килевидная грудь	5 (5,1%)	1 (0,5%)	p<0,05
Асимметрия грудной клетки	13 (13,2%)	22 (10,7%)	p>0,05
Изменения костей грудной клетки любые	39 (39,8%)	45 (21,8%)	p<0,05

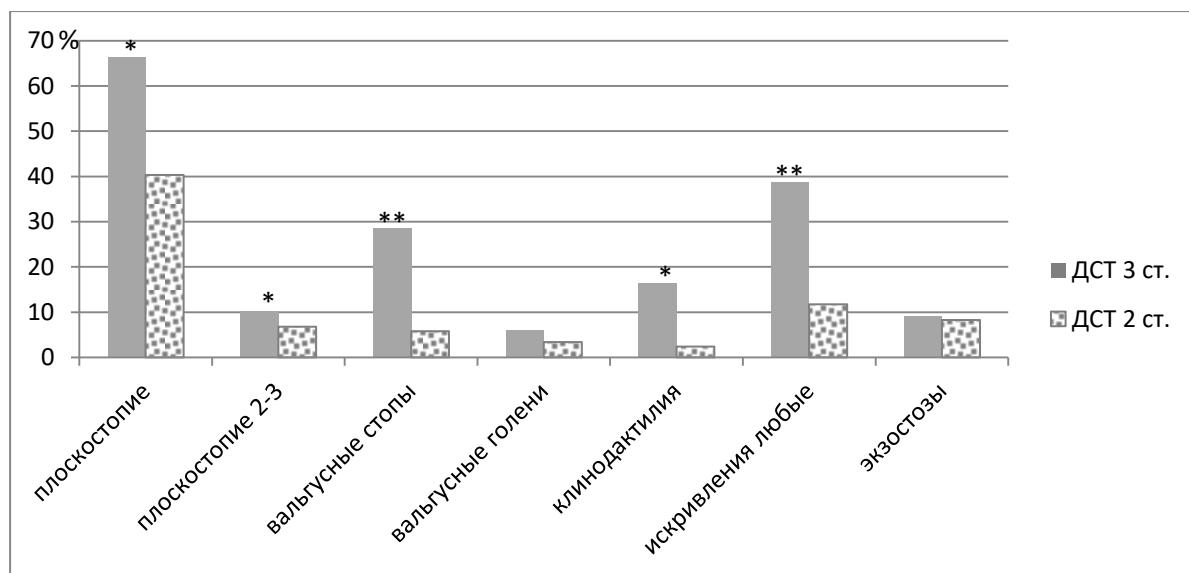


Рисунок 32 – Изменения со стороны костей конечностей у детей с разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание.* Достоверность различий: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 при сравнении детей с ДСТ 2 и 3 степени

Для детей с выраженной ДСТ в большей степени характерны изменения со стороны полости рта и носа: высокое небо (60,2% и 44,2%, p<0,05), скученное расположение зубов (28,6% и 16,0%), рецидивирующий кариес (14,3% и 10,2%), искривление носовой перегородки (23,5% и 12,1%, p<0,05). С одинаковой частотой в группах встречались неправильный прикус (9,2% и 12,1%), диастема (15,3% и 16,5%) (p>0,05).

По данным ДоЭхоКГ у детей с выраженной ДСТ чаще встречались ПМК в целом и особенно ПМК 2-3 ст, одновременное пролабирование нескольких клапанов (13,3% и 2,9%, p<0,05), АРТр (рисунок 33). ПМК 1 ст, длительно сохраняющееся после рождения ООО и

единичные ЭКХ встречались с близкой частотой в обеих группах. Множественные ЭКХ встречались у каждого 6-7-го ребенка с данным видом МАРС без существенных различий между группами (15,8% и 14,0% при ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p>0,05$ ). АРТр у детей с ДСТ выявлялись чаще, чем ЭКХ, и в большей степени были характерны для детей с ДСТ 3 ст. Множественные АРТр встречались в каждом пятом случае без значимых различий между группами (18,9% и 20,6% при ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p>0,05$ ).

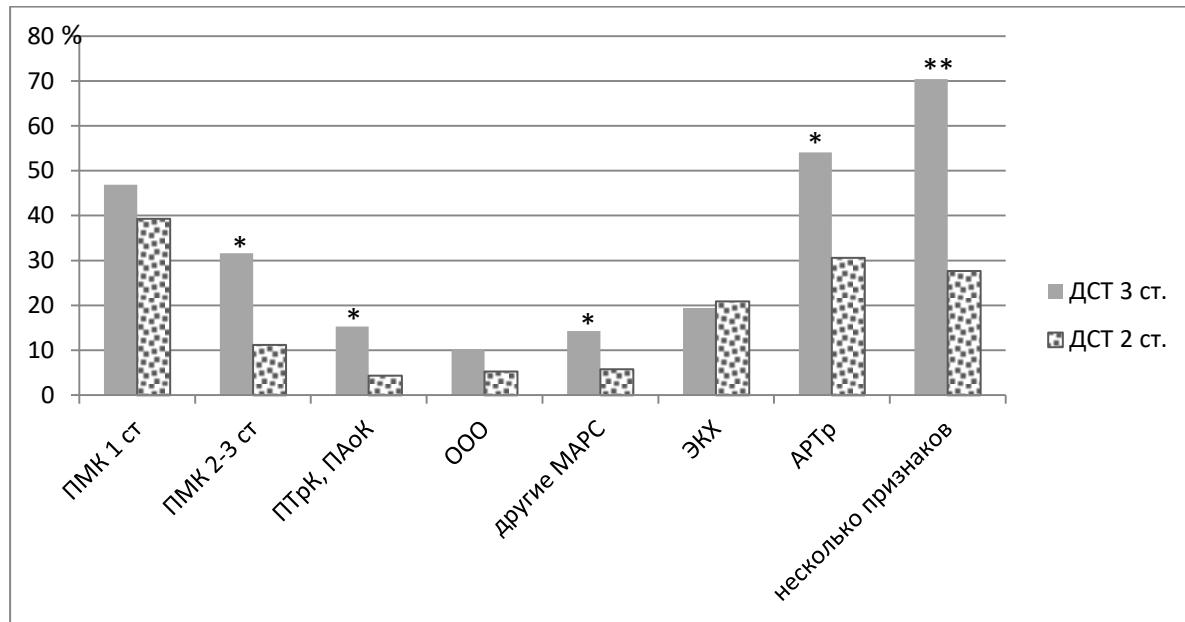


Рисунок 33 – Изменения сердца по данным ДоЭхоКГ у детей с разной степенью выраженности ДСТ. Примечание. Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с 2 и 3 степенью ДСТ

Важно отметить, что комплекс патологических симптомов был характерен именно для детей с выраженной ДСТ: не менее 3 симптомов по данным ДоЭхоКГ было отмечено у 70,4% детей с ДСТ 3 ст и только у 27,7% детей с ДСТ 2 ст. Таким образом, для детей с ДСТ 3 ст типичны МАРС в их различных сочетаниях и выраженные пролапсы клапанов сердца. По результатам ЭКГ у детей с разной степенью выраженности ДСТ различий не было.

У 3 девочек из группы с ДСТ 3 ст имелись варикозные вены на ногах. Аналогичная патология у родителей чаще выявлялась в группе с выраженной ДСТ (28,6% и 9,7%,  $p<0,05$ ). Чаще данные изменения отмечались у мам (96-90%), в 3 случаях при ДСТ 3 ст – у обоих родителей. Эти цифры подчеркивают роль наследственности в возникновении данной патологии. Различий по частоте встречаемости миопии у родителей детей с разной степенью выраженности ДСТ не отмечено (37,8% и 36,4%,  $p>0,05$ ).

Атопический дерматит встречался чаще у пациентов с выраженной ДСТ как в раннем (27,6% и 16,5%,  $p<0,05$ ), так и в школьном возрасте (12,4% и 5,2%,  $p<0,05$ ). Аллергические реакции в целом выявлены у детей обеих групп с одинаковой частотой (18,4% и 20,4%,

$p>0,05$ ), включая реакции на пищевые продукты и лекарства.

Таким образом, большинство маркеров несостоительности ДСТ у пациентов с ДСТ 3 ст встречаются чаще, в более выраженным варианте и в большем количестве, что отражает и полисистемность вовлечения ДСТ. Дети с ДСТ 3 ст обычно выше и худее своих сверстников, с четкими признаками долихостеномелии. У них очень часто имеются эктодермальные признаки ДСТ, а также комплекс МАРС, миопия, в т.ч. 2-3 ст. Многие стигмы ДСТ встречаются у половины детей с ДСТ 3 ст и лишь у четверти детей с ДСТ 2 ст. В то же время целая серия симптомов у пациентов с разной степенью выраженности ДСТ, по нашим данным, встречается с одинаковой частотой. К ним относятся гемангиомы, невусы, spina bifida, аномалия Киммерли, экзостозы, вальгусные голени, неправильный прикус, ЭКХ, ПМК 1 ст, аллергические реакции и др. Более того, детей с ДСТ 2 ст далеко не всегда по весу и росту можно отличить от детей без ДСТ. Все это диктует необходимость комплексного подхода к диагностике ДСТ.

#### **4.3. Клиническая характеристика обследованных детей с учетом диспластических фенотипов**

У 304 детей с ДСТ на момент обследования был определен диспластический фенотип. Критерии фенотипов приведены в главе 2. В результате дети были разделены на группы с МФ, ЭФ и НФ. Они были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 17).

Таблица 17 – Количество и половой состав детей в группах с разными диспластическими фенотипами,  $n$  (%)

Состав	МФ	ЭФ	НФ	Всего
Количество, в том числе	79 (26,0%)	88 (28,9%)	137 (45,1%)	304 (100%)
Мальчики	37 (46,8%)	39 (44,3%)	64 (46,7%)	140 (46,1%)
Девочки	42 (53,2%)	49 (55,7%)	73 (53,3%)	164 (53,9%)

При оценке выраженности ДСТ по методу Т.И. Кадуриной дети с МФ и ЭФ получили более высокие баллы, чем дети с НФ (41,9, 43,7 и 31,3 балла соответственно при МФ, ЭФ и НФ,  $p < 0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). Эта разница обусловлена, в первую очередь, наличием у них в большем количестве внешних маркеров ДСТ (9,52, 9,87 и 5,76 штук в группах с МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p < 0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). Висцеральные маркеры ДСТ выявлены в одинаковом количестве в группах с разными фенотипами (5,34, 5,85 и 4,98 штук,  $p > 0,05$ ), обеспечивая одинаковый вклад в общий балл.

Для сравнения антропометрических данных детей разного возраста и пола были использованы центильные таблицы [46]. Средний рост детей в группе с МФ был выше: средний

центиль роста составлял  $81,15 \pm 2,14$ ,  $62,88 \pm 1,47$  и  $64,89 \pm 1,12$  соответственно при МФ, ЭФ, и НФ ( $p < 0,05$  для пар МФ-НФ, МФ-ЭФ). На рисунке 37 представлена частота встречаемости разных центиелей роста у детей исследуемых групп. Дети с ростом выше 95 центиля составляли 1/3 в группе с МФ и небольшую часть в других группах. Дети с ростом выше 90 центиля составляли более половины при МФ (57,0%) и по 1/4 при ЭФ (25,0%) и НФ (24,1%), что подтверждает традиционное представление о том, что дети с МФ являются более высокими по сравнению со сверстниками.

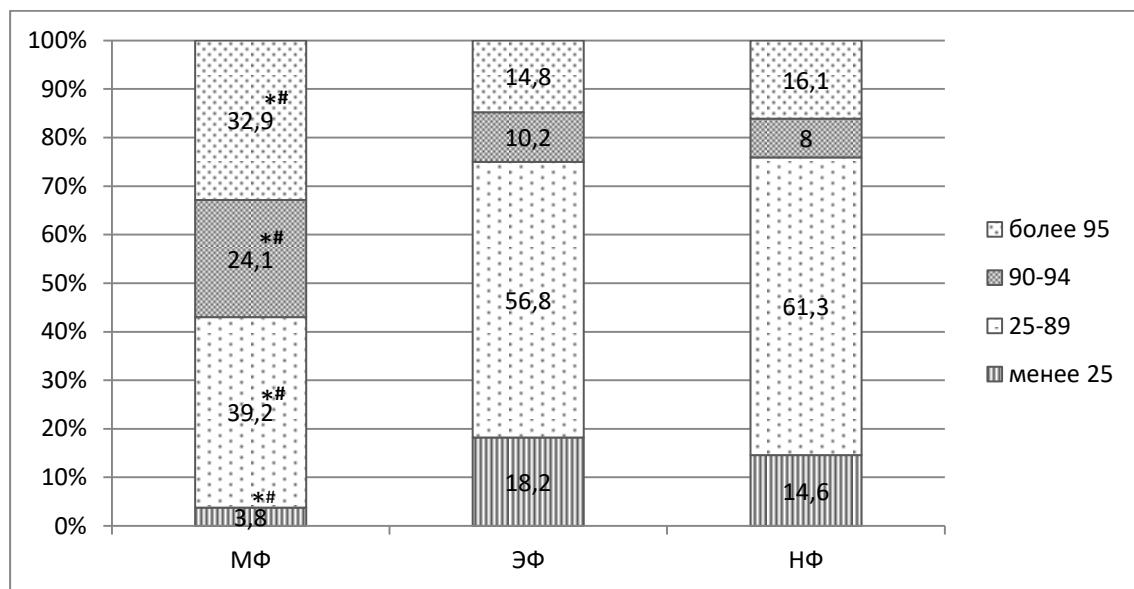


Рисунок 37 – Представленность центиелей роста у детей с различными диспластическими фенотипами

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Для оценки массы детей рассчитывался ИМТ для каждого пациента в отдельности и средние значения для групп. ИМТ был меньше у детей с МФ (18,46, 18,96 и 19,96 при МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p < 0,05$  для пары МФ-НФ). Интересно было проанализировать, какую часть среди обследованных детей составляют худые и полные дети, для этого были использованы номограммы для ИМТ [6]. Так ИМТ менее 25 центиля, что соответствует значениям ниже среднего, низкий и очень низкий, встречался почти у половины детей с МФ, у 1/3 – с ЭФ и лишь у 1/4 в группе с НФ, то есть среди детей с МФ и ЭФ чаще встречались пациенты с низким весом (рисунок 38). Напротив, дети с ИМТ  $\geq 75$  центиля в основном относились к группе с НФ.

Астеники составляли 3/4 среди пациентов с МФ (75,9%) и 48,9%, 31,4% соответственно среди ЭФ и НФ ( $p < 0,05$  для всех пар). Относительно длинные руки (соотношение размах рук к росту  $\geq 1,03$ ) зафиксированы у 77,2% с МФ, 20,5% и 17,4% с ЭФ и НФ ( $p < 0,05$  для пар МФ-НФ, МФ-ЭФ). Это же соотношение  $\geq 1,05$  также чаще встречалось у

детей с МФ (30,3%), в других группах – редко (8,0% и 5,8% при ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, МФ-ЭФ). Соотношение стопа/рост более 15% встречалось несколько чаще у детей с МФ (16,5%, 14,8% и 14,6%). Соотношение ладонь/рост более 11% в большей степени было характерно для детей с МФ (27,6%, 11,2% и 10,7% при МФ, ЭФ, НФ,  $p>0,05$ ). Длина 3 пальца руки по отношению к ладони составляла 0,492 у МФ, 0,475 у ЭФ и 0,469 у НФ ( $p<0,05$  при сравнении МФ с другими группами).

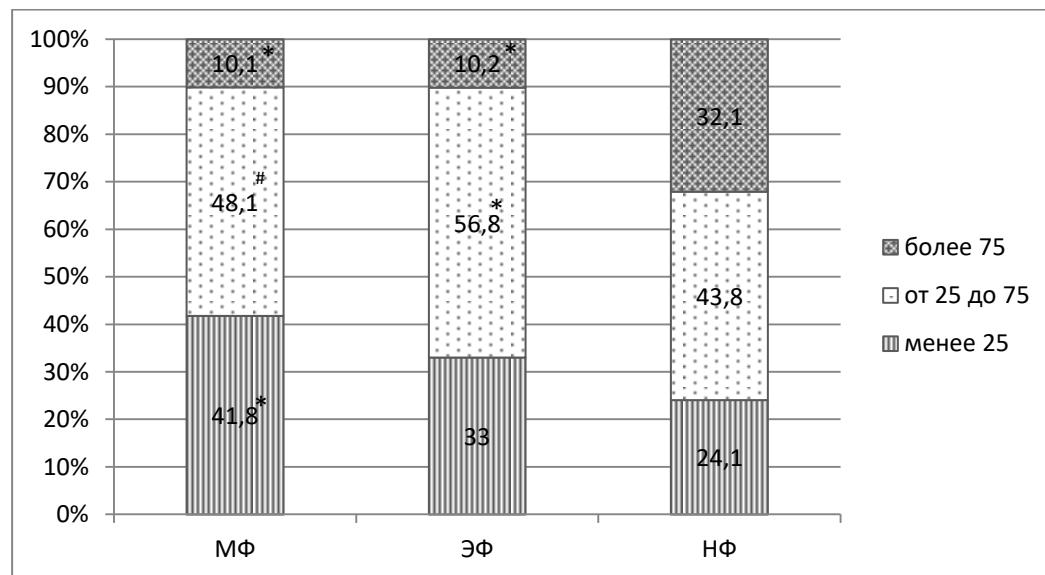


Рисунок 38 – Распределение центилей индекса массы тела у детей с разными диспластическими фенотипами, %. *Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Анализ указанных данных показал, что доля детей с астеническим телосложением и признаками долихостеномелии в целом сохраняется в каждой группе у одной и той же части детей: примерно 3/4 при МФ, 1/2 при ЭФ и 1/3 при НФ. Такие антропометрические закономерности вполне согласуются с общепринятыми представлениями о диспластических фенотипах: дети с МФ являются самыми высокими и худыми, имеют выраженные признаки долихостеномелии.

По нашим данным расчет указанных соотношений не является определяющим в диагностике ДСТ, т.к. у значительной части пациентов с ДСТ данные коэффициенты находятся в пределах нормы. Отсюда напрашивается вывод о том, что подход к диагностике ДСТ должен быть комплексным, с учетом внешних и внутренних маркеров ДСТ. При скрининговых исследованиях расчет данных соотношений не обязателен.

Дети с МФ в силу имеющейся долихостеномелии выполняли тесты запястья и большого пальца значительно чаще, чем представители других групп (рисунок 39). Так, тест запястья был положительным практически у всех детей с МФ, половины детей с ЭФ и трети группы с НФ. Различия по частоте выполнения теста большого пальца были также

существенными. Оба движения могли выполнить большинство пациентов с МФ, четверть группы с ЭФ и лишь каждый десятый из группы с НФ. Дети с ЭФ тест запястья и оба теста выполняли чаще, чем пациенты с НФ, остальные результаты в этих группах были сходны.

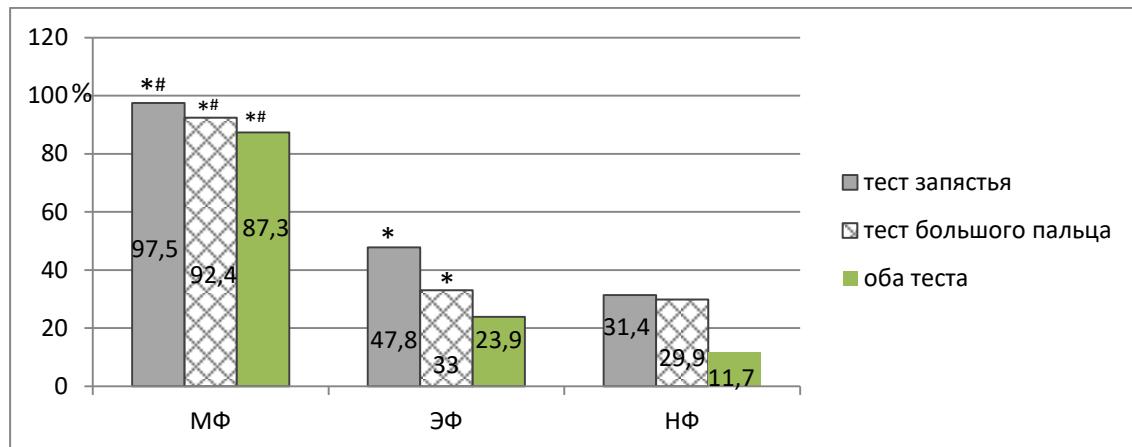


Рисунок 39 – Частота определения положительных тестов запястья и большого пальца у детей с разными диспластическими фенотипами, %

*Примечание.* Достоверность различий: \* – p<0,05 при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # – p<0,05 при сравнении детей с МФ и ЭФ

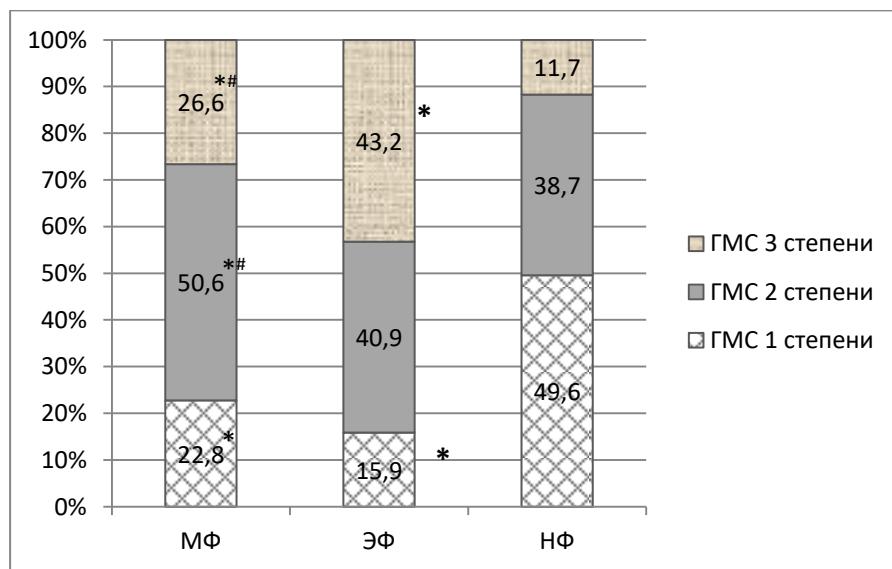


Рисунок 40 – Степень выраженности ГМС у детей с разными диспластическими фенотипами

*Примечание.* Достоверность различий: \* – p<0,05 при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # – p<0,05 при сравнении детей с МФ и ЭФ

ГМС определялась примерно у 4 из 5 детей с МФ, ЭФ и половины детей с НФ ( $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ) (рисунок 40), средний балл по Бейтону составил 5,41 для детей с МФ, 6,04 – с ЭФ и 4,62 – с НФ ( $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). Самыми гибкими были дети с ЭФ, т.к. у них чаще, чем в других группах выявлялась ГМС 3 ст и в целом ГМС. Дети с ЭФ чаще всех демонстрировали переразгибание в коленях и могли достать ладонями до пола. Последней способностью нередко обладали и дети с МФ, используя длину своих рук (43%,

45% и 31% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ), в то же время высокий рост мешал части детей с МФ выполнить данный тест.

Дети с ЭФ чаще демонстрировали способность выполнять необычные движения, например, полное разгибание в лучезапястном суставе с касанием пальцами наружной поверхности предплечья, др. (19,3%) (рисунок 13). Врачи и родители за такие способности часто сравнивали их с йогами. Среди детей с МФ и НФ это могли сделать меньшее количество детей (2,5% с МФ и 5,1% с НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Боковое искривление рук в локтевых суставах в большей степени было характерно для ЭФ (6,3%, 14,8% и 7,3% среди МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Эти «способности» чаще всего сопровождали выраженную ГМС.

При оценке количества систем органов, в которых выявлены какие-либо изменения, установлено, что у детей с МФ и ЭФ это было в среднем  $5,4\pm0,94$ , у детей с НФ  $4,7\pm1,13$ . Для детей с ДСТ типична полиорганность поражений, в большей степени выраженная у детей с МФ и ЭФ. У всех пациентов с МФ выявлены какие-либо симптомы со стороны костной системы и органа зрения, у всех с ЭФ – со стороны кожи, что соответствует критериям деления детей на группы по фенотипам. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы встречались не только при МФ (100%), что считается классическим признаком данного фенотипа, но также очень часто при ЭФ и НФ (93,2%, 90,5%). По другим системам и органам существенных различий между группами с разными фенотипами не было.

Наиболее частые изменения со стороны кожи у детей с различными диспластическими фенотипами представлены на рисунке 41. Все указанные симптомы в большей степени характерны для детей с ЭФ. У них чаще встречались множественные пигментные пятна, атрофические стрии, не связанные с ожирением, (2,5%, 18,2% и 3,5% при МФ, ЭФ и НФ), гемангиомы (0%, 8,0% и 2,9% соответственно при МФ, ЭФ и НФ), самопроизвольно возникшие или оставшиеся после небольших повреждений рубцы (7,6%, 30,7% и 9,5%). Гиперрастяжимость кожной складки на 2 см и более отмечалась у подавляющего большинства пациентов с ЭФ (81,8%) и значительно реже у детей с МФ и НФ (11,4%, 18,2%).

Угревая болезнь встречалась с близкой частотой при МФ и ЭФ – у каждого пятого (16,5%, 20,5% при МФ, ЭФ), причем среди подростков 14 лет и старше эти цифры были выше (25,3% и 30,1% соответственно в группах с МФ и ЭФ). Возраст дебюта данного состояния  $12,2\pm1,16$  лет при МФ,  $11,5\pm1,35$  лет при ЭФ, т.е. раньше у пациентов с ЭФ. Кроме того, у многих пациентов на коже оставались последствия перенесенной угревой болезни в виде выраженных втянутых и выпуклых рубцов, что в большей степени было типично для детей с ЭФ, нередко создавая для пациентов психологическую проблему. У детей с НФ угревая болезнь отмечалась реже (10,2%), возникала позднее (с  $13,1\pm1,24$  лет) и обычно не приводила к стойким

косметическим дефектам. Всего различные варианты рубцовых изменений на коже можно было обнаружить у 7,6% с МФ, 30,7% с ЭФ и 9,5% с НФ ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Также чаще у детей с ЭФ отмечались на коже множественные мелкие невусы (1,3%, 9,1% и 2,9% при МФ, ЭФ и НФ), выраженная сосудистая сеть, легко возникающие синяки, кровотечения. Пятна депигментации встречались у 1,2-2,2% детей без существенных различий между группами.

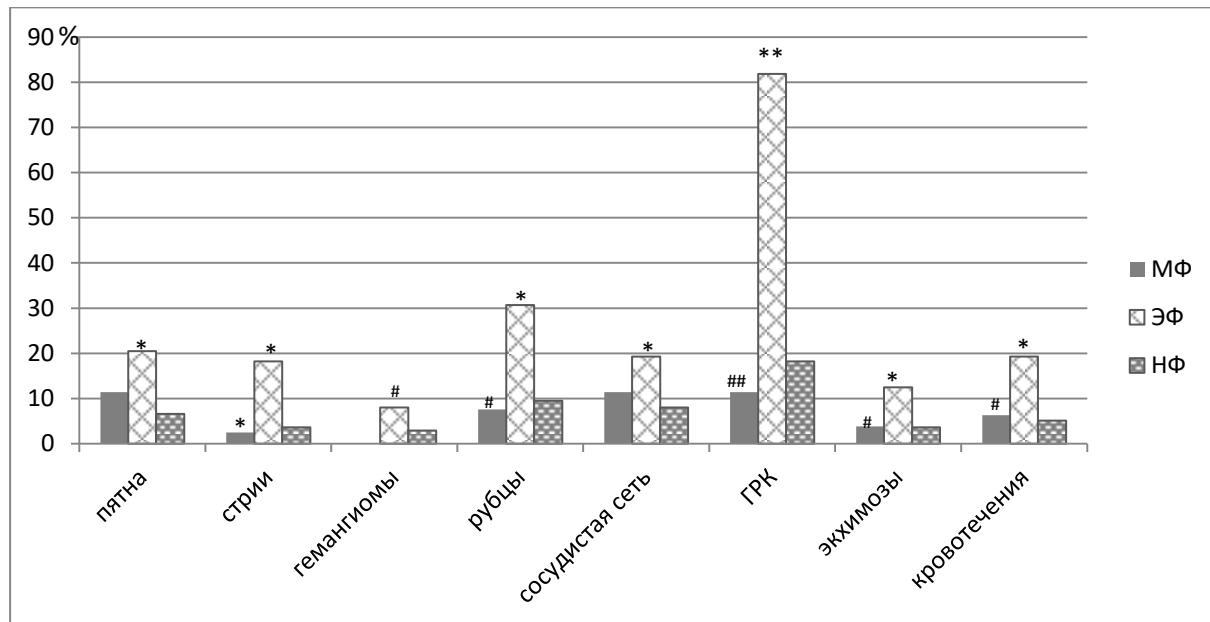


Рисунок 41 – Изменения со стороны кожи и сосудов у детей разными диспластическими фенотипами. *Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$ , ## –  $p<0,01$  при сравнении детей с МФ и ЭФ. ГРК – гиперрастяжимость кожи

По данным анамнеза атопический дерматит в раннем возрасте чаще всего отмечался у пациентов с ЭФ (15,2%, 27,3% и 18,2% при МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Его проявления в школьный период также несколько чаще сохранялись в группе с ЭФ (2,5%, 8,0% и 3,6% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). В целом дети с ДСТ подвержены возникновению кожных заболеваний: различные варианты дерматитов в разном возрасте диагностировались у 40% детей с ЭФ и примерно у 1/5 пациентов с МФ и НФ.

Аллергические реакции на пищевые продукты чаще отмечалась у детей с ЭФ (6,3%, 17,0% и 9,5% соответственно при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Патологические реакции на лекарства встречались примерно с одинаковой частотой во всех группах (11,4%, 12,5% и 15,3% при МФ, ЭФ и НФ,  $p>0,05$ ). Другие варианты аллергических реакций (на растения, бытовые аллергены, др.) отмечались редко (2,5%, 6,8% и 5,8% при МФ, ЭФ и НФ,  $p>0,05$ ). В целом аллергические реакции в большей степени были характерны для пациентов с ЭФ (15,2%, 28,4% и 16,8% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Интересно отметить, что в 2/3 случаях у детей с ЭФ отмечались аллергические реакции на

продукты, в то время как при других фенотипах они встречались не более, чем у 40-50% детей.

По данным анамнеза дети с ЭФ чаще переносили анемию (13,9%, 28,4% и 11,6% при МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). У всех пациентов отмечалась анемия 1-2 степени тяжести, случаев тяжелой анемии не было. Снижение уровня гемоглобина фиксировалось на фоне острого воспалительного заболевания и/или дефицита железа; эпизоды гемолиза не встречались.

У детей с ЭФ чаще встречались кисты – у 19,3% в отличие от детей с МФ (6,3%) и НФ (5,8%) ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). В большинстве случаев это были случайные диагностические находки. В группе с МФ диагностированы кисты различной локализации (внутриглазной пазухи, почки, сосудистого сплетения головного мозга, др). У детей с ЭФ кисты встречались чаще всего в костной системе (58,9%) (плечевая кость, лучезапястный сустав, копчик, др) и во внутренних органах, в основном мочеполовой системы (35,3%). Только у детей с ЭФ (3 чел.) отмечалось по несколько таких образований одновременно у одного пациента. Типичной локализацией кист у детей с НФ была мочеполовая система (75%) (яички, яичники, почки, мочевой пузырь) и в 1/4 случаев кожа (подсосковая область, дермоидная киста шеи, др). Среди пациентов с НФ и кистами 3/4 имели диагноз ХрПН.

В большинстве случаев грыжи у детей с ДСТ встречались при ЭФ (7,6%, 27,3% и 3,6% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). У детей с ЭФ пупочные грыжи встречались в 2 раза чаще паховых, практически все случаи паховых грыж были двухсторонними. При сравнении с учетом соматической патологии оказалось, что частота встречаемости грыж у детей с разными ФТ не различалась, но имелись некоторые различия по их видам. Так, у пациентов с ХГД 80% всех грыж составляли пупочные. При ХрПН паховые грыжи встречались относительно чаще, чем при ХГД. Большинство детей было прооперировано по поводу грыж в раннем возрасте, у двоих детей с ЭФ после таких операций остались грубые рубцы по типу келоидных.

Отмечена тенденция к большей частоте встречаемости варикоцеле у мальчиков с ЭФ (8,1%, 15,4% и 4,7% при МФ, ЭФ и НФ соответственно). У мальчиков с МФ и ЭФ чаще развивался фимоз (24,3%, 38,5% и 15,6% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пары ЭФ-НФ). Не зависел от принадлежности к группе рубцовый вариант данного заболевания (44,4%, 46,7% и 40,0% при МФ, ЭФ и НФ,  $p>0,05$ ).

Миопия различной степени тяжести выявлялась у подавляющего большинства пациентов с МФ (83,5%), с ЭФ и НФ – реже (28,4% и 21,2%) (рисунок 42). Случаи миопии 2-3 степени относились преимущественно к детям с МФ (29,1%, 10,2% и 3,0% при МФ, ЭФ и НФ соответственно). Интересно отметить, что дебют данного заболевания возникал раньше у детей с МФ: патологическое снижение зрения при МФ нередко отмечалось уже в дошкольном или

даже раннем возрасте; средний возраст дебюта составлял  $5,5 \pm 1,72$  в группе с МФ,  $7,4 \pm 1,9$  в группе с ЭФ и  $8,3 \pm 1,64$  при НФ ( $p < 0,05$ ). При МФ также чаще выявлялась ангиопатия сосудов сетчатки, при ЭФ – косоглазие. У детей с ДСТ отмечались случаи гиперметропии, астигматизма в пределах 1,5-3% без достоверных различий между группами. При учете всех патологических состояний со стороны органов зрения оказалось, что чаще они имеют место у детей с МФ (100%, 59,1% и 43,1% при МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p < 0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ).

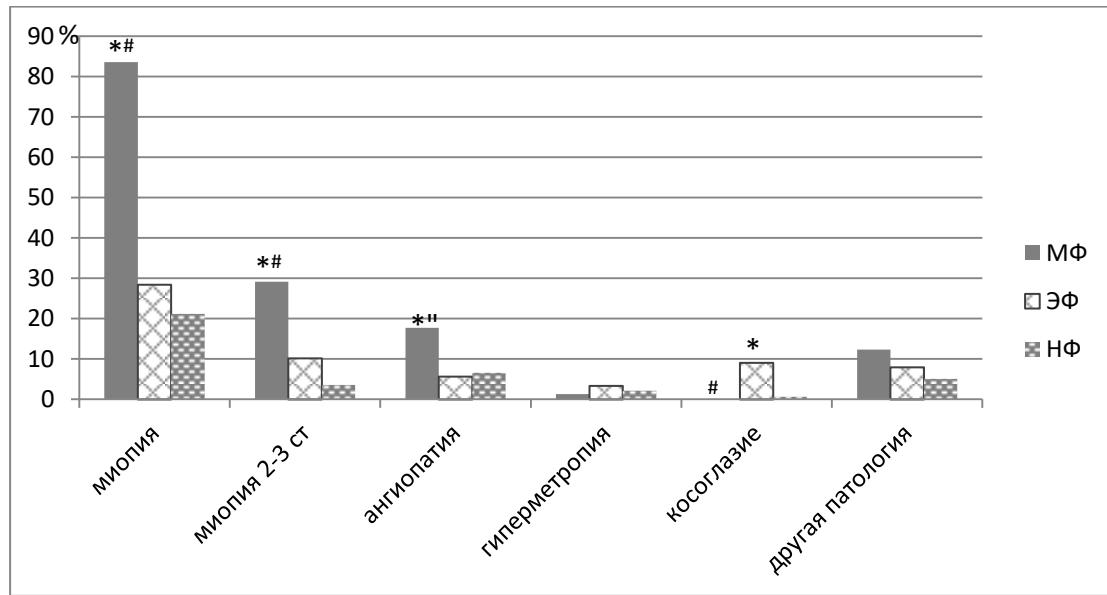


Рисунок 42 – Изменения со стороны органа зрения у детей с различными диспластическими фенотипами.

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Практически у всех обследованных детей с ДСТ встречались изменения со стороны костной системы. Имелась четкая тенденция к большей частоте встречаемости сколиоза у пациентов с ЭФ и МФ (69,6%, 76,1%, 59,1% при МФ, ЭФ, НФ), но случаи сколиоза 2 ст чаще выявлялись у пациентов с ЭФ – примерно у каждого четвертого в отличие от их небольшого количества в других группах, хотя традиционно принято считать, что поражение костей – признак, свойственный, в первую очередь, детям с МФ (рисунок 43). Сколиоз 2 ст составлял в структуре данной патологии 1/3 у детей с ЭФ и значительно меньшую часть в других группах (12,7%, 34,3% и 8,6% у детей с МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p < 0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ).

Изменения позвоночника в виде кифоза встречались у каждого пятого пациента с МФ и ЭФ и реже при НФ (19,0%, 20,5%, и 6,6%). Лордоз несколько чаще встречался при МФ (6,3%, 2,3% и 0,7%). У детей с ЭФ чаще отмечались блок, подвыших позвонков, в первую очередь, в шейном отделе (10,1%, 28,4% и 10,9% при МФ, ЭФ и НФ). По нашим данным не зависели от вида фенотипа частота встречаемости аномалии Киммерли (12,7%, 9,1% и 10,2% при МФ, ЭФ и НФ) и в целом диспластические изменения костей без учета изменений позвоночника (22,8%,

26,1% и 21,2% при МФ, ЭФ и НФ,  $p>0,05$ ). Начальные проявления остеохондроза (по результатам рентгенографии) чаще отмечались у пациентов с МФ и ЭФ (11,4%, 12,5% и 3,6% при МФ, ЭФ и НФ соответственно), что можно объяснить более выраженными изменениями костной системы у данных групп пациентов.

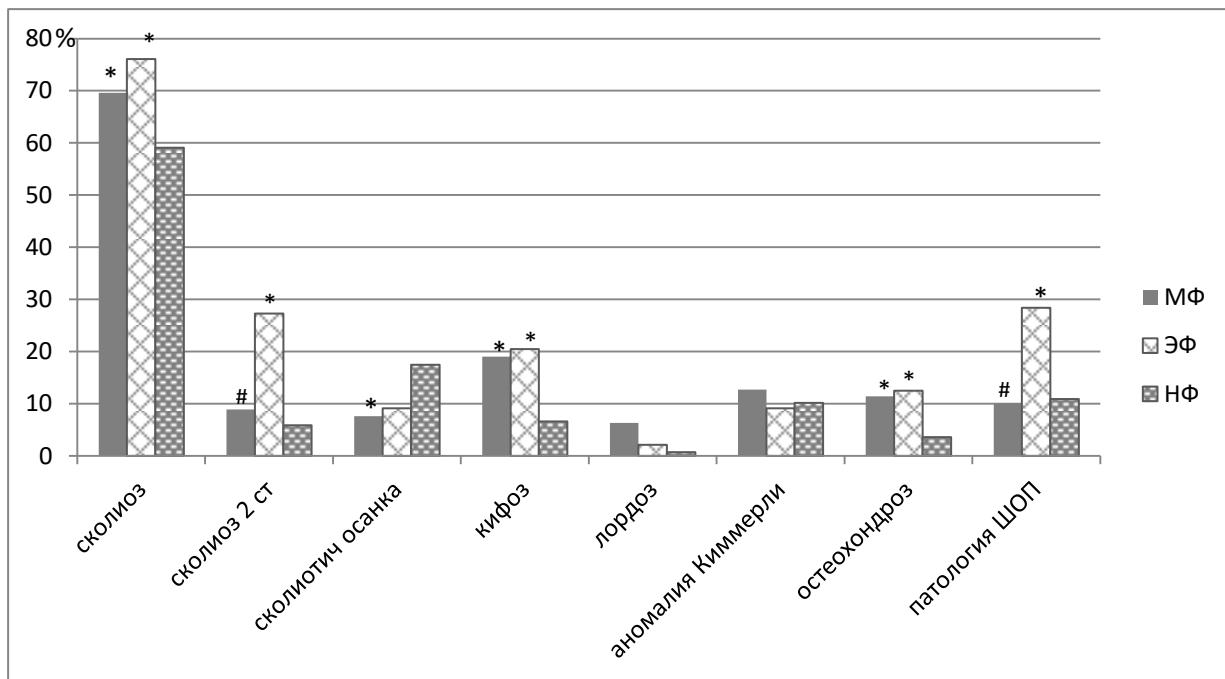


Рисунок 43 – Изменения со стороны позвоночника у детей с разными диспластическими фенотипами

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ. ШОП – шейный отдел позвоночника

Таблица 21 – Изменения костей грудной клетки у детей с разными диспластическими фенотипами, n (%)

Признак	МФ	ЭФ	НФ
Воронкообразная деформация грудины	11 (13,9%)*#	31 (35,2%)*	3 (2,2%)
Легкое вдавление грудины	7 (8,9%)*#	1 (1,1%)	1 (0,7%)
Килевидная грудь	6 (7,6%)*#	0 (0%)	0 (0%)
Асимметрия грудной клетки	13 (16,5%)*#	8 (9,1%)	14 (10,2%)
Изменения костей грудной клетки любые	35 (44,3%)*	34 (38,6%)*	15 (10,9%)

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Различные варианты изменений костей грудной клетки выявлены чаще у детей с МФ и

ЭФ, реже при НФ (таблица 21). Следует отметить, что ВДГ больше всего была характерна для пациентов с ЭФ, килевидная грудь – для пациентов с МФ. У 2 чел. с МФ и 6 чел. с ЭФ имелось сочетание асимметрии грудной клетки с какими-либо изменениями грудины. При обследовании детей следует обращать внимание на наличие легкого вдавления грудины, т.к. оно может являться этапом формирования ВДГ в будущем. Такие случаи были зафиксированы в группе с МФ. Килевидная грудь встречалась реже, чем вдавления грудины, обычно у детей с МФ.

Каждый пятый ребенок из групп с МФ и ЭФ предъявлял жалобы на эпизодически возникающие боли в позвоночнике, крупных суставах (19,0%, 19,3% и 5,8% при МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). У части этих детей имелись изменения на рентгенограммах, но полного совпадения болевых ощущений и инструментальных данных не было. Хруст в суставах был типичен, в первую очередь, для детей с ЭФ (13,9%, 39,8% и 12,4% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ), экзостозы различной локализации – для детей с МФ (20,2%, 4,5% и 4,4% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ). По нашим данным, spina bifida с одинаковой частотой встречалась у пациентов с МФ и НФ и чаще при ЭФ (5,1%, 12,5% и 5,8% при МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ).

Имелась тенденция к большей частоте встречаемости плоскостопия, в том числе выраженного, у детей с МФ (рисунок 44). В целом искривления костей конечностей в виде вальгусных стоп, голеней, клинодактилии, т.п. отмечались у каждого третьего ребенка с ЭФ, у каждого четвертого с МФ, реже – при НФ.

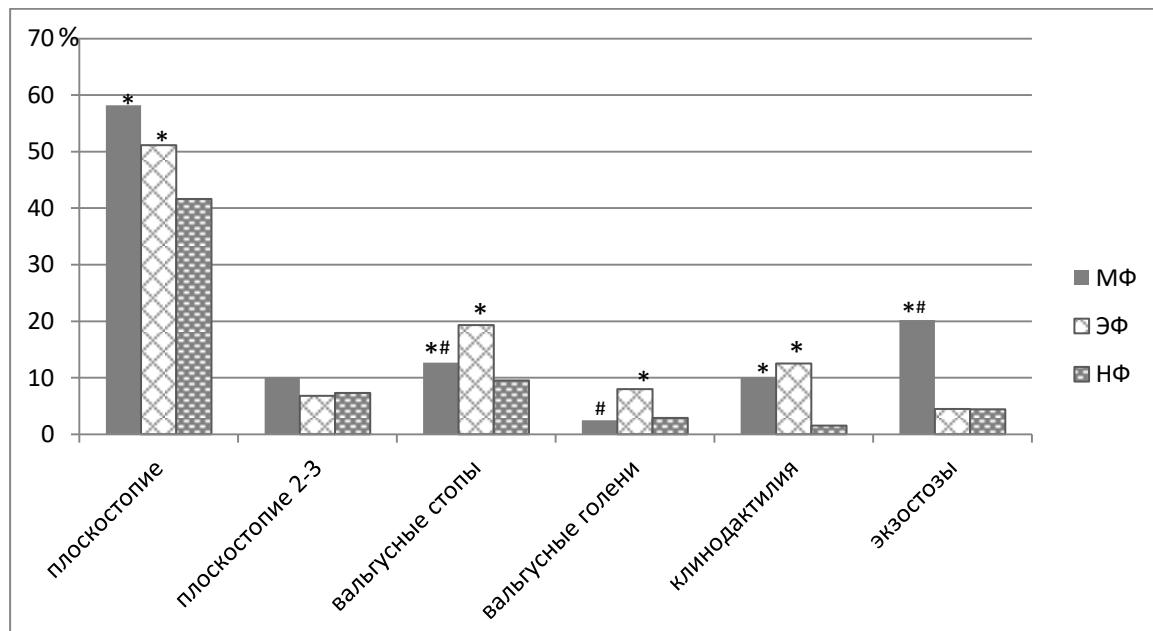


Рисунок 44 – Изменения со стороны костей конечностей у детей с разными диспластическими фенотипами. Примечание. Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и

НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ.

Для детей с МФ в большей степени были характерны изменения со стороны ротовой полости: высокое небо, в первую очередь, у детей с выраженным астеническим телосложением (89,9%, 43,2% и 34,3% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ), скученное расположение зубов (31,6%, 25,0% и 10,2% при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$ ), диастема между резцами (24,7%, 17% и 10,9%,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ), рецидивирующий кариес (25,3%, 10,2%, 4,4%,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ), а также искривление носовой перегородки (33,3%, 10,2%, 10,2% при МФ, ЭФ, НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ). С одинаковой частотой в группах встречались неправильный прикус (9-12%) и трещмы (2,3-3,5%).

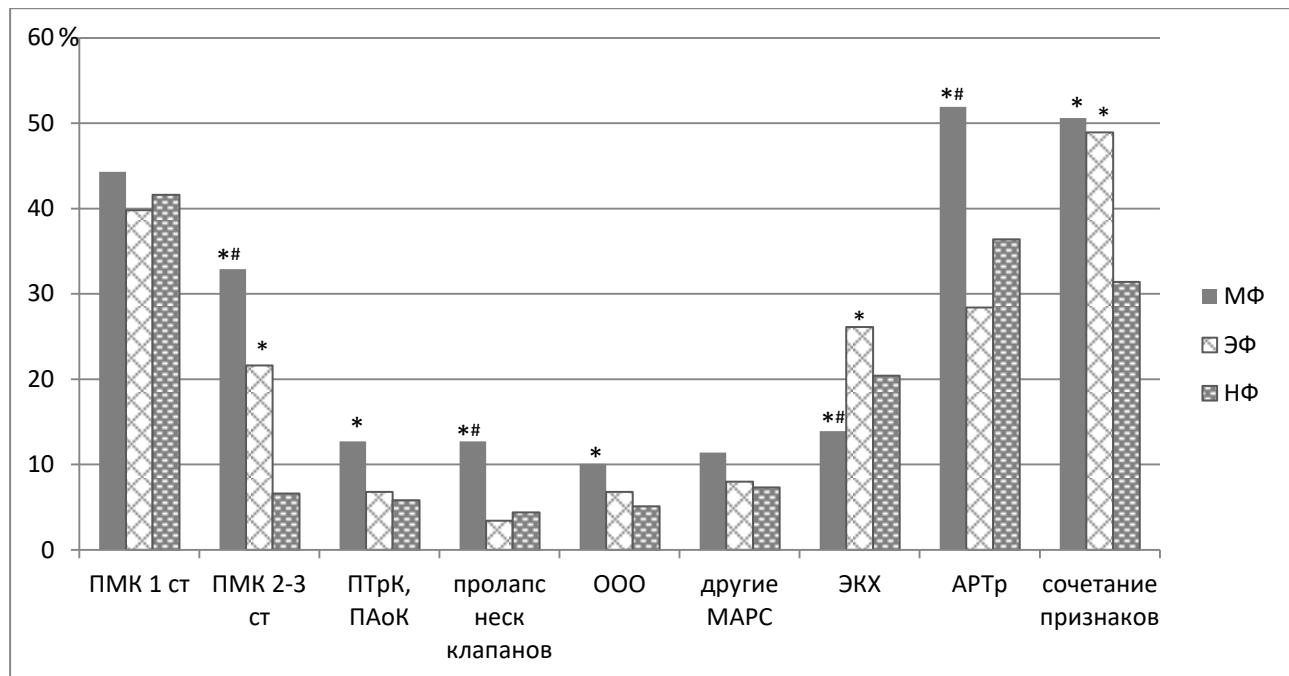


Рисунок 45 – Изменения сердца по данным эхокардиографии у детей с разными диспластическими фенотипами

*Примечание.* Достоверность различий: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ. ПТрК, ПАоК – пролапсы трикуспидального и аортального клапанов

Выявленные изменения сердца по данным эхокардиографии у детей с различными диспластическими фенотипами представлены на рисунке 45. Из него следует, что различия по частоте встречаемости ПМК 1 степени, в том числе с регургитацией, дилатации синусов Вальсальвы и других редких МАРС между группами были не столь существенными, в то время как ПМК 2-3 степени, а также пролапсы других клапанов (трикуспидального, аортального) и их сочетание чаще зафиксированы у детей с МФ. Длительно сохраняющееся после рождения ООО встречалось у каждого десятого ребенка с МФ и реже при других фенотипах.

Единичные ЭКХ в левом желудочке, признак, который нередко встречается и у здоровых

детей, отмечались чаще у детей с ЭФ и НФ. Более значимым для диагностики ДСТ у детей является наличие АРТр в сердце, они встречались у половины детей с МФ и примерно трети детей с ЭФ и НФ. Множественные АРТр составляли почти треть в структуре данного вида МАРС у детей с МФ (29,3%), множественные ЭКХ – почти половину у детей с ЭФ (43,5%). В других группах данные показатели находились в пределах 14,0-17,9%. По нашим данным АРТр в большей степени характерны для детей с МФ, ЭКХ – для детей с ЭФ и НФ. В целом наличие нескольких феноменов со стороны сердца по данным ДоЭхоКГ выявлялось чаще у детей с МФ и ЭФ (53,3% и 48,9% соответственно), реже у пациентов с НФ (31,9%), но все это составляло значимую часть во всех группах детей с ДСТ.

У всех детей с МФ диаметр корня аорты не превышал возрастные нормативы ( $Z < 3$ ), что наряду с другими критериями исключало диагноз синдрома Марфана. Части детей (16 чел.) с погранично широким корнем аорты и/или наличием  $\geq 7$  симптомов вовлечения СТ, высоким баллом при оценке степени выраженности ДСТ по методу Т.И. Кадуриной проведено генетическое исследование – мутаций, подтверждающих наличие наследственной патологии СТ, не выявлено. Дети с различными диспластическими фенотипами не отличались по результатам ЭКГ.

Таким образом, при клиническом обследовании детей с различными диспластическими фенотипами установлено, что для детей с МФ типичны высокий рост, астеническое телосложение, низкий ИМТ, выраженные признаки долихостеномелии, умеренно выраженная ГМС. Со стороны костной системы у них чаще, чем у детей с другими фенотипами встречаются килевидные изменения грудины, искривление носовой перегородки, экзостозы, возникают признаки остеохондроза. У детей с МФ чаще возникает миопия, дебютирует она на 2-3 года раньше. Для детей с МФ типичны пролапсы различных клапанов сердца, в большинстве случаев в комбинации, АРТр и другие МАРС.

Для детей с ЭФ характерны многочисленные эктодермальные симптомы: пятна пигментации, множественные стрии, гиперрастяжимость кожи, гемангиомы, выраженная сосудистая сеть. Угревая болезнь в подростковом возрасте у них возникает чаще и протекает тяжелее, нередко со стойкими косметическими дефектами, что требует раннего обращения к дерматологу и упорного непрерывного лечения. У детей с ЭФ чаще встречаются кисты, в том числе множественные, с локализацией в 2/3 случаев в костной системе, реже – во внутренних органах. У них чаще возникает атопический дерматит, нередко с сохранением его проявлений в подростковом возрасте. Одной из причин этого, наряду с особенностями строения СТ, возможно, является склонность данных пациентов к аллергическим реакциям на пищевые продукты. У детей с ЭФ чаще встречаются множественные невусы, что, по данным литературы, в будущем создает повышенный риск возникновения злокачественных

новообразований кожи и предусматривает необходимость своевременного обращения к онкологам для профилактических осмотров. У половины детей с ЭФ отмечается очень выраженная ГМС, нередко сопровождающаяся хрустом в суставах. Особенностями строения костной системы у детей с ЭФ является ВДГ, ДИ ШОП, ранний остеохондроз, часто встречающиеся искривление костей конечностей и грудной клетки различной степени выраженности (в 1/3 случаев). У пациентов данной группы чаще по сравнению с детьми с другими диспластическими фенотипами выявляются косоглазие, анемия, кровотечения и синяки, единичные и множественные ЭКХ левого желудочка.

У детей с НФ несколько реже и в меньшем количестве встречаются внешние фенотипические маркеры ДСТ, чем у представителей с другими фенотипами, но изменения со стороны внутренних систем и органов для них также характерны и типичны для ДСТ. Со стороны костно-суставной системы отмечаются сколиоз 1 степени или сколиотическая осанка, искривление костей конечностей и грудной клетки, умеренная ГМС. Для детей с НФ характерны средние возрастные показатели массы и роста, нередки эктодермальные признаки, единичные ЭКХ.

Проведенный анализ показал гетерогенность группы детей с ДСТ. Пациенты с различной степенью выраженности ДСТ отличаются друг от друга по одной серии признаков, дети с разными диспластическими фенотипами – по другой. Такие различия должны учитываться при оценке степени выраженности ДСТ. Для врача в этом случае, в первую очередь, важны наличие и степень выраженности эктодермальных признаков, миопии, изменений со стороны костной системы, комплекса МАРС. В то же время отдельно взятые маркеры несостоятельности СТ не являются её абсолютными критериями. Так, по нашим данным, ЭКХ, ПМК 1 ст, гемангиомы, аномалия Киммерли, неправильный прикус и другие встречаются с одинаковой частотой при 2 и 3 степени ДСТ.

У пациентов с одинаковой степенью несостоятельности СТ, но с разной соматической патологией также выявлены свои особенности в проявлениях признаков ДСТ. Сравнение детей с заболеваниями ПТ и МВС показало, что у пациентов с ХрПН кисты встречались в 2 раза чаще, чем в группе с ХГД. Выявлены и вышеуказанные особенности их локализации у детей с разной патологией. Более тяжелые варианты грыж, по нашим данным, характерны для детей с ХрПН, чем с ХГД. Такая информация отнюдь не означает, что возникшие в школьном возрасте соматические заболевания повлияли на возникновение указанных маркеров несостоятельности СТ, а отражает взаимосвязь патологии внутренних органов и эктодермальных признаков определенной локализации и вида, что требует дальнейшего изучения. Скорее всего, в процессе онтогенеза имеются периоды, наиболее опасные для развития той или иной аномалии структуры под влиянием различных факторов. Появление

маркеров несостоятельности СТ является отражением мультифакториальной природы формирования ДСТ.

Проведенная работа позволила выявить новые критерии ДСТ у детей. Как примеры можно представить асимметрию грудной клетки, вдавления на ней, что рекомендуется расценивать как аналог ВДГ с другой локализацией, слоистую стенку желчного пузыря. Кроме того, внимание педиатра заслуживают зубочелюстные аномалии, диастема и тремы, дисфункция ВНЧС, которые могут появиться у ребенка очень рано. Патология ВНЧС представляется потенциальным предиктором и маркером ДСТ, существенно влияющим на качество жизни пациента.

Наряду с самим фактом встречаемости каких-либо признаков ДСТ важно учитывать их качество и сочетаемость, оценивать внешние и внутренние маркеры, что предусматривает комплексный подход к диагностике ДСТ и определение диспластических фенотипов – актуальное требование современной науки.

## ГЛАВА 5

### КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

#### **5.1. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ**

Для решения поставленной в исследовании задачи проведено сравнение течения наиболее часто встречающихся заболеваний ПТ у детей с учетом наличия и степени выраженности ДСТ. В данный раздел исследования включены 224 пациента с ХГД, у 166 из которых выявлены признаки ДСТ, у 58 они отсутствовали. Мальчики составляли 53,6% и 51,7% в группах с ДСТ и без ДСТ соответственно ( $p<0,05$ ). У большинства детей помимо ХГД встречались также и другие проблемы со стороны ПТ. Пациенты с ХрПН в данный раздел исследования не включались.

Среди детей с ДСТ, в свою очередь, выделена группа пациентов с выраженным проявлением ДСТ – 48 человек, в т.ч. 26 мальчиков (54,2%) и 22 девочки (45,8%).

Все дети с ХГД предъявляли жалобы на периодические боли и/или тяжесть в эпигастрии, возникающие вскоре после приема пищи, отрыжку воздухом, съеденной пищей без существенных различий между группами. У детей с ДСТ чаще отмечались изжога, отрыжка кислым, в большей степени свойственные подросткам 14-17 лет (45,8%), чем представителям младших возрастных групп (25,9%,  $p<0,05$ ), запоры.

По данным генеалогического анамнеза наследственная отягощенность по заболеваниям ПТ выявлена у 80,1% детей с ДСТ и у 70,7% детей без ДСТ ( $p<0,05$ ). У ближайших родственников наших пациентов чаще всего встречались гастрит, гастродуоденит, язвенная и желчнокаменная болезни.

Оценивая анамнез заболеваний ПТ, мы обратили внимание на то, что дебют ХГД у детей с ДСТ и без ДСТ наступал примерно в одном и том же возрасте, в среднем в 10 лет (таблица 22). Значит, на возникновение данной патологии оказывают влияние помимо патологии СТ и многие другие факторы, в том числе режим питания, наследственность, пр. В то же время средний возраст манифестации ЭЯП ПТ был меньше у детей с ДСТ и особенно у пациентов с выраженной ДСТ, что подчеркивает значимость несостоятельности СТ в развитии деструктивных изменений ПТ. Сроки возникновения язвенной болезни ДПК, по нашим данным, зависели от наличия ДСТ, но не зависели от её степени выраженности. Из ЭЯП раньше всего возникала язвенная болезнь ДПК, позднее всего – эрозивный эзофагит. Помимо указанных в таблице видов ЭЯП ПТ у наших пациентов встречались эрозивный

гастрит, дуоденит. Именно с них нередко у детей без ДСТ манифестирували ЭЯП ПТ.

Таблица 22 – Возраст дебюта патологии ПТ у детей с разной степенью выраженности ДСТ, года

Вид патологии ПТ	Дети с ХГД и ДСТ	Дети с ХГД и ДСТ 3 степени	Дети с ХГД без ДСТ
ХГД	10,166±1,326	9,935±1,581	10,307±1,794
ЭЯП ПТ в целом	12,825±1,459*#	12,321±1,375*	13,465±1,658
ЯБ ДПК	12,415±1,349*	12,471±1,576*	14,140±1,833
Эрозивный эзофагит	14,519±1,753*#	13,736±1,541*	15,478±1,941

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

При объективном обследовании установлено, что ИМТ и сравнительный показатель ИМТ был меньше у пациентов с ХГД и ДСТ, особенно с выраженной ДСТ. Так, ИМТ составлял 19,77, 18,83 и 20,28 для групп с ДСТ в целом, с ДСТ 3 ст и без ДСТ ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ), сравнительный показатель ИМТ – 48,2, 32,0 и 58,6 для тех же групп соответственно ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ, ДСТ и ДСТ 3 ст). Дети без ДСТ в целом были полнее, чем представители других групп; сравнительный показатель ИМТ у них был самым высоким. Показательна представленность

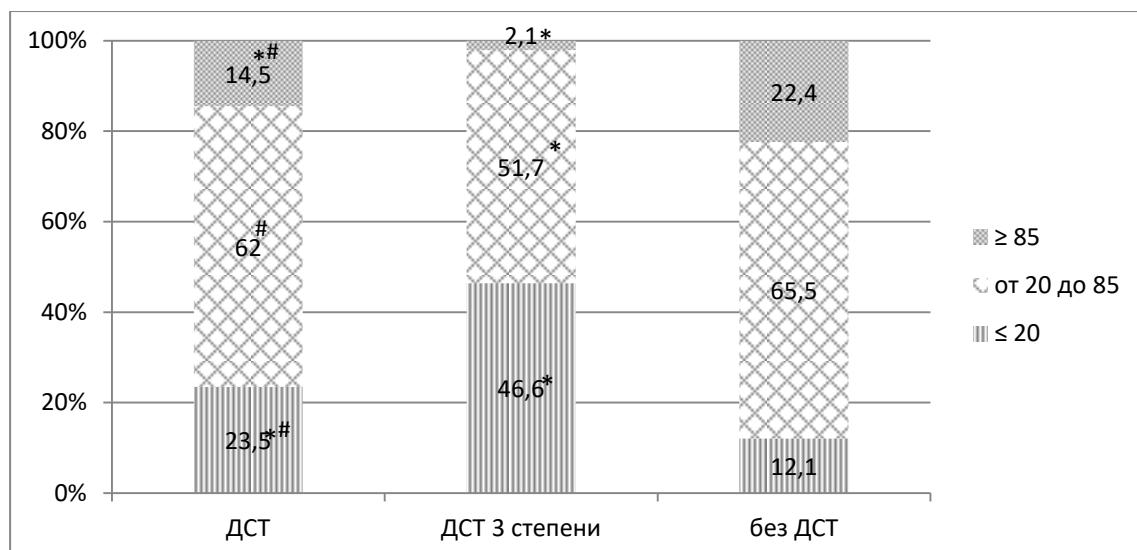


Рисунок 46 – Представленность центилей сравнительного показателя ИМТ у детей с патологией ПТ и разной степенью выраженности ДСТ

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

центиляй сравнительного показателя ИМТ в группах (рисунок 46). Сравнительный показатель ИМТ $\geq 85$  был исключением при выраженной ДСТ и встречался у каждого 4-5-го ребенка без ДСТ. Наоборот, низкие значения ИМТ (сравнительный показатель ИМТ $\leq 20$ ) отмечались у половины детей с выраженной ДСТ, у каждого четвертого в целом при ДСТ и лишь у 12,1% детей без диспластического фона. Следовательно, дети с патологией ПТ и ДСТ являются более худыми, чем представители группы сравнения.

При объективном обследовании достоверных различий при осмотре, пальпации и перкуссии живота, выявлении пузирных симптомов и т.п. у исследуемых пациентов не отмечалось. Конечно же, имелись различия по наличию и степени выраженности характерных признаков ДСТ, которые легли в основу деления пациентов на данные группы. В отношении эктодермальных проявлений ДСТ, симптомов со стороны костной и сердечно-сосудистой систем, органа зрения для пациентов с ХГД и ДСТ имелись все те же тенденции и закономерности, которые были подробно описаны выше в главе 4.

Наличие инфицирования *H. pylori* оценивалось с помощью дыхательного и уреазного тестов, обнаружения антител к *H. pylori* в сыворотке крови, реже – антигена в кале. Заключение о наличии *H. pylori* у каждого пациента делалось по результатам выполнения 2-3 методов исследования. По нашим данным инфицирование *H. pylori* наблюдалось у детей с ХГД и ДСТ в 51,2% случаев, у пациентов с ХГД без ДСТ – в 53,4% ( $p>0,05$ ). В младших возрастных группах (до 10 лет) количество инфицированных было меньше, чем в старших (29,5%-47,4% и 38,3%-62,1% соответственно,  $p<0,05$ ), что совпадает с данными литературы [118, 164, 168]. У детей с ЭЯП ПТ степень инфицирования была выше, чем у детей без ЭЯП и составляла 61,9% у детей с ДСТ, 77,8% у пациентов без ДСТ ( $p<0,05$ ), следовательно, возникновению ЭЯП ПТ способствует не только НР-инфекция, но и патология СТ. Значимых различий по частоте встречаемости НР-инфекции у детей с разной степенью выраженности ДСТ не отмечалось. Данные клинического и биохимического анализов крови, копрограммы у пациентов разных групп были примерно одинаковыми.

Результаты УЗИ органов брюшной полости у наблюдавшихся детей с ХГД представлены в таблице 23. Различные изменения формы желчного пузыря отмечались более, чем у половины детей с ХГД вне зависимости от наличия ДСТ, но деформация данного органа чаще выявлялась при ДСТ, его слоистая стенка, а также гастроптоз – при ДСТ 3 ст. Осадок в желчном пузыре встречался у большинства детей с ХГД и ДСТ, чаще при выраженной ДСТ. Если большинство из указанных симптомов ранее уже рассматривались как висцеральные признаки ДСТ, то такой ультразвуковой феномен как слоистая стенка желчного пузыря мы отмечаем впервые и предлагаем рассматривать его как новый критерий диспластических изменений в ПТ. Соотношение частоты встречаемости перегиба желчного пузыря и его деформации составляло

3:1 для детей с ДСТ, 2:1 для пациентов с ДСТ 3 ст и 6,7:1 в группе без ДСТ, т.е при более выраженной несостоительности СТ чаще встречаются более существенные изменения формы желчного пузыря.

Таблица 23 – Результаты УЗИ органов брюшной полости у детей с ХГД и разной степенью выраженности ДСТ, n (%)

Феномен	Дети с ХГД и ДСТ	Дети с ХГД и ДСТ 3 степени	Дети с ХГД без ДСТ
Перегиб желчного пузыря	64 (38,6%) <sup>#</sup>	25 (52,1%)	27 (46,6%)
Деформация желчного пузыря	22 (13,3%)* <sup>#</sup>	13 (27,1%)*	4 (6,9%)
Изменения формы желчного пузыря всего	86 (51,8%) <sup>#</sup>	38 (79,2%)*	31 (53,4%)
Слоистая стенка желчного пузыря	9 (5,4%) <sup>#</sup>	5 (10,4%)*	1 (1,7%)
Билиарный сладж	101 (60,8%)* <sup>#</sup>	39 (81,3%)*	26 (44,8%)
Камень в желчном пузыре	1 (0,6%)	0	0
Гастроптоз	6 (3,6%)	4 (8,3%)*	0

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

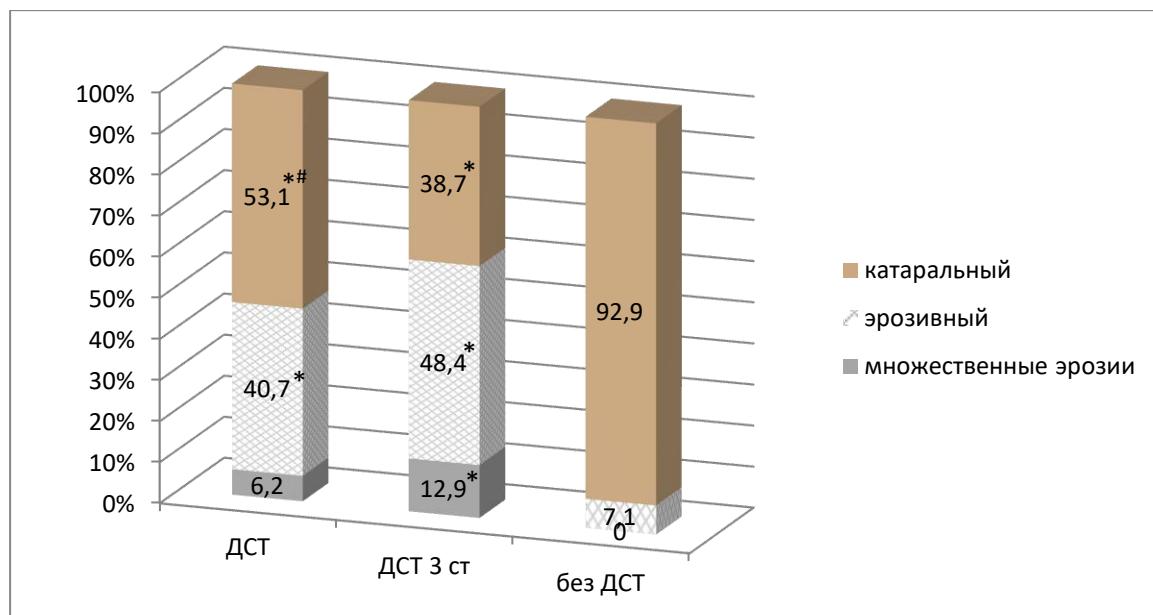


Рисунок 47 – Структура эзофагитов у детей с ХГД и разной степенью выраженности ДСТ, %

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # – p<0,05

при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

По данным ЭГДС эзофагит на фоне ХГД чаще встречался у детей с ДСТ и особенно у пациентов с ДСТ 3 ст (48,8%, 64,6%, 24,1% у детей с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ). Эрозивный эзофагит также чаще выявлен у детей с ДСТ и особенно у детей с выраженной ДСТ, составляя среди всех эзофагитов 46,9%, 61,3% и 7,1% соответственно в группах с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ) (рисунок 47). Во всех случаях это были эрозии, язвенных поражений пищевода не отмечалось. Для детей с ДСТ 3 ст в большей степени характерны множественные эрозии в пищеводе. Катаральный эзофагит был доминирующим вариантом в группе сравнения и реже встречался при ДСТ.

Различные варианты патологии желудочно-пищеводного перехода по данным ЭГДС чаще наблюдались у детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст (таблица 24), обычно в виде гастроэзофагеального пролапса и недостаточности кардии. Имелась тенденция к большей частоте встречаемости недостаточности привратника желудка у пациентов с ДСТ 3 ст.

Таблица 24 – Состояние желудочно-пищеводного перехода и привратника у детей с ХГД и разной степенью выраженности ДСТ, n (%)

Феномен	Дети с ХГД и ДСТ	Дети с ХГД и ДСТ 3 степени	Дети с ХГД без ДСТ
Гастроэзофагеальный пролапс	16 (9,64%)*	7 (14,58%)*	0
Недостаточность желудочно-пищеводного перехода	12 (7,23%)	4 (8,33%)	2 (3,45%)
Грыжа пищеводного отдела диафрагмы	3 (1,81%)	1 (2,08%)	0
Патология желудочно-пищеводного перехода любая	31 (18,67%)*#	12 (25%)*	2 (3,45%)
Недостаточность привратника	5 (3,01%)	3 (6,25%)	0

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

У части пациентов с ХГД обнаружены полипы в верхних отделах ПТ (19 чел.). В большинстве случаев они наблюдались у детей с ДСТ (10,2%, 14,6%, 3,4% у детей с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ). В основном это были полипы пищевода, и лишь у 3 чел. с ДСТ полипы желудка. У 1 ребенка с ДСТ 3 ст в пищеводе имелось 2 полипа одновременно. У 2 детей с ДСТ 3 ст и 1 ребенка с ДСТ

2 ст отмечалось эрозирование полипов (1 в желудке, 2 в пищеводе). У детей без ДСТ эрозий полипов не было.

Проанализирована представленность ЭЯП ПТ у детей с учетом выраженности ДСТ. Большинство пациентов наблюдалось на протяжении 3-6 лет; в данном случае в расчет принимались ЭЯП ПТ, диагностированные как в период обследования, так и ранее. Среди 224 детей с ХГД возникновение ЭЯП ПТ зарегистрировано у 50,6% детей с ДСТ, 52,1% пациентов с ДСТ 3 ст и 15,5% детей без ДСТ ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ). Это свидетельствует о значительной склонности детей с ДСТ к развитию ЭЯП ПТ в целом.

ЭЯП были представлены разными вариантами: примерно с одинаковой частотой (у каждого пятого ребенка с ДСТ) отмечались эрозии в пищеводе, желудке и ДПК, а также язвенная болезнь желудка и ДПК (рисунок 48). У детей без ДСТ ЭЯП ПТ встречались значительно реже. У пациентов с ДСТ 3 ст эрозивные эзофагит, гастрит, дуоденит встречались чаще (примерно у каждого третьего ребенка), чем у детей с ДСТ в целом и при ДСТ 2 ст (у каждого шестого ребенка). Эрозивный эзофагит зарегистрирован у 18,6% пациентов с ХГД и ДСТ 2 ст, эрозивные гастрит, дуоденит – у 15,3%.

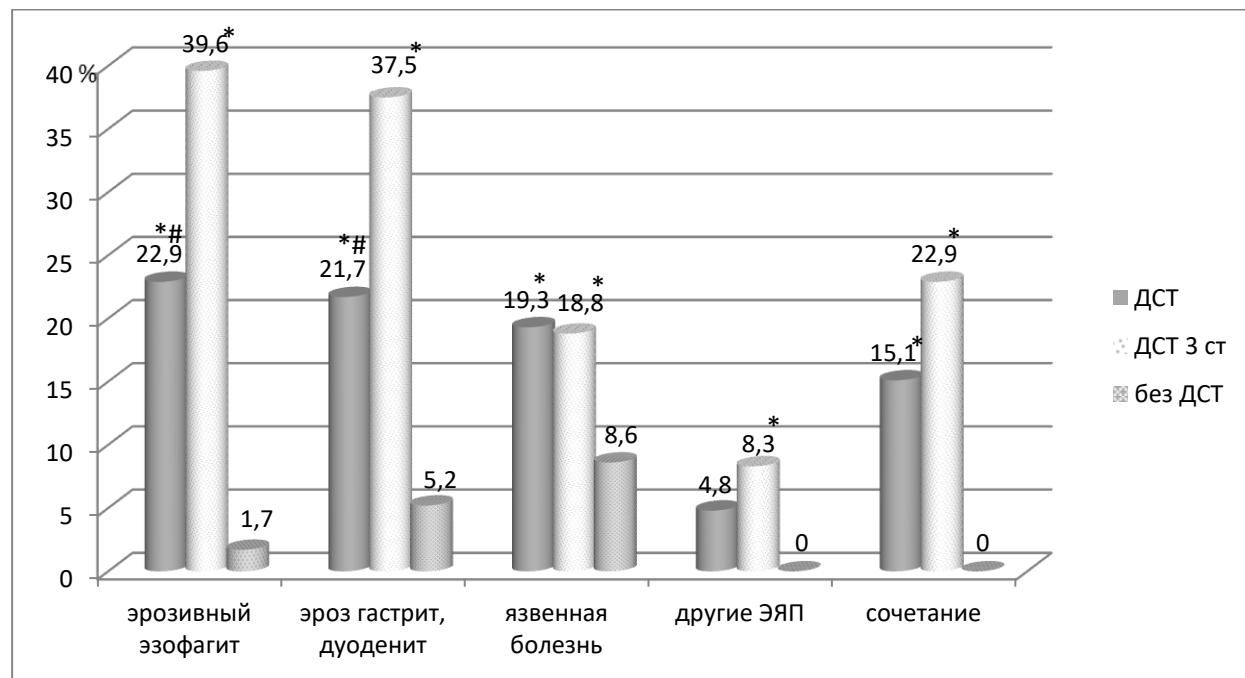


Рисунок 48 – Частота встречаемости ЭЯП ПТ у детей с ХГД и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

По частоте встречаемости язвенной болезни желудка и ДПК различий между группами с ДСТ 2 ст и 3 ст не наблюдалось. В то же время отмечена тенденция к большей частоте встречаемости зеркальных язв среди всех случаев язвенной болезни ДПК при выраженной

ДСТ (37,5% и 25% при ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p>0,05$ ). Зеркальные язвы ДПК не отмечались в группе без ДСТ.

В группе пациентов с ДСТ в отличие от детей без диспластического фона встречались кроме того некоторые другие ЭЯП ПТ, а именно эрозии полипов пищевода и желудка (3 чел.), гангренозный аппендицит (3 чел.), эрозивный проктит (2 чел.). При сравнении исследуемых групп по отдельным позициям редких вариантов ЭЯП достоверных различий не было, но при учете их совокупности различия выявлялись.

На рисунке 49 отражена представленность в структуре ЭЯП ПТ локализации и видов их отдельных эпизодов. Из него следует, что эрозии пищевода более характерны для детей с ДСТ, встречаясь почти у половины пациентов с ЭЯП и ДСТ и двух третей пациентов с ЭЯП и выраженной ДСТ. Эрозивный гастродуоденит чаще всего встречается у пациентов с ДСТ 3 ст. У детей без ДСТ ЭЯП локализуются в основном в желудке и ДПК (88,9%). У половины из них зарегистрирована язвенная болезнь, у одной трети – эрозивный гастрит или дуоденит. Соотношение случаев язвенной болезни желудка и ДПК во всех группах было одинаковым и составляло 1:6-1:7, чаще встречалась язвенная болезнь ДПК. У пациентов с ДСТ представленность разных вариантов патологии верхних отделов ПТ была одинаковой (38-45%), у пациентов с ДСТ 3 ст в структуре ЭЯП ПТ доминировали эрозивный эзофагит и гастродуоденит, а также разные комбинации патологии верхних отделов ПТ нередко с вовлечением всех 3 участков.

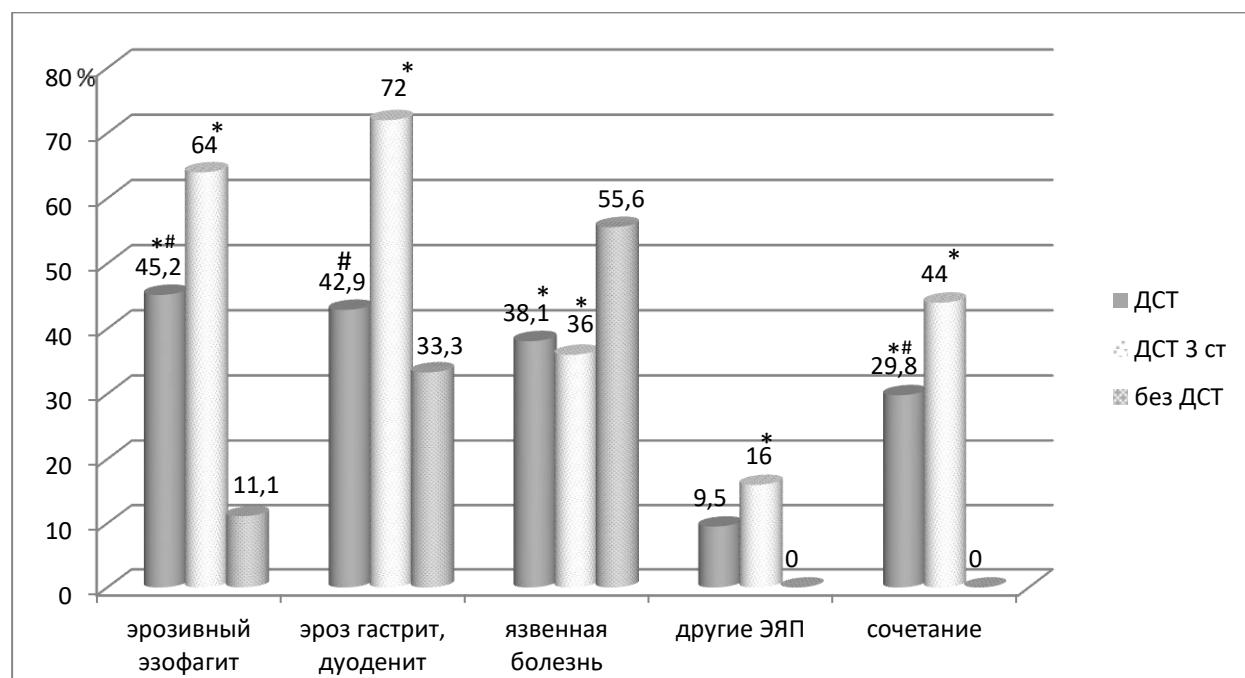


Рисунок 49 – Локализация и виды ЭЯП в структуре ЭЯП ПТ у детей с ХГД и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p<0,05$

при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

Возникновение ЭЯП в нескольких отделах ПТ одновременно или последовательно характерно для детей с ДСТ и особенно для детей с ДСТ 3 ст. Типичными сочетаниями являлись наличие у одного и того же ребенка эрозивного эзофагита и гастродуоденита, возникновение язвенной болезни ДПК, а в дальнейшем эрозивного гастрита или развитие событий в обратной последовательности, т.п. Такие пациенты составляли практически половину среди детей с ЭЯП и ДСТ 3 ст и пятую часть среди группы ДСТ в целом. У пациентов без диспластического фона возникновение ЭЯП в нескольких отделах ПТ у одного и того же человека не наблюдалось.

Оценена частота встречаемости множественных ЭЯП в исследуемых группах. Сюда были отнесены случаи возникновения одновременно нескольких дефектов на слизистой пищевода, множественных эрозий в желудке и ДПК, зеркальных язв ДПК. Возникновение одновременно множественных эрозий в пищеводе отмечено только у детей с ДСТ (5 чел., в том числе 4 чел. с ДСТ 3 ст). У 2 детей с ДСТ одновременно с эрозивным эзофагитом выявлено наличие эрозированных полипов в пищеводе. У 2 человек с ДСТ появление язв зафиксировано одновременно в желудке и ДПК. Зеркальные язвы встречались в 28,6% случаев язвенной болезни ДПК у детей с ДСТ, 37,5% пациентов с выраженной ДСТ и не встречались в группе без ДСТ ( $p<0,05$ ). В целом все случаи множественных ЭЯП составили 23,8% у детей с ЭЯП и ДСТ и 56% среди пациентов с ДСТ 3 ст. У пациентов без диспластического фона такие эпизоды не зарегистрированы. Следовательно, случаи возникновения множественных ЭЯП у одного ребенка одновременно в одном или нескольких отделах ПТ чаще встречаются у детей с ДСТ и особенно у пациентов с выраженной ДСТ.

Упорное течение ЭЯП ПТ с их повторным многократным возникновением в том же или другом отделе было характерно для детей с ДСТ и, в первую очередь, для пациентов с ДСТ 3 ст. Нередко у ребенка сначала возникал эрозивный гастрит и/или дуоденит, потом присоединялся эрозивный эзофагит. Иногда первоначально появившаяся язвенная болезнь ДПК сменялась в дальнейшем эрозивным эзофагитом или характеризовалась присоединением эрозивного гастрита. Такие и подобные им варианты динамики проявлений ЭЯП ПТ отмечались у 39,3% детей с ДСТ, 52% пациентов с ДСТ 3 ст и 11,1% детей без ДСТ. При лечении указанных пациентов требовалось назначение длительных и повторных курсов терапии.

При анализе глубины поражения слизистой оболочки ПТ оказалось, вопреки нашим ожиданиям, что среди обследованных пациентов эрозии встречались при ДСТ относительно чаще, чем язвенные дефекты, что, видимо, отражает сложный многокомпонентный процесс патогенеза язвенной болезни, в котором принимает участие большое количество факторов, а

не только ДСТ. Так соотношение обусловлено повышенным количеством эпизодов эрозивных поражений в структуре ЭЯП ПТ у пациентов с ДСТ: 69,4%, 80,4% и 44,4% соответственно в группах с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ).

Итак, для пациентов с ХГД и ДСТ характерно частое возникновение и рецидивирование ЭЯП в большинстве эпизодов в виде эрозий, в том числе множественных, вовлечение в процесс нескольких отделов ПТ. Имеется тенденция к более раннему дебюту деструктивных процессов в ПТ.

У детей с патологией ПТ оценена моторная функция верхних отделов ПТ. Суточная pH-метрия выполнена 110 пациентам, из них патологический ГЭР зафиксирован у 87 чел., в том числе у 76 детей с ДСТ (45,8% в группе с патологией ПТ и ДСТ), 32 человек с выраженной ДСТ (66,7%) и 11 пациентов без ДСТ (19,0%). Различия между группами были существенными ( $p<0,05$ ). У детей с ДСТ чаще отмечались патологические забросы в пищевод, как кислые, так и щелочные, значит, ДСТ способствует возникновению нарушений моторной функции в верхних отделах ПТ, что согласуется с данными литературы [3, 7, 80].

Все пациенты с патологическим ГЭР предъявляли типичные жалобы на регулярно возникающую изжогу (86,2%) и/или неприятные ощущения за грудиной (51,7%), отрыжку кислым (67,8%), горечь во рту (33,3%). Объективно у пациентов с ДСТ и ГЭРБ чаще выявлялся желтый налет на языке (29% и 0%). Внепищеводные жалобы, кариес, хронический тонзиллит встречались с одинаковой частотой в разных группах.

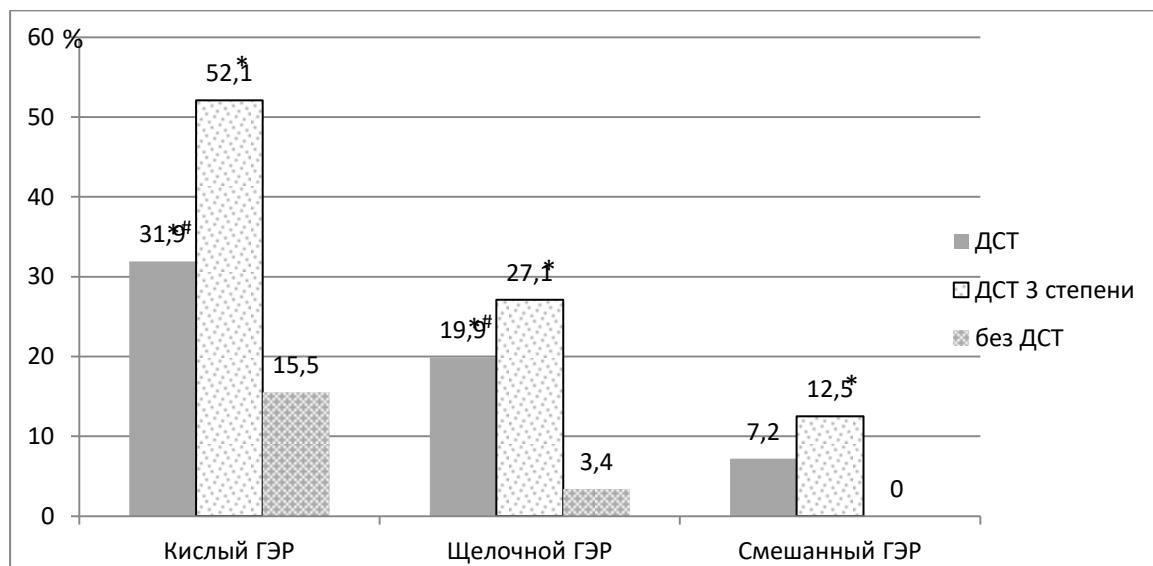


Рисунок 50 – Частота встречаемости разных видов патологического ГЭР по данным суточной pH-метрии у детей с заболеваниями ПТ и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

Структура патологического ГЭР представлена на рисунке 51. Из него следует, что

кислый ГЭР являлся самым частым вариантом нарушений моторной функции. Он встречался у 69,7% детей с ДСТ, 78,1% детей с ДСТ 3 ст и 81,8% детей без ДСТ среди всех случаев нарушений моторной функции. Щелочной вариант ГЭР выявлен реже – у 46,1% пациентов с ГЭРБ и ДСТ в целом, 40,6% при выраженной ДСТ и у 18,2% пациентов без ДСТ ( $p<0,05$  для пары ДСТ – без ДСТ). Различий между пациентами в зависимости от степени выраженности ДСТ по данному показателю не было. В каждом шестом случае в группе с ДСТ встречалось сочетание кислого и щелочного ГЭР, что считается наименее благоприятным вариантом нарушений моторной функции. Для пациентов без ДСТ такое сочетание не характерно.

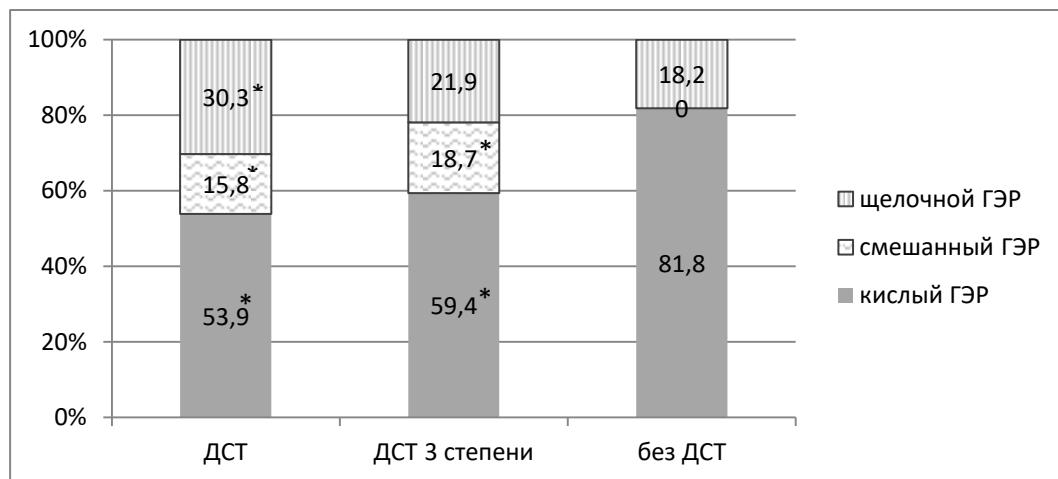


Рисунок 51 – Виды патологического ГЭР у детей с заболеваниями ПТ и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ

При анализе сочетаемости патологических вариантов ГЭР и эзофагита у наших пациентов оказалось, что у детей с ДСТ в подавляющем большинстве случаев патологический ГЭР сопровождался воспалительными изменениями пищевода (94,8% при ДСТ в целом и 96,9% при ДСТ 3 ст), у пациентов без ДСТ такой вариант наблюдался лишь у двух третей (63,6%) ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ). Эрозивный эзофагит также чаще встречался у детей с ДСТ и особенно с выраженной ДСТ (рисунок 20). Патологический ГЭР без признаков поражения пищевода зафиксирован у единичных пациентов с ДСТ (5,3% с ДСТ, 3,1% с ДСТ 3 ст) и у трети детей с ГЭР из группы сравнения (36,4%). Следовательно, эндоскопически отрицательный вариант ГЭРБ в большей степени характерен для детей без ДСТ, эндоскопически положительный – для пациентов с ДСТ.

У небольшой части пациентов встречался эзофагит на фоне нормальных показателей ГЭР по данным pH-метрии (9, 0 и 7 че в соответствующих группах), что может быть объяснено редким или нерегулярным возникновением нарушений моторной функции у данных детей, не зафиксированным во время проведения исследования, т.е. так называемым «пропущенным» ГЭР. Другой вероятной ситуацией является развитие воспалительной

реакции со стороны пищевода при показателях ГЭР, вписывающихся в норму, но отражающей повышенную реактивность слизистой оболочки пищевода и/или снижение её защитных буферных свойств. Данный аспект не входил в задачи нашего исследования и требует отдельного более подробного изучения.

Для всех детей с ХГД в период обострения была характерна повышенная кислотность в желудке (средние показатели рН натощак на уровне 1,2-1,4) без существенных различий между группами с разной степенью выраженности ДСТ. В то же время установлены различия между исследуемыми группами по степени выраженности ДГР (таблица 25). Общее число ДГР за сутки было больше у детей с ДСТ и особенно у детей с ДСТ 3 ст, т.е. имелась тенденция к большему количеству ДГР у детей с ДСТ. Максимальная длительность ДГР у детей с ДСТ превышала в 3-4 раза таковую по сравнению с детьми без диспластического фона, достигая 10-13 минут и более. У детей без ДСТ отмечались обычно кратковременные забросы содержимого ДПК в желудок длительностью до 3 минут.

Таблица 25 – Показатели рН-мониторинга, характеризующие ДГР (по данным с датчика, расположенного в антральном отделе желудка) у детей с патологией ПТ и разной степенью выраженности ДСТ,  $M \pm m$

Показатели рН-мониторинга	Дети с ДСТ	Дети с ДСТ 3 ст	Дети без ДСТ
Общее число ДГР, n	$18,39 \pm 2,54^*$	$23,1 \pm 3,12^*$	$10,95 \pm 1,28$
Длительность максимального ДГР, мин	$10,8 \pm 1,5^{*\#}$	$13,14 \pm 3,17^*$	$3,12 \pm 1,32$
ДГР ночью, баллы	$2,16 \pm 0,52^*$	$2,39 \pm 0,45^*$	$0,65 \pm 0,16$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p < 0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

Степень выраженности ДГР по данным рН-метрии в ночной период времени оценена в баллах в соответствии с предложенным нами способом, что позволяет практически избежать влияния пищи на рН при анализе результатов. Патологические варианты ДГР в 2-3 балла встречались у большинства детей с ДСТ (64% и 73,2% соответственно у детей с ДСТ в целом и ДСТ 3 ст) (рисунок 52), в то время как для большинства пациентов без ДСТ (61,9%) типичен ДГР в 0-1 балл. При сравнении детей с разной степенью ДСТ оказалось, что у них примерно с одинаковой частотой встречались ДГР в 1 и 2 балла, ДГР в 3 балла – чаще у детей с ДСТ 3 ст, ДГР 0 баллов – чаще у детей с ДСТ 2 ст (27,1%), т.е. ДГР не встречался у одинаковой части пациентов с ДСТ 2 ст и без ДСТ.

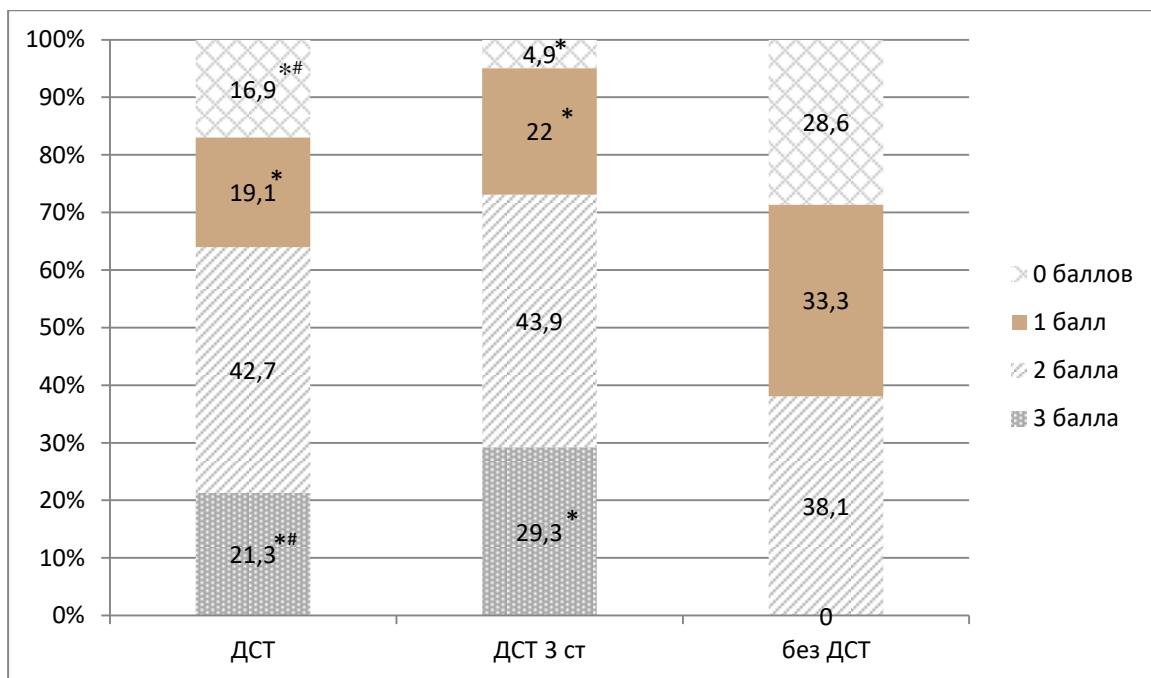


Рисунок 52 – Результаты балльной оценки ДГР в ночной период времени у детей с патологией ПТ и разной степенью выраженности ДСТ

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ, с ДСТ 3 ст и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст

Итак, по нашим данным суточная рН-метрия выявила у детей с ДСТ большую частоту встречаемости патологического ГЭР и большую выраженность ДГР. Патологический ГЭР представлен у них в основном кислыми забросами, но также нередко встречаются смешанный и щелочная варианты. ГЭРБ у детей с диспластическим фоном чаще сопровождается эзофагитом и обычно реализуется в эндоскопически положительной форме. Выявлена прямая корреляционная связь между наличием эрозивного эзофагита и выраженностью ДСТ ( $\rho=0,534$ ,  $p<0,01$ ). Патологические забросы в пищевод у детей с ХГД без ДСТ встречаются реже, преимущественно в кислом варианте; у таких пациентов нередко встречается эндоскопически отрицательная форма ГЭРБ.

При оценке функционирования кишечника у обследованных детей установлено, что у пациентов с ДСТ чаще встречались запоры (23,5%, 52,1% и 8,6% соответственно у детей с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ,  $p<0,05$  для всех пар). Данный вид патологии у наших пациентов обычно отмечался в раннем возрасте, но у многих нарушения моторной функции нижних отделов ПТ носили упорный характер, и запоры наблюдались также в школьном возрасте. У большинства детей нарушения моторики были функциональными (84,6%, 76% и 100% у детей с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ,  $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ). С помощью ирригографии долихоколон, долихосигма выявлены у 6 человек с выраженной ДСТ, что составляло 15,4% причин запоров у детей с ДСТ в целом, 24% у пациентов с ДСТ 3 ст. Для

пациентов без ДСТ такая патология была не характерна. Хронических воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулеза, полипоза и т.п. поражений кишечника у наших пациентов не наблюдалось.

У 8 детей с ДСТ и 3 человек без ДСТ в анамнезе встречались случаи оперативного вмешательства по поводу острого аппендицита, в том числе 3 случая гангренозного аппендицита у пациентов с ДСТ. Спаечная болезнь чаще отмечалась у детей с ДСТ и особенно с выраженной ДСТ (4,2%, 10,4%, 1,7% при ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$  для пары ДСТ 3 ст – без ДСТ). Дети с ДСТ при этом не переносили ранее аппендицит, у ребенка без ДСТ спаечной болезни предшествовал острый аппендицит.

Итак, особенностями патологии нижних отделов ПТ у детей с ДСТ является большая частота встречаемости и длительность запоров, вызванных в большинстве случаев функциональными нарушениями, большая частота органических причин нарушений моторной функции кишечника (долихоколон, долихосигма), спаечной болезни, в том числе не связанной с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на брюшной полости.

Таким образом, по нашим данным главной особенностью заболеваний ПТ у детей с ДСТ является склонность к деструктивным процессам. ЭЯП возникают чаще и раньше, могут носить распространенный характер, вовлекая несколько отделов ПТ, имеют тенденцию к рецидивированию, длительному торpidному течению, хуже поддаются лечению, что требуется учитывать при назначении терапии. Относительно чаще возникают эрозии, чем язвенные дефекты. Патологические варианты ГЭР у детей с ДСТ отмечаются чаще, в том числе за счет патологии желудочно-пищеводного перехода. Для детей с ДСТ в большей степени характерна эндоскопически положительная форма ГЭРБ с развитием эзофагитов, в том числе эрозивных. У пациентов с ДСТ чаще регистрируется деформация желчного пузыря, полипы верхних отделов ПТ. Со стороны кишечника отмечается склонность к запорам функционального и/или органического генеза.

Для пациентов с выраженной ДСТ типичны множественные и повторные ЭЯП ПТ, возникающие как в одном, так и в соседних отделах ПТ одновременно и/или последовательно, зеркальные язвы. Довольно часто встречается эзофагит, в том числе эрозивный, патологический ГЭР.

Для пациентов без ДСТ характерны более редкие нарушения моторной функции ПТ на разных уровнях. Среди ЭЯП ПТ эрозии и язвенные дефекты встречаются примерно с одинаковой частотой, обычно они располагаются только в одном отделе ПТ, рецидивирование не характерно.

## 5.2. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей с разными диспластическими фенотипами

У всех детей с ДСТ и патологией ПТ был определен диспластический фенотип и оценены особенности имеющихся заболеваний с его учетом. В данное сравнение мы включили 166 человек, в том числе 42 ребенка с МФ, 46 с ЭФ и 78 с НФ. У всех пациентов имелся ХГД, у большинства диагностирована и другая патология ПТ.

У детей с МФ чаще отмечались регулярно возникающие жалобы на отрыжку кислым, съеденной пище, изжогу (23,8%, 10,9% и 9,0% соответственно при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ). Боли в животе, отрыжка воздухом, съеденной пищей, горечь во рту по утрам встречались примерно с одинаковой частотой у всех детей. При объективном обследовании достоверных различий при осмотре, пальпации и перкуссии живота, выявлении пузырных симптомов и т.п. у исследуемых пациентов не отмечалось. Группы с различными фенотипами не отличались по частоте обнаружения НР-инфекции.

Таблица 26 – Результаты УЗИ органов брюшной полости у детей с ХГД и разными диспластическими фенотипами,  $n$  (%)

Симптом	МФ	ЭФ	НФ
Перегиб желчного пузыря	14 (33,3%) <sup>#</sup>	23 (50%)*	27 (34,6%)
Деформация желчного пузыря	9 (21,4%)*	9 (19,6%)*	4 (5,1%)
Изменения формы желчного пузыря всего	22 (52,4%)	32 (69,6%)*	32 (41%)
Слоистая стенка желчного пузыря	5 (11,9%)*	3 (6,5%)	1 (1,3%)
Билиарный сладж	26 (61,9%)	34 (73,9%)*	41 (52,6%)
Желчнокаменная болезнь	0	1 (2,2%)	0
Гастроптоз	3 (7,1%)	1 (2,2%)	2 (2,6%)

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Результаты УЗИ органов брюшной полости детей с ХГД представлены в таблице 26. Изменение формы желчного пузыря отмечалось у 2/3 детей с ЭФ, половины пациентов с МФ и лишь 41% с НФ. Перегиб желчного пузыря чаще всего выявлялся у детей с ЭФ, хотя данный симптом не является специфическим для ДСТ и довольно часто встречается также у здоровых лиц. Более важный симптом – деформация желчного пузыря – отмечался у каждого пятого ребенка с МФ и ЭФ, что чаще, чем при НФ. Осадок в желчном пузыре обнаружен у большинства детей, но, следует отметить, что в большей степени это было характерно для

детей с ЭФ, что, вполне возможно, в будущем приведет к появлению желчнокаменной болезни у пациентов с данным фенотипом. У 1 ребенка с ЭФ к подростковому возрасту уже сформировался камень в желчном пузыре. Слоистая стенка желчного пузыря выявлялась чаще у детей с МФ. Отмечена тенденция к большей частоте встречаемости гастроптоза в группе с МФ.

По данным ЭГДС эзофагит на фоне ХГД, диагностированный в разные периоды наблюдения за ребенком, чаще встречался у детей с МФ (57,1%, 41,3%, 48,7% при МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p<0,05$  для пары МФ-ЭФ) (рисунок 53). Эрозивный вариант чаще встречался у детей с МФ и НФ, составляя среди всех эзофагитов 58,3%, 21,1%, 52,6% в группах с МФ, ЭФ, НФ соответственно ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Во всех случаях это были эрозии, язвенных поражений пищевода не встречалось. У 3 детей с МФ и 2 чел с НФ имелось несколько эрозий в пищеводе одновременно, что свидетельствовало о более тяжелом течении эзофагита. У пациентов с ЭФ преобладал дистальный катаральный эзофагит.

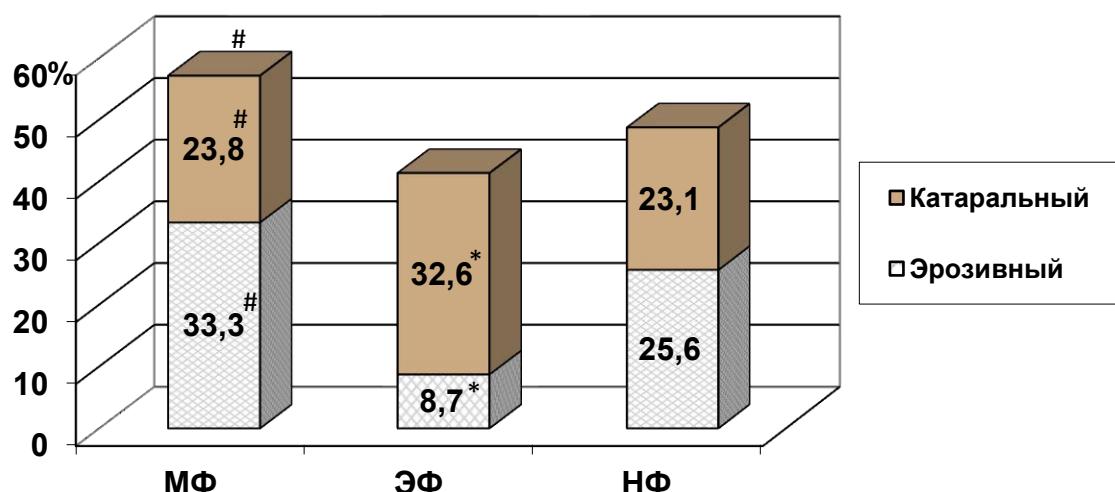


Рисунок 53 – Частота встречаемости и виды эзофагитов у детей с ХГД и разными диспластическими фенотипами

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Различные варианты патологии желудочно-пищеводного перехода чаще наблюдались у детей с МФ и НФ (23,8%, 13% и 19,2% при МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Наиболее частыми вариантами были гастроэзофагеальный пролапс и недостаточность кардии. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы встречалась у 1 ребенка из каждой группы ( $p>0,05$ ). У 2 детей с МФ и 3 с НФ по данным ЭГДС выявлена недостаточность привратника желудка.

При обследовании детей с ХГД у некоторых из них в верхних отделах ПТ были обнаружены полипы, чаще всего у детей с НФ (7,1%, 4,3%, 15,8% у детей с МФ, ЭФ, НФ

соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). При МФ и ЭФ во всех случаях это были единичные полипы пищевода. При НФ встречались множественные полипы пищевода (2 шт у 1 чел.), полипы желудка (3 чел.), эрозирование полипов (2 в желудке, 1 в пищеводе). У детей с МФ и ЭФ эрозий полипов не было. Ещё у 1 ребенка с НФ имел место полипозный синусит, что также можно отнести к полипозным процессам.

Большинство детей наблюдалось на протяжении 3-6 лет; оценка видов и частоты встречаемости ЭЯП ПТ проводилась с учетом данных анамнеза и катамнеза. В целом ЭЯП ПТ зарегистрированы чаще у детей с МФ и НФ, реже у пациентов с ЭФ (57,1%, 43,5% и 53,8% при МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Представленность отдельных видов ЭЯП ПТ у детей с различными фенотипами отмечена на рисунке 54. Эрозивный эзофагит чаще встречается при МФ и НФ, эрозии в желудке и ДПК в большей степени характерны для пациентов с ЭФ. Среди пациентов с ЭЯП язвенная болезнь встречается у каждого пятого ребенка с ЭФ и НФ и относительно реже у детей с МФ. Сочетанное вовлечение разных отделов ПТ в большей степени характерно для пациентов с НФ.

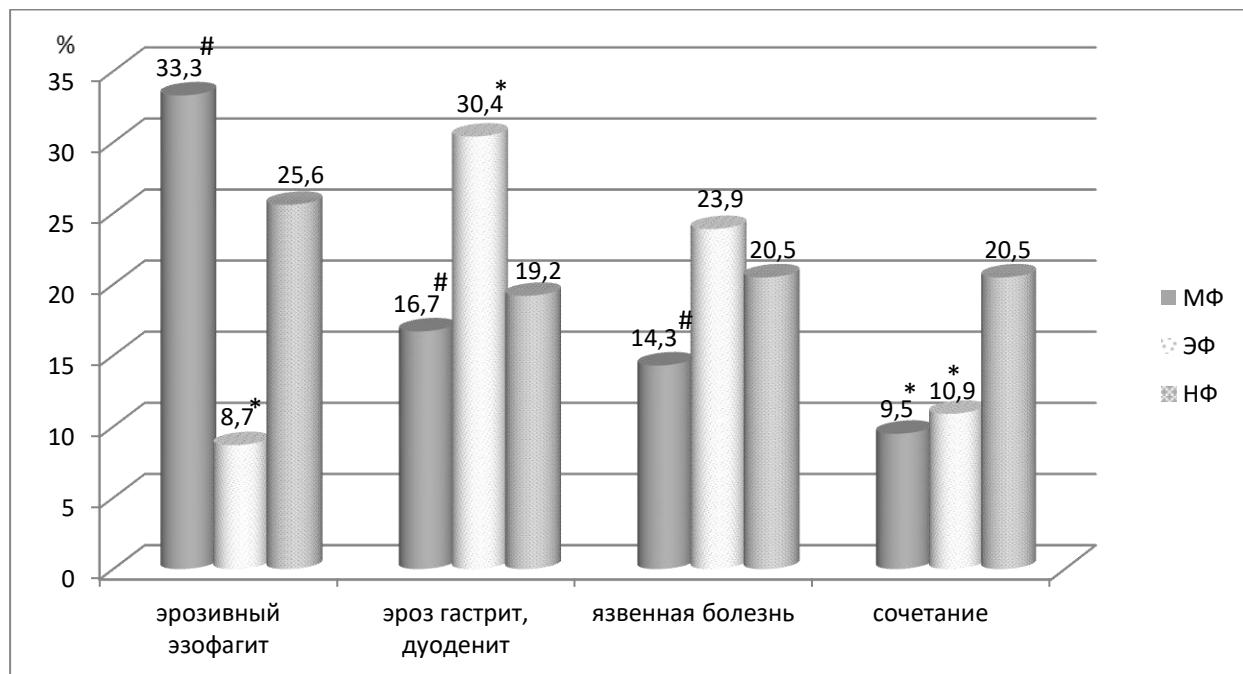


Рисунок 54 – Частота встречаемости ЭЯП ПТ у детей с ХГД и разными диспластическими фенотипами

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

В структуре эпизодов ЭЯП ПТ (рисунок 55) у детей с МФ преобладал эрозивный эзофагит, причем из них у каждого пятого ребенка (21,4%) встречалось по несколько эрозий в пищеводе одновременно. Для детей с ЭФ в большей степени типичны эрозивный

гастродуоденит и язвенная болезнь. У пациентов с НФ разные варианты ЭЯП встречались примерно в одинаковом количестве, но у значительной части детей из этой группы эрозии и язвы возникали одновременно или последовательно в разных отделах ПТ, что отражено на рисунке в графике «сочетание». Возникновение одновременно нескольких эрозий в пищеводе отмечено у 2 чел. с НФ. Еще у 2 детей из этой группы одновременно с эрозивным эзофагитом выявлено наличие эрозированных полипов в пищеводе. Чаще всего у представителей разных групп дефекты локализовались в двух (75-80%) или трех (18-23%) отделах, но у 1 ребенка с НФ эрозии были обнаружены одновременно в 4 отделах ПТ, включая эрозивный проктит. Воспалительные заболевания кишечника у него были исключены.



Рисунок 55 – Структура ЭЯП ПТ по локализации и видам у детей с разными диспластическими фенотипами

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

При сравнении частоты встречаемости ЭЯП в желудке и ДПК выяснилось, что их локализация в желудке чаще встречалась у детей с ЭФ (более половины пациентов с ЭЯП желудка и ДПК), в ДПК – у пациентов с МФ и НФ. Следует отметить, что ЭЯП желудка у детей с МФ всегда были изолированными, у детей с НФ в большинстве случаев сочетались или чередовались с соответствующими изменениями в ДПК.

Наличие информации по анамнезу и катамнезу детей с патологией ПТ позволило провести индивидуальный анализ сроков возникновения и динамики развития заболеваний ПТ у обследованных детей, выявить определенные закономерности. Оказалось, что ХГД дебютировал раньше всего у детей с ЭФ ( $9,06\pm1,27$  года), несколько позднее у пациентов с НФ ( $10,24\pm1,12$  лет) и ещё позднее у детей с МФ ( $10,86\pm1,79$ ) ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-

НФ). При исключении из этих расчетов детей, у которых в последующем возникли ЭЯП ПТ, оказалось, что сроки дебюта ХГД у пациентов с разными фенотипами сблизились и составили  $10,97 \pm 1,32$ ,  $9,4 \pm 1,09$  и  $10,4 \pm 1,24$  лет для пациентов с МФ, ЭФ, НФ соответственно с сохранением имеющихся тенденций. Это значит, что чем раньше у ребенка дебютирует ХГД, тем больше у него в будущем риск возникновения ЭЯП ПТ.

У 80% наблюдавшихся пациентов манифестации ЭЯП ПТ предшествовал период наличия жалоб на регулярно возникающие боли в животе, признаки диспепсии, когда детям ставились диагнозы ХГД, ДЖВП, функциональная диспепсия. В среднем он составлял 3 года во всех рассматриваемых группах. У части пациентов (20-30%) проблемы в ПТ возникали сразу с ЭЯП без диагностированных предшествующих воспалительного процесса в верхних отделах ПТ и/или функциональных нарушений.

Дебют ЭЯП, как и ХГД, также раньше всего наблюдался при ЭФ ( $13,9 \pm 1,62$ ,  $11,41 \pm 1,35$  и  $13,54 \pm 1,71$  лет у детей с МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p < 0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). ЭЯП ПТ у детей с ЭФ и НФ в большинстве случаев впервые возникали в возрасте 11-14 лет, при МФ – в 14-16 лет. Случай ЭЯП ПТ в возрасте 8-10 лет встречались у 33,3% детей с ЭФ, 9,7% детей с НФ и не наблюдались у пациентов с МФ. Следовательно, детям с ЭФ при наличии жалоб на боли в животе, диспепсию показано проведение ЭГДС уже в раннем школьном возрасте для исключения ЭЯП ПТ. У детей с МФ наиболее опасным периодом в плане возникновения ЭЯП ПТ является возраст 14-16 лет, когда высока вероятность возникновения эрозивного эзофагита.

При учете сроков возникновения отдельных видов ЭЯП ПТ следует отметить, что раньше всего дебютировала язвенная болезнь ДПК (в среднем в  $11,8 \pm 1,51$  лет), далее – эрозивный гастрит и дуоденит (в  $12,6 \pm 2,56$  лет), позднее – эрозивный эзофагит (в  $14,8 \pm 1,23$  лет). Сроки дебюта язвенной болезни различались у пациентов с разными фенотипами. Так, раньше всего ее проявления отмечены у детей с ЭФ (11,4 лет), далее при НФ (12,6 лет) и позднее всего при МФ (13,7 лет). Интересно, что на фоне того, что ХГД начинался несколько позднее у детей с МФ по сравнению с НФ, эрозивный эзофагит, наоборот, имел тенденцию к более раннему возникновению при МФ (13,6 и 14,5 лет при МФ и НФ,  $p < 0,05$ ).

В дальнейшем при регулярном наблюдении у гастроэнтеролога, соблюдении диеты, проведении противорецидивной терапии, в том числе в стационаре, у большинства обследованных детей (две трети случаев) отмечались эпизоды только ХГД без ЭЯП ПТ. Но у одной трети пациентов (25%, 35%, 32,5% при МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p > 0,05$ ) наблюдалось рецидивирование ЭЯП, стойкое сохранение и повторение их в том же или другом отделе ПТ. Таким пациентам требовались более длительные и частые курсы терапии. Одним из стандартных вариантов развития событий для детей с МФ и НФ было

возникновение сначала ЯБ ДПК в 12-14 лет, а затем в 15-17 лет появление эрозивного эзофагита. У детей с ЭФ случаев с такой динамикой развития событий не отмечалось. Вышеизложенные заключения схематично представлены на рисунке 56.

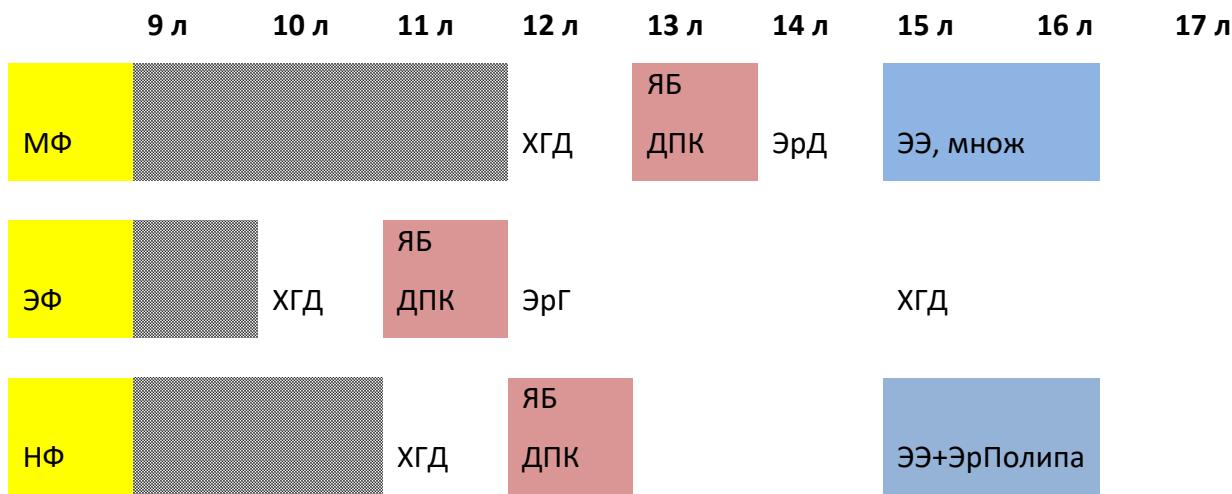


Рисунок 56 – Динамика возникновения патологии ПТ у детей с различными диспластическими фенотипами (основные тренды)

*Примечание:* ЯБ ДПК – язвенная болезнь ДПК, ЭрГ – эрозивный гастрит, ЭрД – эрозивный дуоденит, ЭЭ – эрозивный эзофагит, ЭрПолипа – эрозии полипа, ХГД – хронический гастроудоденит. Серые квадраты – период отсутствия гастроэнтерологических жалоб

Итак, по нашим данным особенностями течения ХГД и ЭЯП у детей с различными диспластическими фенотипами являются относительно раннее возникновение ЭЯП ПТ у детей с ЭФ чаще всего в виде язвенной болезни ДПК и эрозивного гастроудоденита, возникновение в старшем подростковом возрасте эрозивного эзофагита на фоне патологии желудочно-пищеводного перехода у детей с МФ и НФ, в том числе с развитием множественных дефектов слизистой, появление полипов в пищеводе и желудке при НФ.

Оценка моторной функции ПТ проведена с помощью суточной рН-метрии (таблица 27). Наличие жалоб и особенности анамнеза описаны выше. У детей с МФ чаще отмечались патологические кислые забросы в пищевод. Это отражено в таких показателях как общее время закисления пищевода менее 4 в течение суток, а также в ночной период времени; количество кислых забросов в пищевод, в том числе длительностью более 3 минут, обобщённый показатель DeMeester. Щелочные забросы в пищевод в большей степени были характерны для детей с НФ, что подтверждают различия в общем числе щелочных ГЭР и время защелачивания в пищеводе с рН более 7,5.

В таблице приведены усредненные показатели для групп детей в целом, которые не всегда полностью отражают имеющуюся ситуацию, поэтому был проведен индивидуальный анализ данных рН-метрии. Частота встречаемости патологического ГЭР у пациентов с различными фенотипами представлена на рисунке 57. Кислый ГЭР зафиксирован у половины

детей с МФ, 1/3 с НФ и 1/4 с ЭФ. Щелочной ГЭР встречался у каждого четвертого пациента с НФ и реже у представителей других групп. Смешанный вариант ГЭР был самым редким.

Таблица 27 – Показатели рН-мониторинга в пищеводе у детей с разными диспластическими фенотипами,  $M \pm m$

Показатели рН-мониторинга	МФ	ЭФ	НФ
рН в пищеводе средняя за сутки	$5,96 \pm 0,06^{*\#}$	$6,45 \pm 0,09^*$	$6,87 \pm 0,05$
Общее время с рН менее 4, %	$5,83 \pm 0,81^{*\#}$	$3,04 \pm 0,57$	$3,35 \pm 0,48$
Время с рН менее 4 в положении «стоя», %	$6,49 \pm 1,38^*$	$3,97 \pm 0,89$	$3,16 \pm 0,94$
Время с рН менее 4 в положении «лёжа», %	$5,02 \pm 0,80^{*\#}$	$1,68 \pm 0,37$	$1,75 \pm 0,44$
Число кислых ГЭР, n	$56,16 \pm 5,26^{*\#}$	$22,39 \pm 5,35^*$	$39,04 \pm 4,88$
Число ГЭР > 5 мин, n	$1,67 \pm 0,37^{*\#}$	$0,38 \pm 0,15$	$0,82 \pm 0,19$
Время максимального кислого ГЭР, мин	$8'14 \pm 2'18^{*\#}$	$3'28 \pm 1'19$	$4'25 \pm 1'26$
Обобщённый показатель DeMeester	$12,15 \pm 2,60^{*\#}$	$7,08 \pm 1,68$	$8,64 \pm 1,49$
Общее время с рН более 7,5, %	$1,76 \pm 0,08^*$	$0,62 \pm 0,07$	$3,02 \pm 0,68$
Число щелочных ГЭР	$18,25 \pm 1,03^*$	$14,13 \pm 1,38^*$	$29,75 \pm 7,85$
Время максимального щелочного ГЭР, мин	$2'34 \pm 0'19$	$1'12 \pm 0'16^*$	$4'12 \pm 1'23$

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Интересно рассмотреть структуру патологического ГЭР среди пациентов с выявленными нарушениями по данным суточной рН-метрии (рисунок 58). Из рисунка видно, что смешанный ГЭР был наиболее характерен для детей с НФ, встречаясь в четверти случаев. В других группах этот вариант нарушений моторной функции отмечался реже. Кислый ГЭР как в изолированном виде, так и у детей со смешанным ГЭР доминировал во всех группах и встречался в 67-80% случаев патологического ГЭР.

Для всех детей с ХГД была характерна повышенная кислотность в желудке (средние показатели рН натощак на уровне 1,2-1,4). В теле желудка рН было ниже, чем в антральном отделе, в дневной период времени – выше, чем в ночной, что можно объяснить ощелачивающим действием пищи и биологическими ритмами. В целом пациенты с ХГД и различными диспластическими фенотипами мало отличались по показателям рН-мониторинга в желудке (таблица 28). Имелась тенденция к более высокому уровню кислотности в теле

желудка в ночной период времени у детей с МФ. Следует также отметить более высокие значения рН в ночное время у детей с НФ, что может быть объяснено наличием у них в этот период суток более выраженного ДГР.

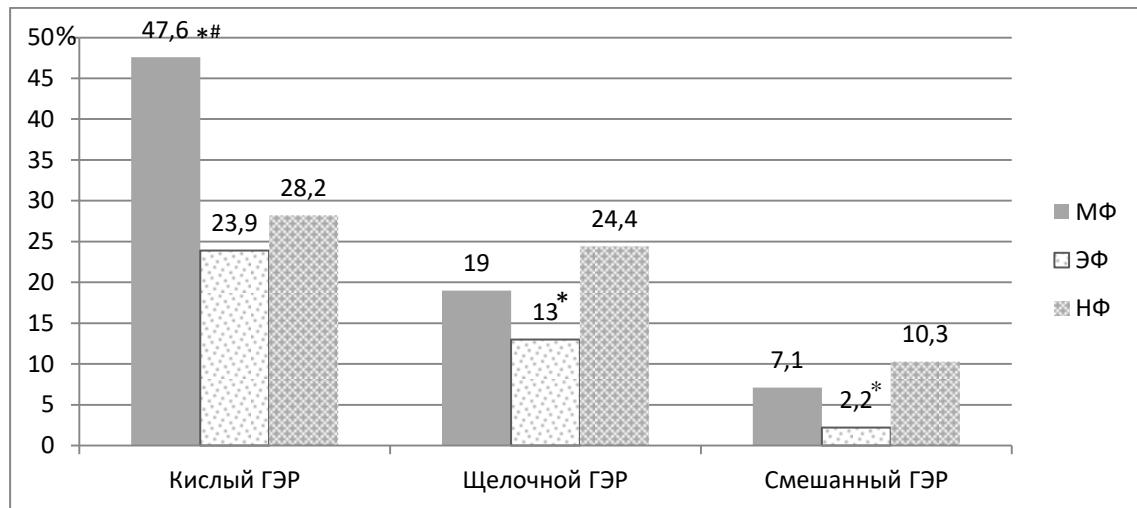


Рисунок 57 – Частота встречаемости разных видов патологического ГЭР по данным суточной рН-метрии у детей с патологией ПТ и разными диспластическими фенотипами

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

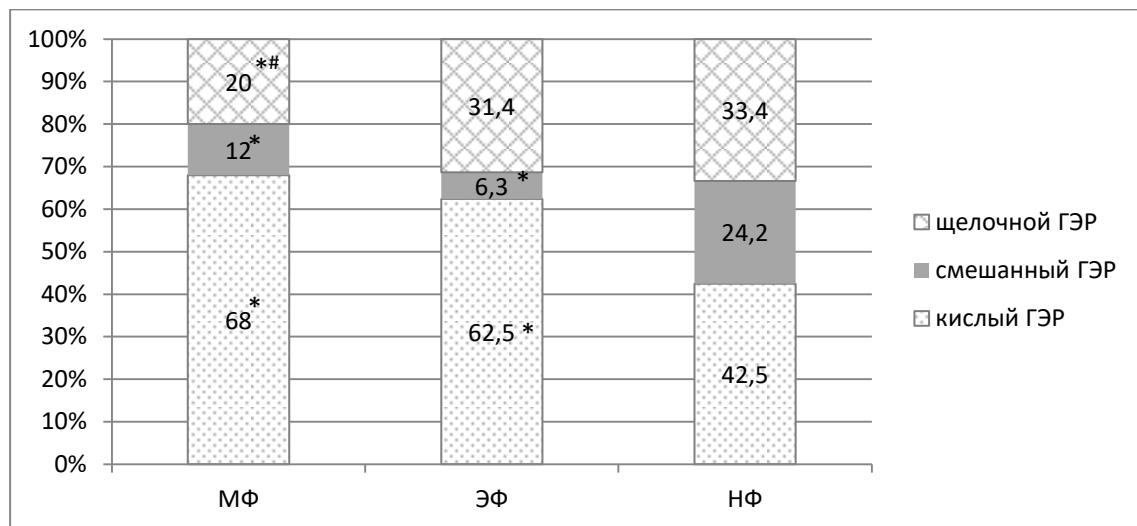


Рисунок 58 – Виды патологического ГЭР у детей с разными диспластическими фенотипами

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Итак, особенностями нарушений моторной функции верхних отделов ПТ у пациентов с ХГД и различными диспластическими фенотипами является большая частота встречаемости патологического кислого ГЭР при МФ, щелочного ГЭР и ДГР – при НФ. В целом нарушения моторной функции выявлены у 59,5% с МФ и патологией ПТ, 34,8% с ЭФ и 42,3% пациентов с НФ, хотя типичные жалобы периодически встречались у большей части подростков с

заболеваниями ПТ.

Таблица 28 – Показатели рН-мониторинга в желудке у детей с разными диспластическими фенотипами,  $M \pm m$

Показатели рН-мониторинга	МФ	ЭФ	НФ
pH в теле желудка средняя за сутки	2,24±0,11	2,35±0,13	2,54±0,12
pH в теле желудка средняя за день	2,57±0,15	2,62±0,34	2,67±0,28
pH в теле желудка средняя за ночь	1,33±0,33*	1,45±0,28	1,96±0,45
pH в антравальном отделе желудка средняя за сутки	3,12±0,14	3,39±0,19	3,42±0,16
Общее число ДГР	19,25±1,6	9,3±4,12*	27,12±2,52
Длительность максимального ДГР, мин	10,14±1,32	8,23±3,32*	14,8±2,9
ДГР ночью, баллы средние	1,98±0,23	1,34±0,31*	2,5±0,24

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ

У обследованных пациентов оценена частота встречаемости и виды патологии, встречающейся со стороны кишечника. В основном это были функциональные нарушения моторики в виде запоров, которые чаще встречались у детей с ЭФ: 16,7%, 39,1% и 18,0% соответственно при МФ, ЭФ и НФ ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Данный вид патологии обычно отмечался в раннем возрасте, но у многих нарушения моторной функции ПТ носили упорный характер, и запоры наблюдались также в подростковом возрасте. Долихоколон, долихосигма выявлялись в редких случаях, чаще у детей с МФ (11,9%, 2,2%, 0% при МФ, ЭФ, НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ). Хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулез, полипоз у наших пациентов не наблюдались.

У 4,8-5,1% пациентов с МФ и НФ в анамнезе отмечались случаи оперативного вмешательства по поводу острого аппендицита, в том числе по 1 случаю в каждой группе – гангренозного аппендицита. Спаечная болезнь чаще всего отмечалась у детей с ЭФ (2,4%, 10,9% и 2,6% при МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p<0,05$  для пары ЭФ-НФ), хотя оперативного вмешательства по поводу наиболее частой причины данной проблемы – острого аппендицита – в анамнезе данных детей не было.

Итак, особенностями патологии нижних отделов ПТ у детей с различными диспластическими фенотипами является большая частота встречаемости и длительности запоров, вызванных в основном функциональными нарушениями, спаечной болезнью у детей с ЭФ, долихоколон – у пациентов с МФ.

Таким образом, по нашим данным у пациентов с МФ и патологией ПТ чаще, чем при других вариантах диспластических фенотипов встречаются кислый ГЭР, эрозивный эзофагит, в том числе с возникновением множественных эрозий в пищеводе и желудке, патология желудочно-пищеводного перехода, слоистая стенка и деформация желчного пузыря, делихоколон, имеется тенденция к большей частоте встречаемости гастроптоза. Дебют ХГД и возникновение ЭЯП ПТ у них наблюдается примерно в те же сроки, что у детей без ДСТ, что несколько позже, чем при других фенотипах. Наибольший риск возникновения ЭЯП ПТ в 14-16 лет. Для пациентов данной группы установлена прямая корреляционная связь между наличием эрозивного эзофагита и выраженностью кислого ГЭР ( $p=0,609$ ,  $p<0,001$ ).

Для детей с ЭФ и патологией ПТ в большей степени характерны относительно раннее возникновение ХГД и ЭЯП ПТ в основном в виде язвенной болезни ДПК и эрозивного гастродуоденита, перегибы и деформация желчного пузыря, билиарный сладж, функциональные запоры, спаечная болезнь. Наибольший риск дебюта ЭЯП ПТ в 11-14 лет, что говорит о необходимости обязательного проведения ЭГДС у пациентов с данным фенотипом в этот период и даже ранее при наличии жалоб.

Для детей с НФ и ХГД характерны кислый и щелочной ГЭР, патология желудочно-пищеводного перехода, эрозивный эзофагит, ДГР, полипы верхних отделов ПТ, в том числе с эрозированием слизистой, сочетанные варианты ЭЯП с одновременным или последовательным поражением нескольких отделов ПТ. Наибольший риск возникновения ЭЯП ПТ в 12-15 лет. Установлена прямая корреляционная связь между наличием полипов у детей данной группы и выраженностью щелочного ГЭР ( $p=0,327$ ,  $p<0,01$ ) и ДГР ( $p=0,487$ ,  $p<0,01$ ).

Проведенное обследование показало, что несостоительность СТ оказывает влияние на характер и течение патологии ПТ у детей, что в целом соответствует данным литературы, но в результате проведенного исследования установлены новые закономерности. Так, для пациентов с ДСТ типична склонность к ЭЯП с одновременным или последовательным поражением нескольких отделов ПТ, их рецидивирование, длительное торpidное течение. У пациентов с ДСТ чаще встречаются деформация желчного пузыря, полипы верхних отделов ПТ, патологический ГЭР, ГЭРБ с эзофагитом, в том числе эрозивным, запоры. Все эти особенности ярче выражены у пациентов с ДСТ 3 ст, у них чаще встречаются множественные и повторные ЭЯП ПТ, что требуется учитывать при назначении терапии. Особого внимания пациенты с ДСТ требуют в периоды риска по возникновению деструктивных изменений в ПТ, которые отличаются по времени у детей с разными вариантами диспластических фенотипов.

## ГЛАВА 6

### КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

#### **6.1. Клинико-функциональные особенности хронического пиелонефрита у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ**

В качестве модели заболеваний МВС был выбран хронический вторичный пиелонефрит (ХрПН) как одно из наиболее часто встречающихся заболеваний данной системы у детей и, по данным многих авторов, имеющий связь с ДСТ [49, 104, 165, 182, 209, 239]. В данный раздел исследования включено 142 пациента с ХрПН, у 108 из которых выявлены признаки ДСТ, у 34 они отсутствовали. Все дети школьного возраста от 6 до 17 лет включительно. Среди пациентов с ХрПН преобладали девочки, что соответствует данным литературы [213, 236, 267]. Они составляли 70,4% и 67,6% в группах с ДСТ и без ДСТ соответственно ( $p>0,05$ ). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Среди детей с ХрПН и ДСТ, в свою очередь, выделена группа пациентов с выраженным проявлением ДСТ – 41 чел. (13 мальчиков и 28 девочек, 68,3%).

Диагноз ХрПН всем пациентам поставлен в соответствии с общепринятыми критериями (Студеникин М.Я. с соавт., 1980 г.) [213]. Обструктивная форма заболевания имелась у 3/4 детей с диспластическим фоном (73,1%) и примерно у половины пациентов в группе без ДСТ (44,1%). У остальных пациентов с ХрПН диагностированы обменные, необструктивные нарушения. При ДСТ 3 ст обструктивная форма составляла 95,1%, при ДСТ 2 ст – 59,7%. Указанные данные подчеркивают предрасполагающую роль ДСТ к возникновению, в первую очередь, обструктивных изменений, что, в свою очередь, способствует нарушению уродинамики и возникновению инфекционно-воспалительных процессов в МВС.

Первые клинические проявления ХрПН у детей наблюдались в разном возрасте, начиная с раннего. Конечно, не всегда можно было абсолютно четко и детально проследить историю заболевания каждого ребенка, требовалось различать первые эпизоды ИМВС и возраст постановки диагноза ХрПН, но в целом наблюдались следующие закономерности. Примерно у 60% пациентов без ДСТ первые симптомы воспалительного заболевания МВС появлялись на 1 и 2-ом году жизни, чаще всего при этом им ставился диагноз инфекция МВС (ИМВС). У большинства оставшихся пациентов этой группы заболевание впервые проявилось в раннем школьном возрасте в 7-9 лет. Это были пациенты преимущественно с дисметаболической формой ХрПН. В результате кривая манифестации ХрПН у детей без ДСТ выглядит как двугорбая, отражая 2 «опасных» возрастных периода (рисунок 59).

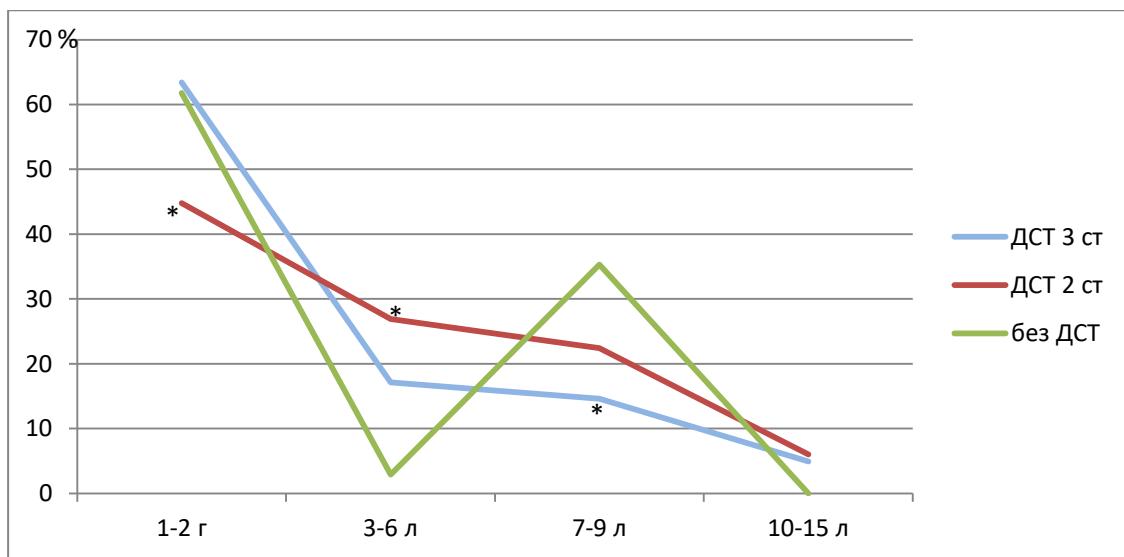


Рисунок 59 – Возраст дебюта заболевания ХрПН у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ*

Сроки манифестации ХрПН у детей с ДСТ были разными, с четкой тенденцией к более частым проявлениям в раннем возрасте, чем в школьном. В первую очередь, время манифестации заболевания зависело от характера нарушений уродинамики и вида структурных отклонений. Всего на 1 и 2-ом году жизни первые эпизоды воспаления МВС встречались у половины пациентов с ДСТ в целом и двух третей пациентов с выраженной ДСТ. У остальных детей с ДСТ заболевание дебютировало позднее, что было обусловлено обменными нарушениями, особенностями уродинамики. Существенных различий в характере дебюта ХрПН у детей с ДСТ разной степени выраженности не зафиксировано. При наличии ПМР чаще всего первые признаки заболевания МВС наблюдались на 1-2-ом году жизни. В большинстве случаев первый эпизод расценивался как острый пиелонефрит, а не ИМВС.

Интересно отметить, что клинически ярко заболевание манифестировало не у всех детей, хотя и у большинства: у двух третей пациентов из групп с ДСТ (67,6%) и без ДСТ (61,8%) ( $p>0,05$ ); чаще при ДСТ 3 ст, чем 2 ст (80,5% и 59,7% при ДСТ 3 ст и 2 ст,  $p<0,05$ ). Соответственно латентное начало, при котором невозможно назвать точные сроки дебюта заболевания, у детей с выраженной ДСТ отмечалось в 2 раза реже, чем при ДСТ 2 ст и в группе без ДСТ (19,5% при ДСТ 3 ст, 40,3% при ДСТ 2 ст и 38,2% в группе без ДСТ) ( $p<0,05$  для пар ДСТ 3 ст – ДСТ 2 ст, ДСТ 3 ст – без ДСТ). У этих детей диагноз ХрПН был поставлен на основании обнаружения изменений в анализах мочи, нередко замеченных после перенесенного ОРВИ, и УЗИ-признаков патологии почек. В ряде случаев первично обнаруживались изменения строения МВС по УЗИ, а в дальнейшем выявлялась патология в анализах мочи. В таких и похожих ситуациях начало заболевания ХрПН оценивалось как латентное.

Большинство наших пациентов с ХрПН находились под наблюдением в течение нескольких лет, чаще всего 5-7, кроме того использовался анализ данных из амбулаторных карт. В результате удалось установить частоту рецидивирования ХрПН у детей. Оказалось, что в течение первого года после установления диагноза ХрПН она составляла 1,71 для детей с ДСТ и 1,32 для пациентов без ДСТ ( $p<0,05$ ), т.е. в 1,5 раза чаще при наличии несостоятельности СТ. Еще более явным различие было при прослеживании истории болезни пациентов на протяжении 5 лет. Здесь цифры составляли 3,16 и 1,47 эпизодов соответственно для детей с ДСТ и без ДСТ ( $p<0,01$ ), т.е. в 2,1 раза чаще. С учетом длительных анамнезов болезни можно рассчитать количество рецидивов, приходящихся на 1 год наблюдения. Оно составило 0,95 для пациентов с ДСТ, 1,39 при ДСТ 3 ст и 0,45 для детей без ДСТ ( $p<0,05$  для пар ДСТ 3 ст – без ДСТ, ДСТ – без ДСТ), т.е. в 2,1 раза чаще при сравнении пациентов с ДСТ и без ДСТ, в 3,1 раза чаще при сравнении детей с выраженной ДСТ и без ДСТ. Все эти цифры свидетельствуют о том, что у детей с ДСТ и особенно с выраженной ДСТ рецидивирование ХрПН происходит намного чаще, чем у пациентов группы сравнения.

Частота рецидивирования ХрПН в значительной степени зависела от необходимости и результатов оперативного лечения патологии МВС. У некоторых пациентов с ДСТ отмечалось часто рецидивирующее течение ХрПН с обострениями до 4-6 раз в год, обусловленное ПМР, структурными нарушениями в МВС. Таким больным было показано оперативное лечение в разных вариантах, в том числе повторное. Последнее не отмечено в группе детей без ДСТ. Примерно у трети прооперированных больных с ХрПН после операции наступала полная нормализация уродинамики и длительная ремиссия. Таких пациентов было больше среди детей с ДСТ 2 ст (53,3%), чем 3 ст (21,4%,  $p<0,05$ ).

Потребность в оперативном лечении по поводу патологии МВС отличалась в группах детей с ДСТ и без ДСТ: операции потребовались каждому четвертому пациенту с ДСТ, каждому третьему пациенту с выраженной ДСТ и лишь небольшой части детей без ДСТ (26,9%, 34,1% и 5,8% пациентов соответственно с ДСТ в целом, ДСТ 3 ст и без ДСТ,  $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ и ДСТ 3 ст – без ДСТ), т.е. необходимость в оперативном лечении возрастает в 4,6 раз при наличии ДСТ и в 5,9 раз в группе пациентов с выраженной ДСТ. В среднем на 1 прооперированного пациента приходилось 2,1 вмешательства в общей группе с ДСТ, 2,3 – при ДСТ 3 ст и 1,0 операция в группе без ДСТ ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ и ДСТ 3 ст – без ДСТ). Однократное хирургическое вмешательство было достаточным в лечении 37,9% прооперированных детей с ДСТ, 21,4% детей с ДСТ 3 ст, 53,3% с ДСТ 2 ст и 100% пациентов из группы без ДСТ. Следовательно, при наличии ДСТ пациенты с патологией МВС в несколько раз чаще нуждаются в оперативном лечении, причем нередко в повторных и более радикальных операциях, чем больные без ДСТ.

В качестве оперативного лечения чаще всего проводилась эндопластика. Показанием к ее назначению был ПМР. Данный вид операций составлял чуть более половины всех оперативных вмешательств на МВС при ДСТ (55,6% и 52,2% при ДСТ в целом и ДСТ 3 ст соответственно,  $p>0,05$ ) и 100% у детей без ДСТ ( $p<0,05$  при сравнении пациентов без ДСТ с группами с ДСТ и ДСТ 3 ст). 20-27% детей после выполнения эндопластики требовалось ее повторение, причем иногда 2-3-4 раза. Еще 15-17% пациентов в связи с частичной или полной неэффективностью данного варианта вмешательства потребовались другие антирефлюксные операции (по Коэну, Грегуару). Все дети, требовавшие повторного оперативного вмешательства, были из группы с ДСТ (62,1% среди прооперированных), чаще всего с ДСТ 3 ст (78,6% аналогично).

Помимо эндопластики детям с ХрПН выполнялись следующие операции: пластика прилоханочного сегмента, бужирование устья мочеточника и его стентирование, дилатация структур мочевыводящего канала и пластика уретры, резекция клапана задней уретры, уретероцистонеоанастомоз. Причинами для повторных операций помимо самой частой – ПМР – были комбинации нескольких дефектов МВС. Примеры сочетаний оперативных вмешательств у 1 пациента: эндопластика и резекция клапана задней уретры, эндопластика и пластика прилоханочного сегмента, бужирование устья мочеточника, в дальнейшем его стентирование и уретеропластика. Кроме того, у пациентов с ХрПН и ДСТ в анамнезе имелись данные о выполнении операций по поводу грыж различной локализации (3 чел.), короткой уздечки языка (1 чел.), оттопыренных ушей (1 чел.), гемангиомы (1 чел.), кисты лучезапястного сустава (1 чел.), установки пластины при ВДГ (1 чел.) и другой патологии, не связанной с ДСТ (острый аппендицит, травмы, ЛОР-патология) (9 чел.).

Большинство детей с ХрПН в период обострения воспалительного процесса предъявляли жалобы на боли и/или тяжесть в поясничной области (53,7% и 44,1% при ДСТ и без ДСТ), проявления синдрома интоксикации в виде снижения аппетита, повышения температуры (58,3% и 47,1% при ДСТ и без ДСТ,  $p<0,05$ ), пастозность лица, дизурические расстройства (10,9% и 23,1% при ДСТ и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$ ). Частота встречаемости этих жалоб существенно не различалась в группах с ДСТ и ДСТ 3 ст, и в большей степени зависела от формы ХрПН. Синдром интоксикации при обострении заболевания чаще встречался при обструктивной форме ХрПН, чем при дисметаболической. Высота подъема температуры не зависела от формы ХрПН и в основном определялась индивидуальными особенностями детей. У меньшей части пациентов обострения протекали латентно, диагностировались по изменениям в анализах мочи. Такие ситуации зафиксированы у каждого пятого ребенка с ХрПН и ДСТ и каждого четвертого из группы без ДСТ.

Типичными изменениями в анализах мочи при обострении ХрПН были лейкоцитурия,

в том числе пиурия, микрогематурия. В анализе крови отмечались умеренно выраженные лейкоцитоз за счет нейтрофильного ростка, сдвиг в сторону молодых форм, повышение СОЭ, увеличение С-реактивного белка. Принципиальных отличий по анализам крови и мочи при рецидивах заболевания между группами не было.

В то же время интересно отметить, что эпизоды анемии в анамнезе и катамнезе в 3,4 раза чаще встречались у детей с ДСТ, чем без ДСТ (39,8% и 11,8% соответственно,  $p<0,05$ ). Нередко снижение гемоглобина фиксировалось при острых воспалительных заболеваниях, обострении ХрПН. Существенно чаще (в 3,8 раза) анемия встречалась у пациентов с ДСТ 3 ст, чем 2 ст (73,2% и 19,4%,  $p<0,01$ ). Такая особенность пациентов с ХрПН и ДСТ вызывает необходимость регулярного контроля анализов крови, оценки эритроцитарных индексов для своевременного выявления дефицита железа и других причин анемии, а также является перспективной в плане научных исследований.

У многих детей имелись дисметаболические нарушения (60,2%, 46,3% и 79,4% в группах с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ,  $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – ДСТ). Это были пациенты с обменной формой ХрПН, а также часть детей с обструктивной формой. Сочетание у одного пациента обструктивных и обменных нарушений встречалось у одной трети детей с ДСТ (33,3%), чаще при ДСТ 3 ст (41,4%), реже при ДСТ 2 ст (28,4%) и в группе без ДСТ (23,5%). Дисметаболические нарушения могут усугублять течение заболевания у детей с обструктивной формой ХрПН.

Всем пациентам с ХрПН многократно брали посевы мочи, в первую очередь, при дебюте и обострении заболевания. Самым частым возбудителем ХрПН у пациентов была кишечная палочка, которая встречалась примерно в половине случаев в группе с ДСТ и в двух третях случаев в группе без ДСТ (рисунок 60). Второе и третье места по частоте встречаемости среди возбудителей занимали клебсиелла и синегнойная палочка с одинаковой долей представленности в обеих группах. Все остальные микроорганизмы встречались в небольшом проценте случаев, но важно отметить, что их спектр был в 1,5 раза шире у пациентов с ДСТ, что можно расценивать как особенность бактериальной флоры в данной группе. Существенных различий в результатах бакпосева мочи у детей с разной степенью выраженности ДСТ не было.

При формировании групп исследования в них не включались пациенты с проявлениями почечной недостаточности. На протяжении длительного наблюдения в катамнезе у ряда детей функции почек нарушились. Так, периодическое снижение концентрационной функции в период ремиссии ХрПН зарегистрировано у каждого десятого ребенка с ДСТ (9,3%), 17,1% детей с ДСТ 3 ст и не встречалось в группе без ДСТ ( $p<0,05$  для пары ДСТ 3 ст – без ДСТ). Временное снижение клубочковой фильтрации зарегистрировано у

1 чел с ДСТ 3 ст.

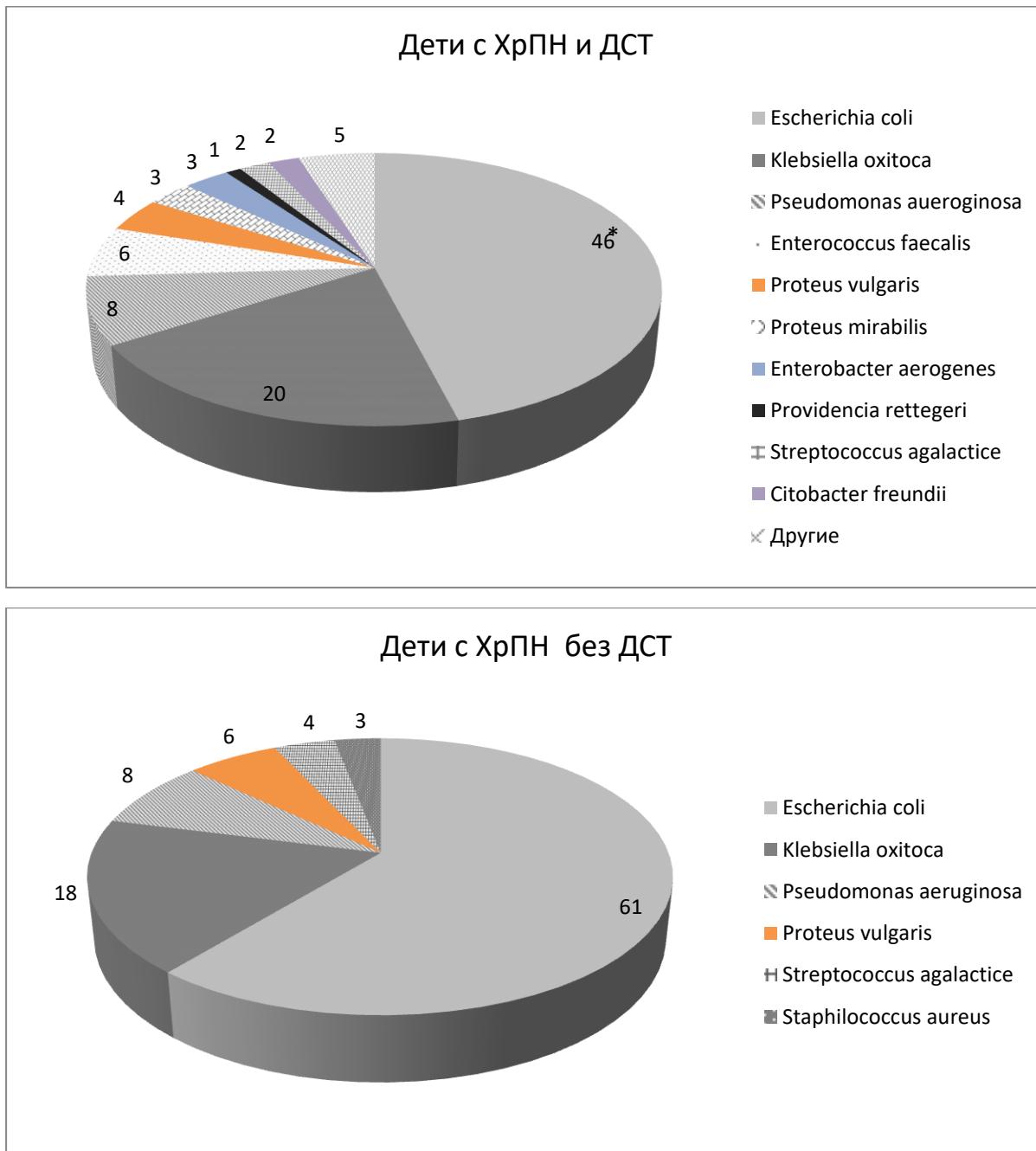


Рисунок 60 – Возбудители ХрПН, выделенные у пациентов с ДСТ и без ДСТ, %

Примечание: \* – p&lt;0,05 при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Функциональное состояние МВС во многом определялось выраженной степенью нефросклероза, успехами в устраниении факторов, приводящих к нарушению уродинамики, например, структурных дефектов, ПМР. При результирующем оперативном лечении функции почек не страдали. Но здесь следует обратить внимание, на необходимость повторных хирургических вмешательств у большинства детей с ДСТ.

Комплексная оценка состояния обследованных детей выявила изменения со стороны разных систем и органов. Многие из них служат диагностическими маркерами

несостоятельности СТ, поэтому закономерно чаще встречались в группах с ДСТ. Интерес представляло сравнение встречаемости указанных маркеров у пациентов с разной соматической патологией.

Для пациентов с ДСТ в большей степени, чем для группы сравнения, характерны эктодермальные маркеры, в том числе кисты (рисунок 61). Их локализация была различной – в яичниках, почках, суставах, копчике, коже перисосковой области, др. У детей с ХрПН и ДСТ кисты встречались в 2,4 раза чаще, чем у пациентов с ХГД и ДСТ (17,6% и 7,2%,  $p<0,05$ ). Выявлены некоторые отличия и по локализации кист при разной соматической патологии: кисты в органах мочеполовой системы у пациентов с ХрПН встречались в 1,5 раза чаще, чем у детей с ХГД, и, наоборот, локализация кист в органах ПТ была не характерна для детей с ХрПН, но составляла 20% случаев при ХГД. У 3 человек с ХрПН и ДСТ 3 ст одновременно имелись по несколько кист в сочетаниях яичник и мочевой пузырь/копчик, почка и лучезапястный сустав. Такие комбинированные варианты у наших пациентов с ХГД не встречались. Пациенты с ХрПН находились под наблюдением на протяжении нескольких лет, за это время у 10,2% детей с ДСТ зафиксирован рецидивирующий цистит, который по данным цистоскопии чаще всего был кистозным (72,7%).

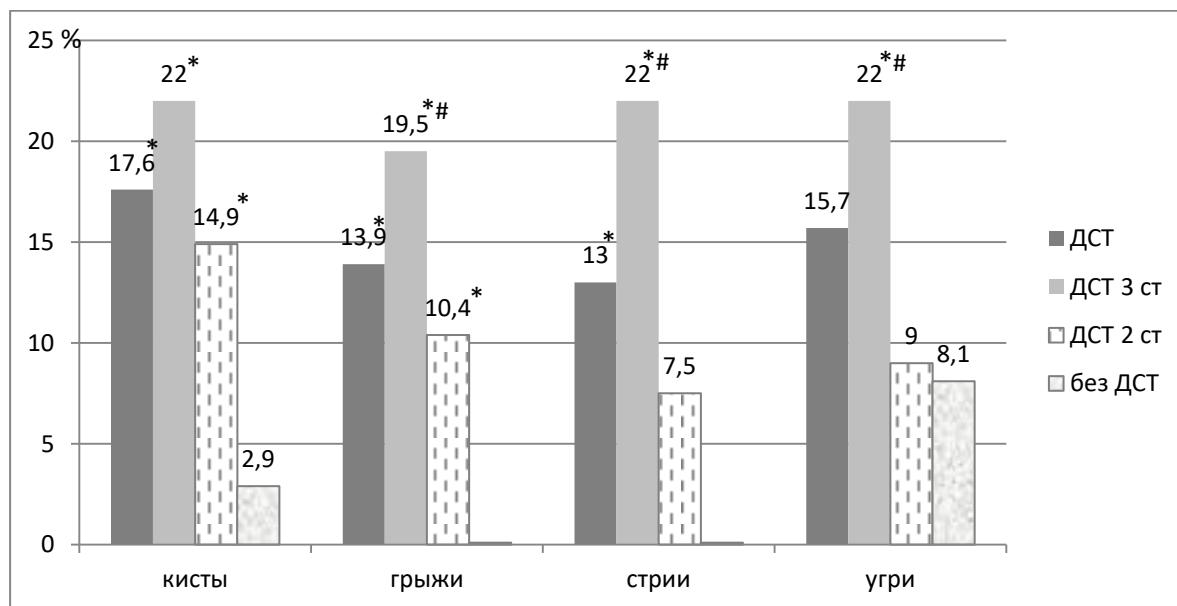


Рисунок 61 – Частота встречаемости эктодермальных маркеров ДСТ у детей с ХрПН и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

Проявления несостоятельности СТ в виде грыж, стрий, гемангиом наблюдались только в группе пациентов с ДСТ, угревая болезнь – чаще у подростков с ДСТ. Грыжи в большей степени характерны для пациентов с ДСТ 3 ст, чем 2 ст. При ХрПН в 2/3 случаев это были

грыжи пупочные (63,2%); паховые встречались реже – у 1/3 пациентов с грыжами (36,8%) ( $p<0,05$ ). Представленность паховых грыж в структуре данной патологии была выше у пациентов с ХрПН, чем с ХГД (36,8% и 26,6%,  $p<0,05$ ). При ХрПН паховые грыжи в основном были двухсторонними, у 1 ребенка имелась пахово-мошоночная грыжа, т.е. у детей с ДСТ и ХрПН встречались комбинированные и распространенные варианты нарушений. Гемангиомы были достаточно редким симптомом среди пациентов с ХрПН, выявлены у 2 человек с ДСТ 2 ст, что составило 1,85% в группе с ДСТ и ХрПН. В 2,9 раза чаще гемангиомы встречались в группе пациентов с ХГД и ДСТ (5,42%,  $p<0,05$ ).

Каждый четвертый ребенок с выраженной ДСТ и ХрПН предъявлял жалобы на периодически возникающие спонтанные кровотечения обычно носовые (26,8%) и легко появляющиеся синяки (24,4%). Такие жалобы встречались реже у детей с ДСТ 2 ст (13,4% и 10,4% соответственно) и в единичных случаях в группе без ДСТ (2,9%) ( $p<0,05$  для пар с ДСТ 3 ст и без ДСТ). По данным анамнеза у мальчиков с ДСТ чаще, чем у детей без ДСТ встречался рубцовый фимоз – в половине случаев (47,1%) при данной патологии, что нередко требовало вмешательства уролога для разделения спаек.

Нарушения зрения чаще встречались и были более выраженным в группах с ДСТ. Так, миопия выявлена более чем у половины пациентов с ДСТ 3 ст (53,7%), примерно 40% детей с ДСТ 2 ст (38,8%) и реже в группе без ДСТ – у каждого пятого (20,5%) ( $p<0,05$  для пар с ДСТ и без ДСТ). И если при разных степенях выраженности ДСТ частота встречаемости миопии 1 ст была одинаковой (31,7% и 31,3% при ДСТ 3 ст и 2 ст,  $p>0,05$ ), то более тяжелые варианты нарушения зрения в виде миопии 2-3 ст встречались чаще при ДСТ 3 ст (22% и 7,5% соответственно при 3 ст и 2 ст,  $p<0,05$ ). Степень тяжести миопии в группах с разной соматической патологией не отличалась. Имелась тенденция к большей частоте встречаемости миопии у детей с ДСТ 2 ст и ХрПН по сравнению с детьми с ХГД (38,8% и 17,1%). Миопия в группе без ДСТ в большинстве случаев была 1 степени (85,9%). Все эти данные подтверждают, что миопия относится к диспластикоассоциированным состояниям. В качестве патологических симптомов и состояний со стороны органа зрения у пациентов с ДСТ выявлены также ангиопатия сетчатки, астигматизм, гиперметропия, косоглазие.

Частота встречаемости симптомов ДСТ со стороны костно-суставной системы у детей с ХрПН представлена на рисунках 62, 63. Сколиоз разной степени выраженности, кифоз чаще встречались у детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст. Сколиоз 2 ст отмечался только у детей с ДСТ, чаще при ДСТ 3 ст. Очень распространенным симптомом было плоскостопие, которое выявлено у 80,5% пациентов с выраженной ДСТ, двух третей детей с ДСТ в целом и лишь у каждого четвертого в группе без ДСТ.

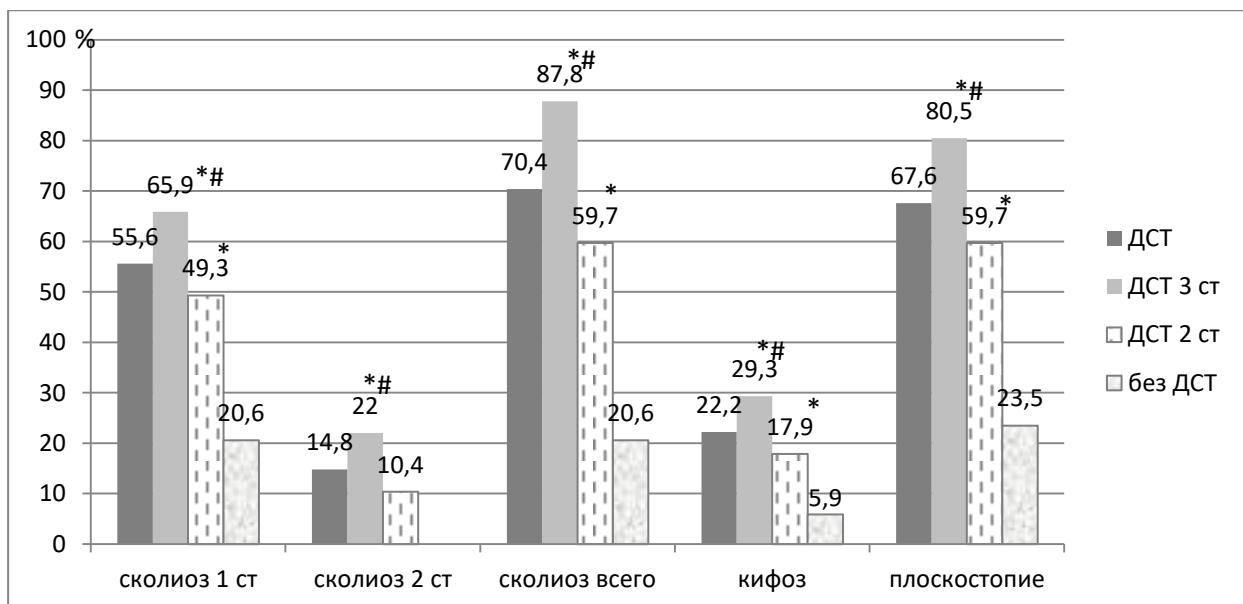


Рисунок 62 – Варианты искривления позвоночника и плоскостопие у детей с ХрПН и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

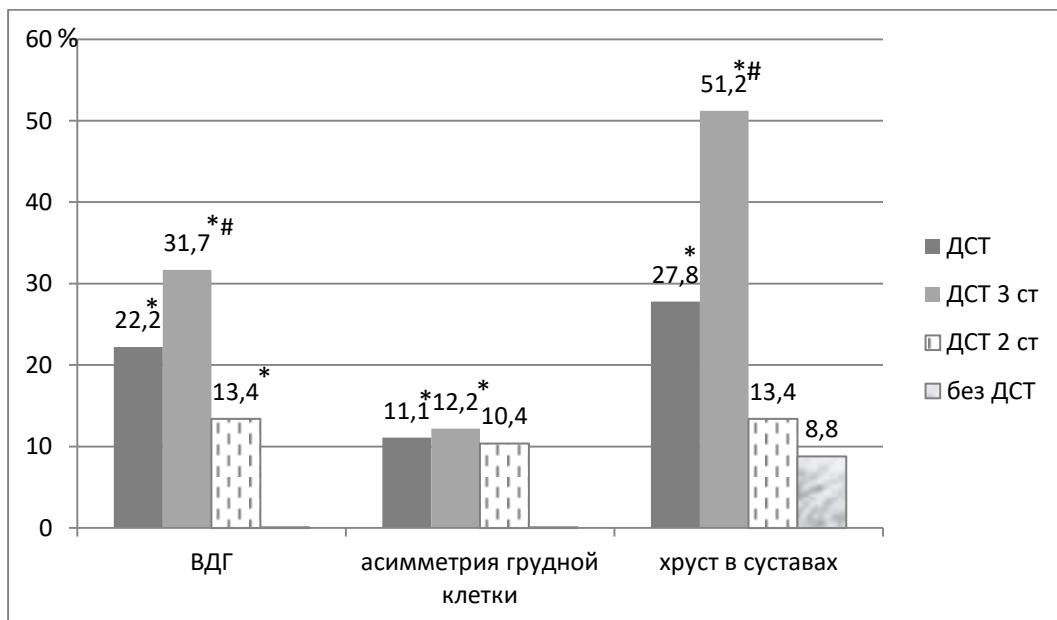


Рисунок 63 – Варианты патологии со стороны костной системы у детей с ХрПН и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст. ВДГ – воронкообразная деформация грудины

ВДГ и асимметрия грудной клетки (обычно в виде вдавлений) встречались только у детей с ДСТ, боли в позвоночнике и хруст в суставах у детей с ДСТ отмечались чаще, чем в группе сравнения. Неприятные ощущения в позвоночнике в большинстве случаев провоцировались физической нагрузкой (занятия в спортивной секции, подъем тяжестей).

Хруст в суставах был безболезненным, обычно громким, таким, что его слышали окружающие. У пациентов с ДСТ 3 ст ВДГ, боли и хруст отмечались чаще, чем в других группах. В целом тенденция проявлений патологических симптомов со стороны костно-суставной системы была однонаправленной: они чаще встречались и были более выражеными у пациентов с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст, что соответствует данным литературы. Дети с ХрПН не отличались по данной группе симптомов от пациентов с ХГД.

У части пациентов с ХрПН и ДСТ встречалась spina bifida, в то время как в группе без ДСТ этого не было (12%, 14,6% и 0% соответственно при ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ,  $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, ДСТ 3 ст – без ДСТ). В 2/3 случаев это были мальчики. Индивидуальный анализ историй пациентов показал, что больше изменений со стороны МВС отмечалось при локализации spina bifida в районе L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>, чем при локализации в сегменте C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. Из этого можно сделать вывод о повышенном риске возникновения ХрПН у детей при наличии spina bifida, особенно при её локализации в нижних отделах позвоночника, за счет большей частоты встречаемости отклонений в строении МВС. Типичными морфологическими изменениями у таких пациентов были аномалии развития ЧЛС, нефроптоз (обычно правой почки) и даже тазовая дистопия левой почки. У остальных детей со spina bifida отмечались ПМР, требующий эндопластики, энурез. Spina bifida встречалась в 2 раза чаще в группе пациентов с ХрПН, чем с ХГД (12% и 6% соответственно,  $p<0,05$ ), особенно с локализацией в пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

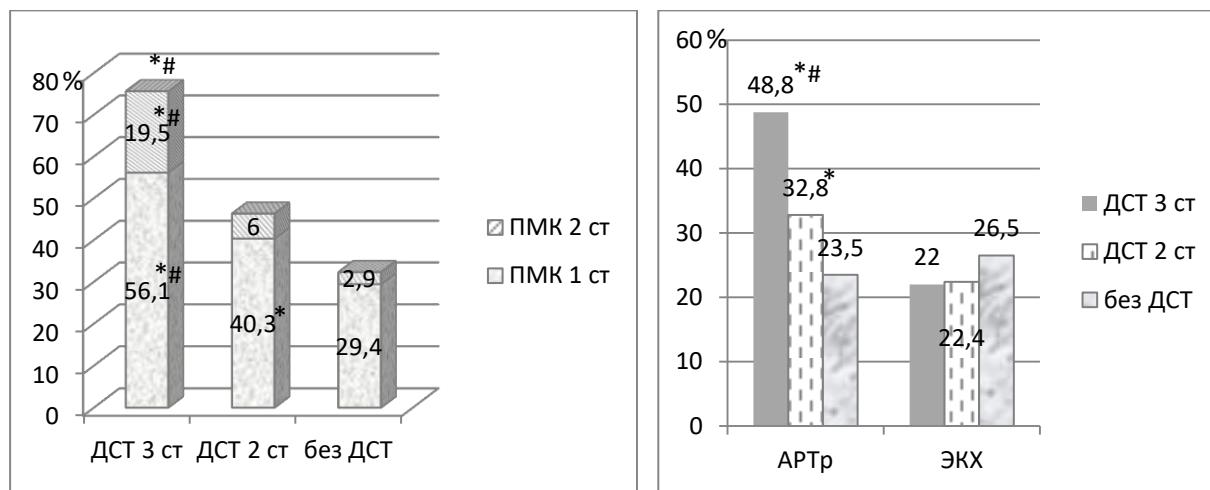


Рисунок 64 – Частота встречаемости МАРС у детей с ХрПН и разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст. АПТр – аномально расположенные трабекулы, ЭКХ – эктопически крепящиеся хорды

По данным ДоЭхоКГ ПМК выявлен у 57,4% пациентов в группе с ДСТ. Он чаще встречался и был более выраженным у детей с ДСТ 3 ст (у 3/4 пациентов), чем 2 ст и в группе

без ДСТ (рисунок 64). При выраженной ДСТ чаще встречались все варианты ПМК. МАРС в виде ЭКХ выявлены с одинаковой частотой – у каждого четвертого-пятого ребенка во всех сравниваемых группах. АРТр встречались чаще у детей с ДСТ (38,9% в группе с ДСТ в целом), особенно с ДСТ 3 ст. В целом МАРС и, самое главное, их сочетание в виде нескольких симптомов в большей степени были свойственны детям с ДСТ и ХрПН. Различий по частоте встречаемости МАРС у пациентов с патологией ПТ и МВС не было.

Ультразвуковой феномен в виде перегиба желчного пузыря у пациентов с ХрПН выявлялся у одинаковой части детей в группах с ДСТ 2 ст и без ДСТ и в 2 раза чаще у пациентов с выраженной ДСТ – почти у половины (рисунок 65). Деформация желчного пузыря, как и слоистое строение его стенки встречались только у пациентов с ДСТ, что обуславливает диагностическую значимость этих симптомов как маркеров ДСТ. Они были более частым феноменом при выраженной ДСТ.

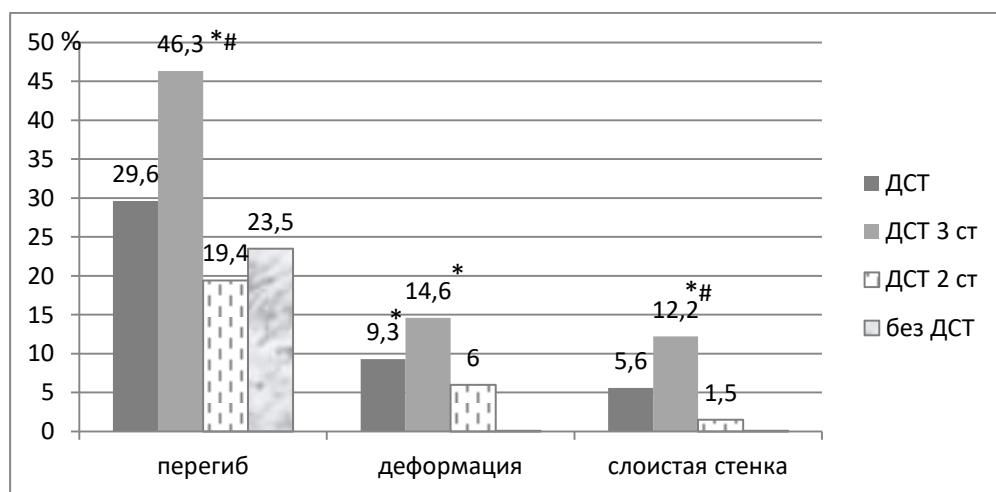


Рисунок 65 – Варианты изменений желчного пузыря по данным УЗИ у детей с ХрПН и ДСТ

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ, # – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст*

Соотношение частоты встречаемости перегиба желчного пузыря и его деформации составляло 3,1:1 для детей с разными вариантами ДСТ и 23:1 для пациентов в группе без ДСТ. При сравнении с пациентами с патологией ПТ оказывается, что при ХГД в отличие от ХрПН деформация желчного пузыря встречается относительно чаще и при ДСТ 3 ст (2:1), и в группе без ДСТ (6,7:1). В целом изменения формы желчного пузыря встречались на 30% чаще в группах детей с разной степенью выраженности ДСТ и ХГД по сравнению с пациентами с ХрПН; в группах без ДСТ разница была еще более существенной – в 2,3 раза (53,4% при ХГД и 23,5% при ХрПН, p<0,05). Логично, что деформация и перегибы желчного пузыря способствуют возникновению ХГД.

Инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости, внутривенная урография, мицционная цистография) выявило у детей с ХрПН изменения со стороны МВС.

Разные варианты нарушений морфологии ЧЛС (экстраваренальное расположение лоханок, аномалии строения, ветвистый тип) были в большей степени характерны для детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст (29,3%, 11,9% и 5,9% при ДСТ 3 ст, ДСТ 2 ст и в группе без ДСТ соответственно,  $p<0,05$  для пар ДСТ 3 ст – без ДСТ, ДСТ 3 ст – ДСТ 2 ст). Гидрокаликоз встречался с одинаковой частотой во всех группах детей, включая основную группу и группу сравнения (11,8%-12,2%). Пиелоэктазия выявлена более, чем у трети пациентов с ДСТ, половины с ДСТ 3 ст и реже в группе без ДСТ (38%, 48,8% и 20,6% в группах с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$  для всех пар).

Частота встречаемости ВАРМС представлена в таблице 29. По нашим данным большинство аномалий чаще встречались в группе с ДСТ и особенно с выраженной ДСТ. Так, отдельные ВАРМС или их комбинация выявлена у 66,7% пациентов с ДСТ и лишь у 11,8% в группе сравнения ( $p<0,01$ ). Они в 2 раза чаще встречались у детей с ДСТ 3 ст, чем 2 ст (97,6% и 47,8% соответственно,  $p<0,05$ ). Можно предположить, что проявления ДСТ в МВС во многом реализуются через ВАРМС. Оценка морфологических изменений СТ у таких пациентов, как и генетической составляющей ВАРМС в задачи данной работы не входила и требует дальнейшего изучения.

Таблица 29 – Частота встречаемости врожденных аномалий развития МВС у пациентов с ХрПН и разной степенью выраженности ДСТ, %

Признак	Дети с ХрПН и ДСТ	Дети с ХрПН и ДСТ 3 ст	Дети с ХрПН и ДСТ 2 ст	Дети с ХрПН без ДСТ
Гипоплазия почки	15,7*	29,3*	7,5	0
Подковообразная почка	1,9	2,4	1,5	2,9
Нефроптоз	25	34,1*	19,4	0
Дистопия почки	1,9	4,9	0	0
Гидронефроз	11,1	17,1*	7,5	2,9
Удвоение ЧЛС	9,3	9,8	9	5,9
Киста почки, мочевого пузыря	2,8	4,9	1,5	0
Клапан задней уретры	0,9	0	1,5	0
Стеноз прилоханочного сегмента	4,6	7,3	3	0
Стриктура мочеточника	6,5	9,8*	4,5	0
Мегауретер	1,9	2,4	1,5	0

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и ДСТ 3 ст, с ДСТ 3 ст и 2 ст

Сочетание структурных изменений МВС и эктодермальных проявлений ДСТ в большей степени характерно для детей с ДСТ 3 ст. Например, у пациентов с ХрПН имелись следующие варианты сочетаний: а) нефроптоз справа, пиелоэктазия двухсторонняя, ветвистые

лоханки, паховая грыжа; б) структура мочеточника, ПМР 2-3 ст, повышенная подвижность левой почки, киста копчика; в) частичное удвоение ЧЛС, гидронефроз 1 ст слева, нефроптоз справа, стрии на спине и многие другие комбинации. Это еще раз подчеркивает системность проявлений несостоительности СТ. В группе сравнения такие изменения не отмечены.

Изменения нормального расположения почек чаще встречались у пациентов с ДСТ (более, чем у одной трети – 36,1%) и особенно у детей с ДСТ 3 ст (48,8%) (рисунок 66). При ДСТ нефроптоз диагностировался чаще, чем повышенная подвижность почек. У пациентов с ДСТ 3 ст чаще встречались разные варианты ротации почек; у них зафиксированы тазовая и поддиафрагмальная дистопия почек (2 чел.). У пациентов без ДСТ из аномалий расположения выявлена только повышенная подвижность почек (11,8%), что примерно соответствовало уровню данного показателя в других группах. Разница в расположении почек между группами с разной степенью выраженности ДСТ была обусловлена наличием нефроптоза.

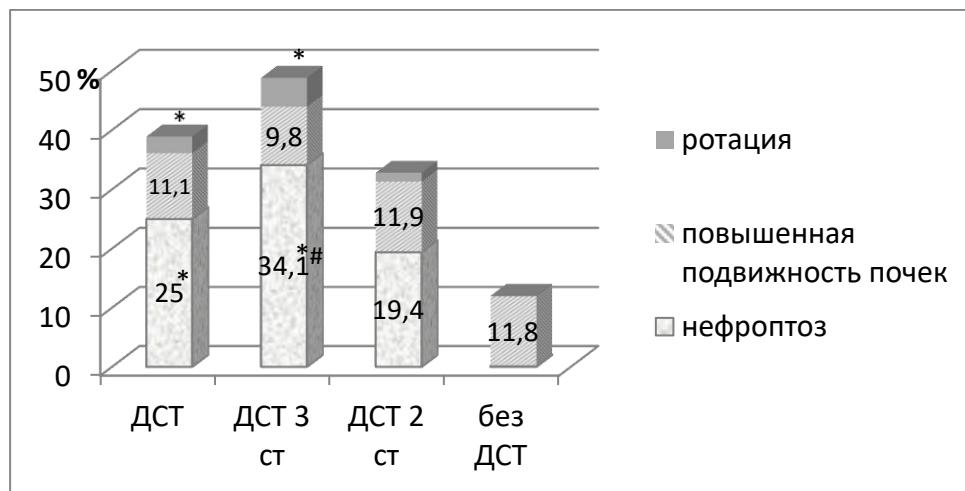


Рисунок 66 – Варианты изменения нормального расположения почек у детей с ХрПН и ДСТ

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

При проведении микционной цистографии ПМР разной степени выраженности выявлен у 30,6% детей с ДСТ, 34,1% с ДСТ 3 ст, 28,4% с ДСТ 2 ст и 23,5% без ДСТ ( $p<0,05$  при сравнении групп с ДСТ, ДСТ 3 ст и без ДСТ), т.е. нарушения уродинамики в виде ПМР чаще встречаются у пациентов с ДСТ. В большей степени различия касались выраженности рефлюкса: при ДСТ и особенно при ДСТ 3 ст степень ПМР была выше. Так, ПМР 3-4 ст встречался у 6,1% пациентов с ДСТ, в т.ч. у 14,3% с ДСТ 3 ст, и не отмечен в группах детей с ДСТ 2 ст и без ДСТ. 2-3 степени были наиболее частыми вариантами ПМР: 81,8% при ДСТ, 92,9% при ДСТ 3 ст, 50% в группе без ДСТ. 1-2 степени выявлены у 50% пациентов с ПМР из группы сравнения и реже у детей с ДСТ (30,3% при ДСТ, 14,3% при ДСТ 3 ст,  $p<0,05$  для пары ДСТ 3 ст – без ДСТ). При ДСТ 3 ст в большинстве случаев рефлюкс был двухсторонним. У каждого пятого ребенка с ПМР из групп с ДСТ и ДСТ 3 ст (18,2% и 21,4%

соответственно) наблюдалась разная степень выраженности рефлюкса с разных сторон.

Среди наших пациентов с ДСТ не отмечалось повышенного камнеобразования в мочевых путях. Так, камень в почке выявлен только у 1 пациента с ХрПН и ДСТ. Его размер составлял 3 мм, он находился в лоханке, приступов почечной колики у ребенка не наблюдалось. Видимо, мочекаменная болезнь чаще развивается с возрастом.

Пациентам с ХрПН на базе центральных клиник страны проводилась сцинтиграфия. Ее результаты подтверждали наличие ХрПН у наших пациентов, выявляли наличие очаговых изменений в паренхиме, которые в большинстве случаев не влияли на функцию почек. Заметные очаги нефросклероза определялись чаще при ДСТ (17,1% при ДСТ 3 ст, 6% при ДСТ 2 ст и 2,9% в группе без ДСТ,  $p<0,05$  для пар ДСТ 3 ст – без ДСТ, ДСТ 3 ст – ДСТ 2 ст), т.е. в 5,9 раза чаще при наличии выраженной ДСТ, в 2,1 раза чаще при ДСТ 2 ст по сравнению с группой пациентов без ДСТ. При наличии очаговых изменений на сцинтиграфии выявлялось диффузно неравномерное распределение радиофармпрепарата с очагами его сниженного накопления в различных отделах почек на 10-22%, в отдельных случаях – на 30-36%. Это были дети с рецидивирующим ПМР.

Более тяжелое течение ХрПН у пациентов с ДСТ подтверждалось также появлением у них артериальной гипертензии. Подъемы артериального давления выявлены у 17,1% пациентов с ДСТ 3 ст, 3% с ДСТ 2 ст и не встречались в группе без ДСТ ( $p<0,05$  для пар ДСТ 3 ст – без ДСТ, ДСТ 3 ст – ДСТ 2 ст). В соответствии с этими данными риск артериальной гипертензии увеличивается в 5,7 раз при ДСТ 3 ст по сравнению с ДСТ 2 ст. У наших пациентов подъемы артериального давления не были постоянными, проходили самостоятельно или купировались приемом гипотензивных средств. Артериальная гипертензия была характерна, в первую очередь, для пациентов с нефросклерозом.

Таким образом, наличие ДСТ влияет на характер течения ХрПН у детей, реализуясь в особенностях строения МВС и более выраженных нарушениях уродинамики. При ДСТ ХрПН в большинстве случаев проявляется в обструктивной форме, у этих пациентов чаще, чем в группе сравнения встречаются структурные нарушения в МВС, большинство из которых относится к ВАРМС. Формирование обструктивной формы ХрПН обусловлено в половине случаев наличием ПМР, в другой половине – ВАРМС.

Для детей с ДСТ характерна яркая клиническая манифестация ХрПН, частое рецидивирование заболевания. Первый эпизод патологии МВС у большей половины детей возникал в раннем возрасте и расценивался как острый пиелонефрит с высевом бактериальной флоры. При наличии несостоятельности СТ спектр бактериальных возбудителей в 1,5 раза шире, что необходимо учитывать при выборе антибактериальной терапии. У каждого седьмого-восьмого пациента с ХрПН и ДСТ диагностирована spina bifida, которая

сопровождалась более серьезными структурными нарушениями со стороны МВС при её локализации в пояснично-крестцовом отделе, чем в шейном. Рецидивирующий цистит у детей с ДСТ в двух третях случаев является кистозным. При наличии ДСТ пациенты с патологией МВС в 4,6 раз чаще нуждаются в оперативном лечении, причем нередко в повторных и более радикальных операциях, чем больные без ДСТ, что следует учитывать при планировании хирургического вмешательства.

Все указанные тенденции течения ХрПН сохраняются и являются более выраженнымми у пациентов с ДСТ 3 ст, например, рецидивирование ХрПН происходит в 3,1 раза чаще, чем в группе пациентов без ДСТ. Латентное начало заболевания выявлено лишь у одной пятой части пациентов с выраженной ДСТ, что в 2 раза реже, чем при ДСТ 2 ст и в группе сравнения. В группе с ДСТ 3 ст чаще отмечаются анемия (в 6,2 раза по сравнению с пациентами без ДСТ), нефроптоз и ротация почек, нарушения строения ЧЛС, обширнее очаги нефросклероза, чаще возникает артериальная гипертензия, встречаются гидронефроз, грыжи в более тяжелых вариантах, в т.ч. двухсторонние, рубцовый фимоз. При ДСТ 3 ст в поддержании хронического воспалительного процесса в МВС существенно возрастает роль структурных нарушений по сравнению с обменными. Для детей с ДСТ и ХрПН характерна полисистемность вовлечения СТ, что проявляется изменениями со стороны костно-суставной, сердечно-сосудистой систем, желчного пузыря, кожи, миопией, пр. Это необходимо учитывать при обследовании и ведении пациентов.

У детей без ДСТ первые проявления поражения МВС в двух третях случаях происходят на 1-2-ом году жизни обычно в виде эпизода ИМВС, в одной трети случаев – в 7-9 лет на фоне дисметаболических нарушений. Латентное начало и в дальнейшем скрытое течение заболевания для них характерны в большей степени, чем для представителей других групп. Примерно в половине случаев ХрПН представлен дисметаболической формой, при этом рецидивы заболевания наблюдаются реже и с менее выраженной интоксикацией. Возникновение обструктивной формы ХрПН в большинстве случаев связано с наличием ПМР и лишь в 1/4 случаев с ВАРМС. Соответственно необходимость в операциях у данной группы пациентов значительно ниже, обусловлена ПМР, обычно достаточно однократного хирургического вмешательства.

Предпринятая попытка сравнения проявлений ДСТ у пациентов с разной соматической патологией показала, что в случае одинаковой степени выраженности несостоятельности СТ эти дети не отличаются по большинству признаков со стороны костно-суставной, сердечно-сосудистой систем и зрения. Однако установлено, что гемангиомы, хотя и являются относительно редким маркером ДСТ, встречаются в 2,9 раза чаще при ХГД, чем при ХрПН. С другой стороны, у детей с ХрПН по сравнению с пациентами с ХГД в 1,5 раза чаще

встречаются паховые грыжи, в том числе двухсторонние, в 2,4 раза чаще – кисты особенно с локализацией в мочеполовой системе (последнее в 1,5 раза чаще) и комбинированные варианты, в 2 раза чаще – *spina bifida*. Расположение последних структур в пояснично-крестцовом отделе позвоночника сопровождается у детей более выраженными отклонениями в строении МВС. Указанные особенности, видимо, связаны с определенными периодами внутриутробного, а порою и более позднего развития отдельных систем и органов, когда одновременно закладываются предпосылки формирования эктодермальных маркеров несостоятельности СТ и патологии соответствующей системы.

ДСТ – фактор, способствующий формированию патологии МВС у детей, в том числе ВАРМС и ПМР. Наличие ДСТ отягощает клинические проявления ХрПН, что обуславливает необходимость особого подхода при диспансерном наблюдении и ведении таких пациентов.

## **6.2. Клинико-функциональные особенности заболеваний мочевыделительной системы у детей с разными диспластическими фенотипами**

Для выполнения задачи по установлению особенностей течения заболеваний МВС у детей с ДСТ был определен диспластический фенотип и оценены нюансы имеющихся заболеваний с его учетом. В данное сравнение включено 108 человек с ХрПН и ДСТ, в т.ч. 31 с МФ, 33 с ЭФ и 44 с НФ. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Важно отметить, что степень выраженности ДСТ была одинаковой в группах, включенных в данное сравнение, а именно ДСТ 3 ст встречалась у 41,9% пациентов с МФ, 42,4% с ЭФ и 36,4% с НФ ( $p>0,05$ ).

У всех пациентов имелся вторичный ХрПН. Обструктивная форма выявлена у большинства детей с МФ (90,3%) и двух третей пациентов с другими фенотипами (69,7% и 63,6% с ЭФ и НФ соответственно). У остальных детей с ХрПН диагностированы обменные, необструктивные нарушения.

Возраст дебюта ХрПН определялся, в первую очередь, характером структурных нарушений в МВС и наличием ПМР. Случаи с дисметаболической формой обычно впервые развивались у детей старше 5 лет. В целом значительных различий по срокам дебюта ХрПН у детей с разными фенотипами не отмечалось. Манифестное начало клиники в дебюте заболевания было характерно для большинства детей с ЭФ и НФ (рисунок 67). У пациентов с МФ в 1,5 раза чаще встречалось латентное начало, чем дебют с яркой клинической картиной.

Различий по основным жалобам, связанным с состоянием МВС, у пациентов рассматриваемых групп не было. При обострении воспалительного процесса у детей в большинстве случаев выявлялся умеренно выраженный синдром интоксикации; у пятой части пациентов обострения ХрПН протекали с нормальной температурой и проявлялись только изменениями в анализах мочи. Энурез с учетом данных анамнеза в большей степени был

характерен для детей с НФ (25,8%, 30,3% и 40,9% соответственно при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ).

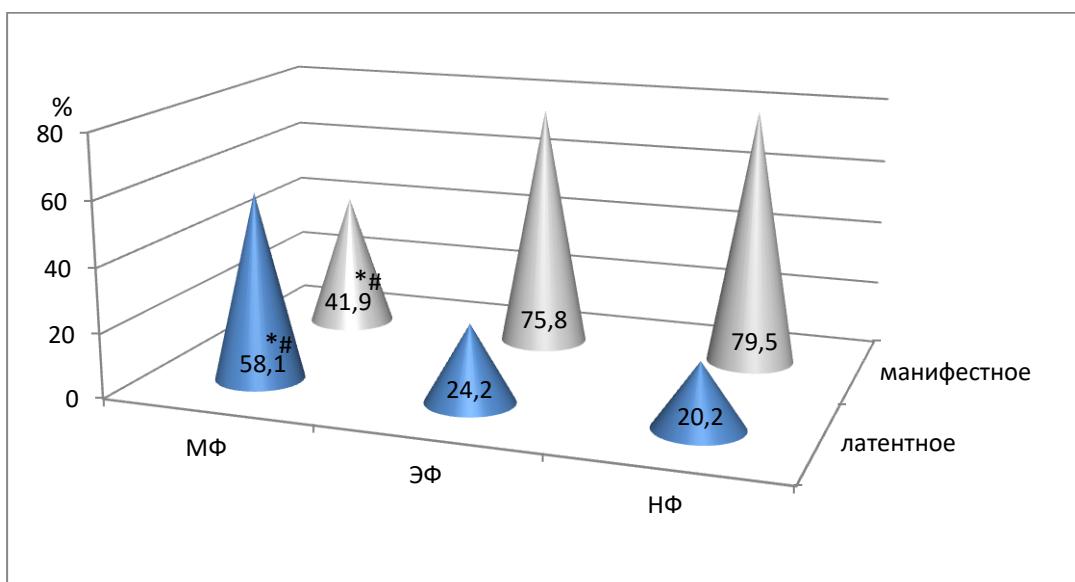


Рисунок 67 – Варианты манифестации ХрПН у детей с разными диспластическими фенотипами  
Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Изменения в анализах крови и мочи были типичными для ХрПН. В то же время интересно отметить, что анемия в анамнезе и в ходе наблюдения за пациентами наблюдалась в 3-4 раза чаще у детей с ЭФ (25,8%, 78,8% и 20,5% соответственно у детей с МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Чаще всего причиной анемии был дефицит железа, также снижение гемоглобина наблюдалось на фоне острого воспалительного процесса, в том числе при обострении ХрПН, оперативного лечения. При частом рецидивировании ХрПН анемия наблюдалась у детей и в период ремиссии по процессу в почках.

У половины пациентов с МФ, ЭФ и 2/3 детей с НФ имелись дисметаболические нарушения (51,7%, 54,5% и 70,5% в группах с МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ – НФ, ЭФ – НФ). Это были пациенты с обменной формой ХрПН, а также часть детей с обструктивной формой. Сочетание у одного пациента обструктивных и обменных нарушений встречалось чаще всего в группе с МФ (42%), реже при НФ – у 1/3 (34,1%), и ЭФ – у 1/4 детей (24,2%). Наличие дисметаболических нарушений может влиять на течение ХрПН, усугубляя последствия имеющихся обструктивных нарушений.

Результаты бакпосевов мочи у пациентов с разными фенотипами существенно не отличались. Самыми частыми возбудителями ХрПН были кишечная палочка, клебсиелла, протей, синегнойная палочка.

При объективной оценке МВС достоверных различий при осмотре, пальпации и перкуссии живота, определении симптома Пастернацкого у исследуемых пациентов не было,

но они выявлены при оценке состояния других систем и органов.

Со стороны костно-суставной системы разные варианты искривления позвоночника в большей степени были характерны для пациентов с ЭФ, встречаясь практически у всех детей (рисунок 68). Реже всего данные изменения отмечались у детей с НФ – у половины пациентов, и были представлены в основном сколиозом 1 ст. У пациентов с МФ сколиоз 2 ст встречался с такой же частотой, как у детей с НФ, сколиоз 1 ст – несколько чаще. Довольно распространенным проявлением изменений со стороны костной системы было плоскостопие, которое выявлено у 3/4 пациентов с МФ, ЭФ и у более половины детей с НФ (71,0%, 75,8% и 59,1% соответственно в группах с МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ).

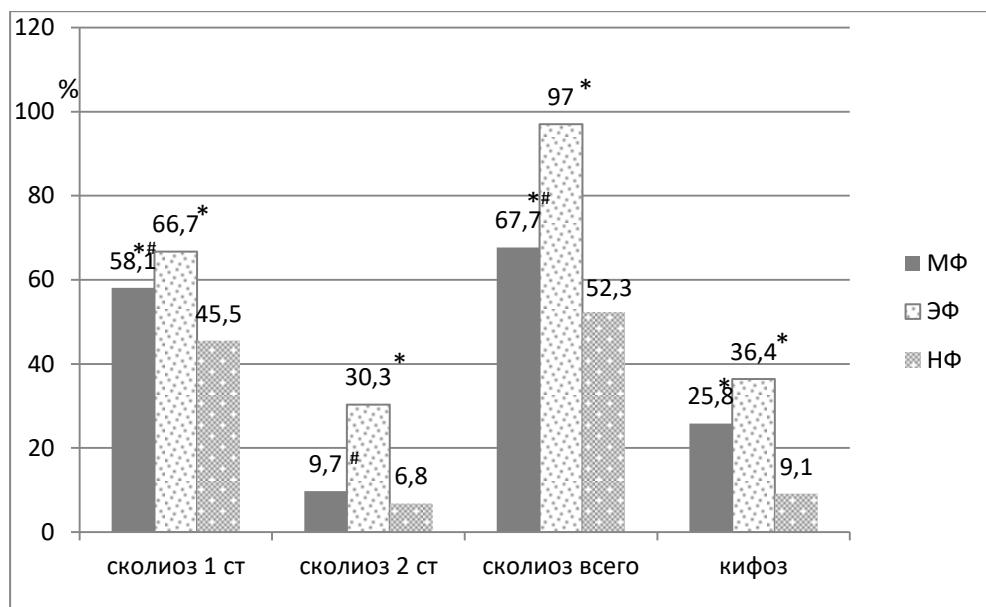


Рисунок 68 – Варианты искривления позвоночника у детей с ХрПН и разными диспластическими фенотипами. Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Помимо изменений со стороны позвоночника у детей выявлены ВДГ и выраженный хруст в суставах, в первую очередь, у пациентов с ЭФ (у каждого второго в группе); нередко – боли в позвоночнике и суставах, особенно после физической нагрузки, чаще всего у детей с МФ (рисунок 69). Заболевания суставов воспалительного характера у наших пациентов были исключены в результате дифференциально-диагностического поиска. Признаком костных изменений, на который следует обращать внимание при осмотре пациента и диагностике ДСТ, с нашей точки зрения, являются разные варианты асимметрии грудной клетки, чаще всего вдавления на реберной поверхности разной степени выраженности. Имелась тенденция к их большей частоте встречаемости у детей с МФ.

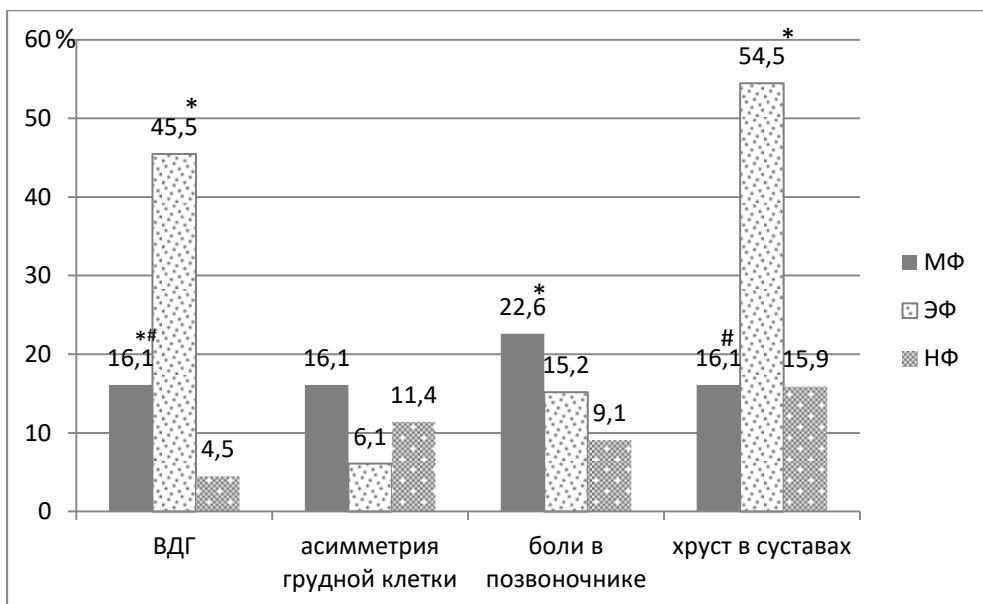


Рисунок 69 – Варианты патологии со стороны костной системы у детей с ХрПН и разными диспластическими фенотипами.

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ. ВДГ – воронкообразная деформация грудины

Осмотр детей и оценка анамнеза позволили установить, что у пациентов с ХрПН и ДСТ относительно часто встречается spina bifida, особенно в группе с ЭФ (6,5%, 21,2% и 9,0% соответственно при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Для этих же пациентов в большей степени характерны кисты различной локализации (9,7%, 30,3% и 13,6% соответственно при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ).

Локализация кист у пациентов с ЭФ была связана, в первую очередь, с кожей и костями. Кисты у детей с ЭФ в основном локализовались в лучезапястном суставе, копчике, коже рядом с сокском, т.п.; у детей с другими фенотипами – чаще в яичниках, мочевом пузыре и почках, в 1/4 случаев связаны с кожей. Кожные проявления ДСТ в виде стрий отмечались преимущественно у детей с ЭФ (6,5%, 30,3%, 4,5% соответственно при МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Гемангиомы зафиксированы у 2 детей с НФ (4,5%). У мальчиков с ЭФ в анамнезе чаще, чем у детей других групп встречался рубцовый фимоз.

Нарушения зрения имелись практически у всех детей с МФ, обычно в виде миопии (74,2%), кроме того отмечались гиперметропия, астигматизм, амблиопия, у детей с ЭФ – косоглазие. У пациентов с МФ чаще всего отмечалась миопия 1 ст (51,6%), но в каждом пятом случае (22,6%) диагностирован более тяжелый вариант. Интересно отметить, что миопия 2-3 ст в большинстве случаев регистрировалась не сразу, а в ходе наблюдения за пациентами в катамнезе, т.е. миопия у детей обычно прогрессировала, нередко довольно быстро в раннем школьном возрасте. Миопия 1 степени встречалась у одинаковой части пациентов с ЭФ и НФ

– у каждого четвертого ребенка (24,2% и 22,7% соответственно при ЭФ и НФ), 2 и 3 степени встречались несколько чаще у детей с ЭФ (15,2%), чем с НФ (4,5%). Пациенты с разными диспластическими фенотипами отличались друг от друга тем, что при МФ чаще по сравнению с другими группами отмечалась миопия как в целом, так и отдельно 1 ст и 2-3 ст.

По данным ДоЭхоКГ типичным феноменом у детей с ДСТ и ХрПН был ПМК (58,1%, 48,5%, 63,6% при МФ, ЭФ, НФ,  $p<0,05$  для пары ЭФ-НФ). И если в целом частота встречаемости ПМК принципиально не отличалась в разных группах, то ПМК 2-3 степени, нередко с регургитацией в несколько раз чаще регистрировался у детей с МФ (25,8%, 9,1%, 2,3% при МФ, ЭФ, НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ). ПМК 3 ст фиксировался в единичных случаях. У пациентов с ЭФ и НФ выявлен ПМК преимущественно 1 ст (81,2% и 96,5% случаев ПМК соответственно,  $p>0,05$ ). При МФ ПМК 2-3 ст составлял 44,9% случаев, что чаще, чем в группах с ЭФ (18,8%) и НФ (3,5%,  $p<0,05$ ).

Повышенная трабекулярность левого желудочка в большей степени характерна для детей с МФ и НФ (58,1%, 18,2%, 40,9% в группах с МФ, ЭФ, НФ,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). У пациентов с ЭФ чаще встречались ЭКХ (9,7%, 36,4%, 20,5% в группах с МФ, ЭФ, НФ,  $p<0,05$  для пары МФ-ЭФ, ЭФ-НФ).

Ультразвуковой феномен в виде перегиба желчного пузыря также характерен для пациентов с ЭФ: он выявлен у половины детей данной группы, каждого 4-го ребенка с МФ и несколько реже в группе с НФ (рисунок 70). Другие изменения желчного пузыря отмечались у небольшой части пациентов с ХрПН с тенденцией к большей частоте встречаемости его деформации у детей с МФ и слоистого строения стенки у детей с ЭФ.

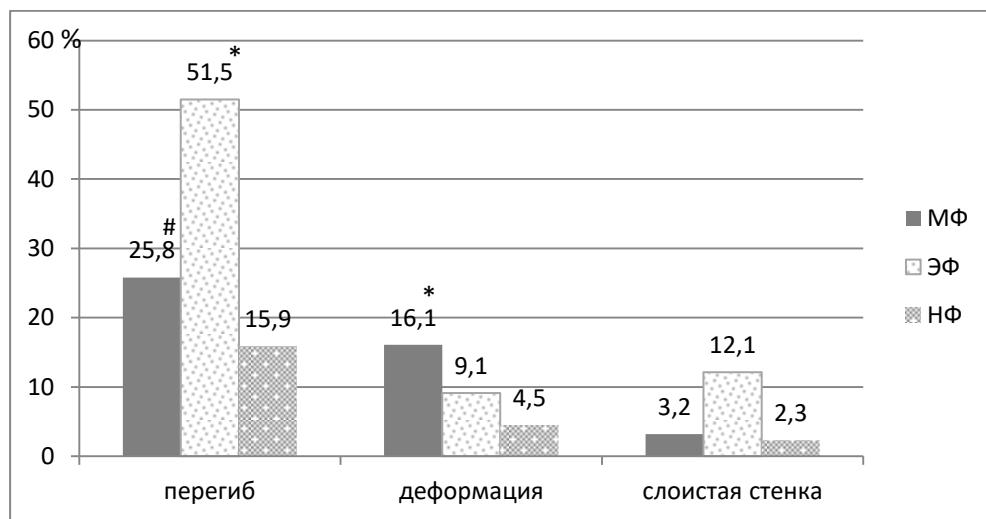


Рисунок 70 – Варианты изменений желчного пузыря у детей с ХрПН и разными диспластическими фенотипами по данным УЗИ.

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости, внутривенная урография, мицционная цистография) выявило у детей с ХрПН целую серию изменений со стороны МВС. Они были представлены как небольшими изменениями (ветвистые, экстравенально расположенные лоханки), так и более существенными (гипоплазия почки, структура мочевыделительных путей на разном уровне), влияющими на уродинамику. Пиелоэктазия чаще встречалась у пациентов с НФ (19,4%, 21,2% и 38,6% в группах с МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ), стеноз и структура 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% аналогично,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ).

Частота встречаемости ВАРМС у пациентов с разными фенотипами представлена в таблице 30. По нашим данным такие варианты как нефроптоз, гидронефроз, структура мочеточников в большей степени ассоциированы с МФ, врожденная гипоплазия почек, удвоение ЧЛС – с ЭФ. В целом отдельные варианты ВАРМС или их комбинация выявлены у абсолютного большинства пациентов с МФ (87,1%), двух третей детей с ЭФ (66,7%) и половины пациентов с НФ (52,3%) ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ).

Таблица 30 – Частота встречаемости врожденных аномалий МВС у пациентов с ХрПН и разными диспластическими фенотипами, %

Признак	МФ	ЭФ	НФ
Гипоплазия почки	9,7 <sup>#</sup>	24,2*	13,6
Подковообразная почка	0	2,9	2,3
Нефроптоз	45,2* <sup>#</sup>	15,2	18,2
Дистопия почки	0	6,1	0
Гидронефроз	32,3* <sup>#</sup>	0	4,5
Удвоение ЧЛС	9,7	15,2*	4,5
Киста почки, мочевого пузыря	3,2	3	2,3
Клапан задней уретры	0	0	2,3
Стеноз прилоханочного сегмента	6,5	6,1	2,3
Структура мочеточника	16,1* <sup>#</sup>	3	2,3
Мегауретер	0	0	4,5

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Причиной, способствующей хронизации воспалительного процесса в почках, у наших пациентов нередко был ПМР. По данным мицционной цистографии он выявлен чаще при ЭФ и НФ: 19,4%, 30,3% и 40,9% при МФ, ЭФ, НФ соответственно ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ).

Помимо большей частоты встречаемости для этих 2 фенотипов, особенно для НФ были характерны и более тяжелые степени ПМР. Так, ПМР 3-4 ст выявлен только у пациентов с НФ (11,1%) и не встречался у пациентов с другими фенотипами; ПМР 2-3 ст наблюдался в 90-94,4% случаев при ЭФ и НФ и лишь в 16,7% – при МФ ( $p<0,05$ ), в то время как ПМР 1-2 ст в большей степени был характерен для пациентов с МФ (83,3%), в других группах он был представлен в 30% (ЭФ) и 16,7% (НФ) случаев. У каждого пятого ребенка с ЭФ, НФ (20-22,2%) рефлюкс имел разную степень выраженности при двухсторонних проявлениях.

У детей с ХрПН и ДСТ часто выявлялось смещение почек, причем для пациентов с МФ был типичен нефроптоз, для детей с ЭФ в большей степени – повышенная подвижность и ротация почек (рисунок 71). В большинстве случаев фиксировались повышенная подвижность и нефроптоз правой почки. Эти явления расценивались как один и тот же процесс, который отличался коэффициентом смещения и стабильностью патологических изменений.

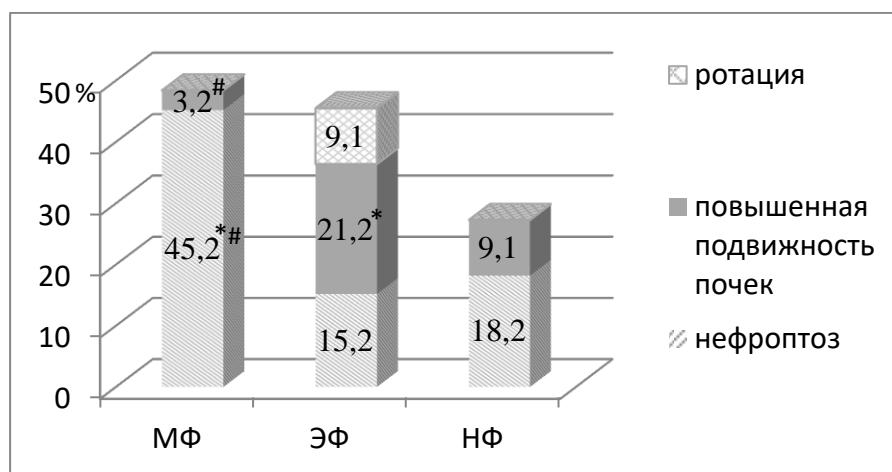


Рисунок 71 – Варианты изменения нормального расположения почек у детей с ХрПН и разными диспластическими фенотипами

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

При наличии выраженных нарушений уродинамики многим пациентам потребовалось оперативное лечение, а именно каждому пятому пациенту в группах с МФ и НФ и почти 40% детей с ЭФ (22,6%, 39,4% и 20,5% в группах с МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Однократного хирургического вмешательства для достижения требуемого результата было достаточно у большей части прооперированных пациентов с МФ (57,1%) и реже у детей с ЭФ (23,1%) и НФ (44,4%). Нередко операции приходилось повторять в разных вариантах у одного и того же ребенка, особенно у детей с ЭФ и НФ. Так, на 1 прооперированного пациента с МФ в среднем приходилось 1,33 вмешательства, с ЭФ и НФ – по 2,2 операции на МВС. Соответственно, у детей с ЭФ и патологией МВС необходимость в хирургическом лечении возрастает примерно в 2 раза и в 1,5-2 раза – вероятность повторных

операций по сравнению с пациентами с другими диспластическими фенотипами.

Виды операций также различались у пациентов разных групп. Индивидуальный анализ всех случаев показал, что у детей с МФ чаще всего проводились операции по устраниению структуры мочеточников с помощью стентов и пластика прилоханочных сегментов. Хирургическое вмешательство обычно приводило к устраниению имеющихся проблем и не требовало повторных операций. У пациентов с НФ 80% операций составляла эндопластика, которая в половине случаев выполнялась ребенку однократно, в другой половине требовала 2, 3 и даже 4 повторений для устранения ПМР. При ЭФ эндопластика проведена половине прооперированных детей. Её однократное применение чаще всего не устранило нарушения уродинамики, в дальнейшем выполнялись полостные антирефлюксные операции по Коэну, Грегуару. Кроме того пациентам с ЭФ выполнялись и другие хирургические вмешательства: уретеропластика, стентирование мочеточника, наложение временной пиелостомы, пр.

По результатам сцинтиграфии очаговые и диффузные изменения в паренхиме выявлены у большинства пациентов с ХрПН. Явные очаги нефросклероза определялись у каждого десятого ребенка во всех группах (9,7%, 9,1%, 13,6% соответственно у детей с МФ, ЭФ, НФ,  $p>0,05$ ) с тенденцией к большей частоте встречаемости и выраженности у пациентов с НФ. Периодически возникающие подъемы АД выявлены у 16,1% пациентов с МФ, 6,1% с ЭФ и 4,5% с НФ ( $p<0,05$  для пары МФ-НФ). Артериальная гипертензия была характерна, в первую очередь, для пациентов с нефросклерозом. Снижение тубулярных функций в виде снижения концентрационной способности по данным пробы Зимницкого в период ремиссии ХрПН отмечено у каждого десятого пациента с ДСТ (9,7%, 9,1% и 9,1% в группах с МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p>0,05$ ). Подъемы АД и нарушение функции почек были временным явлением и компенсировались на фоне терапии.

Таким образом, в результате анализа полученных данных установлено, что пациенты с разными диспластическими фенотипами имеют некоторые особенности течения ХрПН и общего статуса. У детей с МФ чаще встречаются ПМК 2 степени, АРТр в сердце, боли в позвоночнике, деформация желчного пузыря, нефроптоз и гидронефроз. По сравнению с пациентами с другими фенотипами ХрПН чаще дебютирует в латентной форме. Для детей с МФ в подавляющем большинстве случаев характерна обструктивная форма ХрПН, обусловленная наличием ВАРМС, ПМР играет меньшую роль. Основной причиной для оперативного вмешательства в группе с МФ является наличие структур мочевыводящих путей на разном уровне. У большинства при необходимости хирургического лечения достаточно однократного вмешательства.

Для детей с ХрПН и ЭФ характерны повышенная подвижность почек, иногда сопровождающаяся их ротацией, анатомические нарушения со стороны ЧЛС (удвоение,

экстравенальное расположение), ПМР, гипоплазия и гидрокаликоз почек. ХрПН в 2/3 случаев представлен обструктивной формой, в 1/3 дисметаболической. Вклад наличия ПМР и ВАРМС в возникновение обструктивной формы примерно одинаковый. Оперативное лечение потребовалось около 40% детей с ЭФ, причем в 80% случаев это было многократное вмешательство. При наличии ПМР эндопластика сменялась радикальными антирефлюксными операциями. Необходимость в оперативном лечении у детей с ЭФ и патологией МВС примерно в 2 раза выше, в повторных операциях – в 1,5-2 раза больше по сравнению с пациентами с другими диспластическими фенотипами. У детей с ЭФ чаще, чем у пациентов других групп, выявлялись разные варианты искривления позвоночника, в том числе 2 степени, ВДГ, хруст в суставах, перегиб желчного пузыря, ЭКХ, стрии на коже, кисты различной локализации, в том числе в костях и коже, рубцовый фимоз, *spina bifida*. У пациентов с ХрПН и ЭФ имеется выраженная склонность к развитию анемии, что говорит о необходимости регулярного контроля анализов крови.

У детей с НФ ХрПН в 2/3 случаев, как и при ЭФ, представлен обструктивной формой. Главной причиной хронизации воспалительного процесса в почках у них является ПМР, его выраженность больше по сравнению с другими фенотипами, достигая 3-4 степени. Самый чатый вариант оперативного вмешательства – эндопластика, которая в половине случаев требует многократного повторения. Дети с НФ склонны к развитию кистозного цистита при рецидивирующем процессе, у них чаще встречается энурез. Практически у половины пациентов с ХрПН и НФ выявляется сколиоз, ПМК, АРТр в левом желудочке. У большинства пациентов с НФ и ЭФ ХрПН дебютировал манифестно в раннем возрасте.

По нашим данным, пациенты с разными диспластическими фенотипами не отличаются по видам и частоте встречаемости возбудителей ХрПН. Оценка формирования очагов нефросклероза также не выявила существенных различий между группами, хотя отмечена тенденция к его большей выраженности у детей с НФ.

Проведенное исследование позволило установить, что ДСТ влияет на характер и течение ХрПН у детей. У пациентов с ДСТ выше шансы на более тяжелое течение воспалительного процесса. Это обусловлено, с одной стороны, имеющимися у них более выраженными и комбинированными структурными изменениями МВС, что приводит к значимым нарушениям уродинамики, частым рецидивам воспалительного процесса. С другой стороны, имеющиеся особенности строения и функции СТ способствуют тому, что у пациентов чаще возникают очаги нефросклероза, нарушение функции почек, возможно, с отдаленным итогом в виде хронической почечной недостаточности.

У ряда пациентов с ХрПН имеющиеся структурные особенности МВС относятся к ВАРМС, наиболее частые из них это врожденная гипоплазия почек, гидронефроз, нефроптоз.

По нашим данным, разные диспластические фенотипы ассоциированы с разными вариантами ВАРМС. Так, для пациентов с МФ в большей степени характерны структуры мочеточников, гидронефроз, нефроптоз; для детей с ЭФ – гипоплазия почек, удвоение ЧЛС, для НФ – ПМР. Представляет несомненный интерес продолжение исследования в данном направлении, т.к. проявления ДСТ и ВАРМС во многом взаимосвязаны.

Сравнительный анализ проявлений несостоятельности СТ у пациентов с разной соматической патологией выявил маркеры, которые в большей степени характерны для детей с заболеваниями ПТ или МВС, что должно определять настороженность врача при обследовании пациента с ДСТ и служить ориентирами в диагностическом поиске. Современный подход диктует необходимость обязательного учета наличия ДСТ, её степени выраженности, вида диспластического фенотипа как при консервативном ведении пациентов с ХрПН, так и при оперативном лечении обструктивных и структурных нарушений.

## ГЛАВА 7

### ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ДСТ

#### **7.1. Показатели обмена соединительной ткани у детей с ДСТ**

Об активности обмена СТ можно судить по содержанию в биологических жидкостях организма продуктов распада её структурных компонентов, а также ферментов, участвующих в обменных процессах СТ, например, ММП различных типов. В данном исследовании оценены уровни различных биохимических показателей крови и мочи, связанных с обменом СТ, и регулирующих его ферментов. В задачи исследования входила оценка указанных параметров в зависимости от степени выраженности несостоятельности СТ и диспластического фенотипа пациентов. Анализы крови и мочи, оценивающие обмен СТ, брались в период отсутствия у детей острых заболеваний и ремиссии по соматической патологии при ее наличии.

По нашим данным содержание натрия, калия, кальция, хлора, фосфора в плазме крови находилось в пределах нормы и не отличалось у детей с различной степенью выраженности ДСТ и разными диспластическими фенотипами. Также не было существенных различий между группами в таких показателях крови как общий билирубин и фракции, АсТ, АлТ, тимоловая проба, холестерин, общий белок, а-амилаза.

Учитывая большое количество симптомов ДСТ со стороны костной системы у наших пациентов, оценено состояние обмена веществ в костной ткани у обследованных детей. Обычно процессы её резорбции и ремоделирования идут параллельно. В данной работе определялись СТТ коллагена 1 типа в сыворотке крови, отражающий в большей степени резорбцию костной ткани, ЩФ, остеокальцин, свидетельствующие об активности остеобластов в костях.

У 180 детей определен уровень общей ЩФ и её костного изофермента. Референтные значения для общей ЩФ составляют 100-645 Ед/л, средние для групп с ДСТ и без ДСТ были 478,2 Ед/л и 460,7 Ед/л соответственно ( $p>0,05$ ). У 68,3% детей с ДСТ и 97,6% детей без ДСТ общая ЩФ была в норме, у остальных превышала верхнюю границу, т.е. при ДСТ в одной трети случаев общая ЩФ повышенна. Данный показатель была выше у детей с ДСТ 2 ст по сравнению с ДСТ 3 ст (523,7 Ед/л и 454,5 Ед/л соответственно,  $p<0,05$ ), что может быть связано как с патологией ПТ, так и с активными обменными процессами в костях.

Средние значения общей ЩФ в группах детей с разными фенотипами имели тенденцию к более высоким значениям у детей с МФ (568,9 Ед/л, 395,4 Ед/л и 547,6 Ед/л соответственно для детей с МФ, ЭФ и НФ,  $p<0,05$  для пары МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). На рисунке 72 представлены значения общей ЩФ у детей с разными диспластическими фенотипами. Из него следует, что при близких средних значения данного показателя в группах (МФ и НФ) для пациентов с МФ характерен больший разброс показателей, чаще встречались высокие значения общей ЩФ. У

пациентов с НФ разброс значений общей ЩФ был минимальным, в большинстве случаев встречались значения близкие к верхней границе нормы, включая референтный коридор или немного превышаю его. Дети с ЭФ занимали промежуточное положение по разбросу значений среди групп с разными фенотипами, относительно низкие значения общей ЩФ у них встречались чаще.

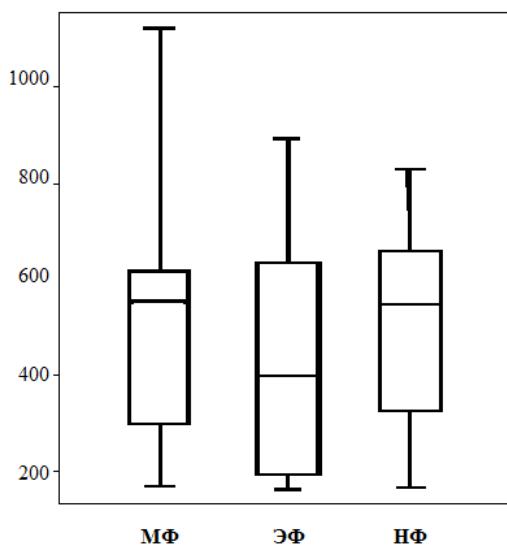


Рисунок 72 – Значения общей ЩФ у детей с разными диспластическими фенотипами, Ед/л

У всех детей без ДСТ костная ЩФ находилась в пределах от 6,15 мкг/л до 14,25 мкг/л (норма 2,7-14,3 мкг/л), что в среднем составило 11,12 мкг/л. У детей с ДСТ костная ЩФ была выше, колеблясь от 10,16 мкг/л до 29,18 мкг/л, в среднем 15,89 мкг/л ( $p<0,05$  при сравнении с группой без ДСТ). Уровень костной ЩФ превышал верхнюю границу нормы у 59% пациентов с ДСТ, что, по всей видимости, отражает активное деление остеобластов в костной ткани, в большей степени характерное для детей с ДСТ. По нашим данным уровень костной ЩФ не зависел от степени выраженности ДСТ, составляя 14,86 мкг/л при ДСТ 3 ст и 16,15 мкг/л при ДСТ 2 ст ( $p>0,05$ ).

Костный изофермент ЩФ был выше у детей с МФ (18,1 мкг/л), при этом у большинства из них общая ЩФ находилась в пределах нормы ( $p<0,05$  при сравнении с другими фенотипами). При ЭФ и НФ уровни костной ЩФ составили 14,75 мкг/л и 15,1 мкг/л соответственно ( $p>0,05$  для пары ЭФ-НФ). Корреляционный анализ установил прямую связь между уровнем костной фракции ЩФ и ростом пациентов ( $\rho=0,247$ ,  $p<0,05$ ). Активное деление остеобластов, приводящее в конечном итоге к формированию костной ткани, характерно для быстро растущих детей, и костная фракция ЩФ, по-видимому, является маркером, отражающим данный процесс, что может быть использовано в практической деятельности.

Кроме оценки в мкг/л в работе впервые рассчитывалось отношение костной и общей ЩФ, выраженное в процентах. Данное соотношение было выше у пациентов с ДСТ с

колебаниями от 9,8% до 16,4% в основной группе и от 8,1% до 13,9% в группе сравнения. Средние значения данного соотношения составили 12,8% с ДСТ и 10,5% для детей без ДСТ; 14,5% при МФ, 13,2% при ЭФ и 10,6% при НФ ( $p<0,05$  для пар ДСТ – без ДСТ, МФ – НФ, ЭФ–НФ). В 90% случаев у пациентов без ДСТ данное соотношение было меньше 12%, поэтому это значение было выбрано как пограничное между его высоким и средним уровнями. Интересно, что процент более 12 чаще всего наблюдался у пациентов с высокими или близкими к высоким (в мкг/л) значениями костного изофермента и относительно невысоким уровнем общей ЩФ. Клинически у этих детей имелись изменения со стороны костной системы: установлена прямая корреляционная взаимосвязь со сколиозом ( $\rho=0,215$ ,  $p<0,05$ ), изменением формы грудной клетки ( $\rho=0,309$ ,  $p<0,01$ ), долихостеномелией ( $\rho=0,196$ ,  $p<0,05$ ).

Если уровень костной ЩФ превышал норму, то в 80% случаев соотношение костной и общей ЩФ повышалось синхронно. У оставшихся 20% соотношение не превышало 12-типроцентный порог, т.к. имелись высокие цифры общей ЩФ. Следовательно, подсчет соотношения костной и общей ЩФ является важным, особенно в случаях погранично высокого уровня костного изофермента. Повышение данного коэффициента выше 12% говорит об активизации работы остеобластов. Расчет данного соотношения дополняет информацию об обменных процессах в организме и может быть рекомендован к практическому использованию.

Итак, более чем у половины пациентов с ДСТ повышена костная фракция ЩФ, печеночная фракция в большинстве случаев остается в пределах нормы. Уровень костного изофермента выше у детей с МФ и не зависит от степени выраженности ДСТ в целом. Показательным является подсчет соотношения костной и общей ЩФ, позволяющий точнее оценивать имеющиеся результаты анализов.

Среди обследованных нами пациентов остеокальцин крови определен у 48 человек. У всех детей без ДСТ значения данного показателя находились в узких пределах от 20,49 до 24,61 нг/мл (норма 6,5-42,3 нг/мл), что в среднем составило 22,71 нг/мл. У детей с ДСТ разброс значений остеокальцина был значительно шире, попадая в референтные пределы у 81% пациентов и превышая верхнюю границу у оставшихся 19%. Средний уровень остеокальцина у подростков с ДСТ был 28,19 нг/мл, составлял 35,28 нг/мл при ДСТ 3 ст и 23,36 нг/мл при ДСТ 2 ст ( $p<0,05$  для групп без ДСТ и с ДСТ 3 ст, с ДСТ 3 ст и 2 ст), что еще раз подтверждает, что для детей с выраженной ДСТ характерны активные процессы ремоделирования костной ткани, одновременно идут процессы её синтеза и деструкции.

У пациентов с разными диспластическими фенотипами уровень остеокальцина был выше при МФ, достигая в среднем 41,35 нг/мл, с колебаниями от 31,16 нг/мл до 46,85 нг/мл. При ЭФ уровень данного показателя составил 34,42 нг/мл, при НФ – 23,67 нг/мл ( $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). Остеокальцин превышал верхнюю границу нормы у половины детей с

МФ (55,6%), у 14,3% с ЭФ и 5,3% с НФ ( $p<0,05$  для пары МФ-ЭФ, МФ-НФ).

При индивидуальном анализе пациентов с уровнем остеокальцина выше 30 нг/мл установлено, что у 84,2% из них одновременно костная ЩФ находилась на высоких цифрах, достигая 29,18 мкг/л, и у 94,7% отношение костной к общей ЩФ составляло более 12%. Значит, повышение данных показателей в большинстве случаев происходит синхронно, отражая единые процессы в организме детей с ДСТ, а именно активность метаболизма костной ткани. Установлена прямая корреляционная связь между уровнями остаты и остеокальцина ( $\rho=0,245$ ,  $p<0,05$ ), а также между уровнем остеокальцина и высокими значениями соотношения остаты/общая ЩФ ( $\rho=0,203$ ,  $p<0,05$ ).

Прямыми маркером костной резорбции является СТТ коллагена 1 типа, его уровень оценен у 85 детей (68 чел. с ДСТ и 17 чел. без ДСТ), референтные значения приведены в таблице 4. По нашим данным уровень СТТ в целом имел четкую зависимость от возраста пациентов: в младшей возрастной группе 7-9 лет значения СТТ были выше, в 10-13 лет ниже, в 14-17 лет еще ниже. Такая закономерность является, по-видимому, отражением физиологических процессов у детей в период активного роста. Значит, оценку данного показателя нужно обязательно вести с учетом возраста пациентов, не используя для детей обобщенные нормативные значения. Степень снижения СТТ с возрастом была ниже у детей с ДСТ. Так, в группе без ДСТ у детей 17 лет данный показатель был в 2 раза ниже, чем у детей 7 лет, в группе с ДСТ – в 1,5 раза.

У пациентов с ДСТ значения СТТ были выше, чем у детей без ДСТ как в целом в группах, так и с учетом возраста в отдельных подгруппах (рисунок 73). Уровень СТТ у пациентов с ДСТ превышал таковой у детей без ДСТ в 1,5 раза для возраста 10-17 лет и только на 16-18% в 7-9 лет. Значит, в младшем возрасте обменные процессы в межуточном веществе СТ в большей степени схожи у детей с ДСТ и без ДСТ, а диагностическая значимость определения СТТ для выявления патологии обмена СТ возрастает в подростковом возрасте. При ДСТ 3 ст уровень СТТ составлял в среднем 396,8%, при ДСТ 2 ст – 368,3%, т.е. в обоих случаях доминировали повышенные показатели, но без достоверной разницы между этими группами.

При сравнении пациентов с различными диспластическими фенотипами оказалось, что повышенные значения СТТ в большей степени характерны для детей с ЭФ, составляя в среднем 434,6% с максимумом 758,9%. Значения СТТ для детей с МФ и НФ были ниже и примерно равны друг другу (379,3% и 361,6% при МФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ и ЭФ-НФ). Такие же закономерности (СТТ выше на 15-20%) сохранялись при сравнении подгрупп пациентов разного возраста.

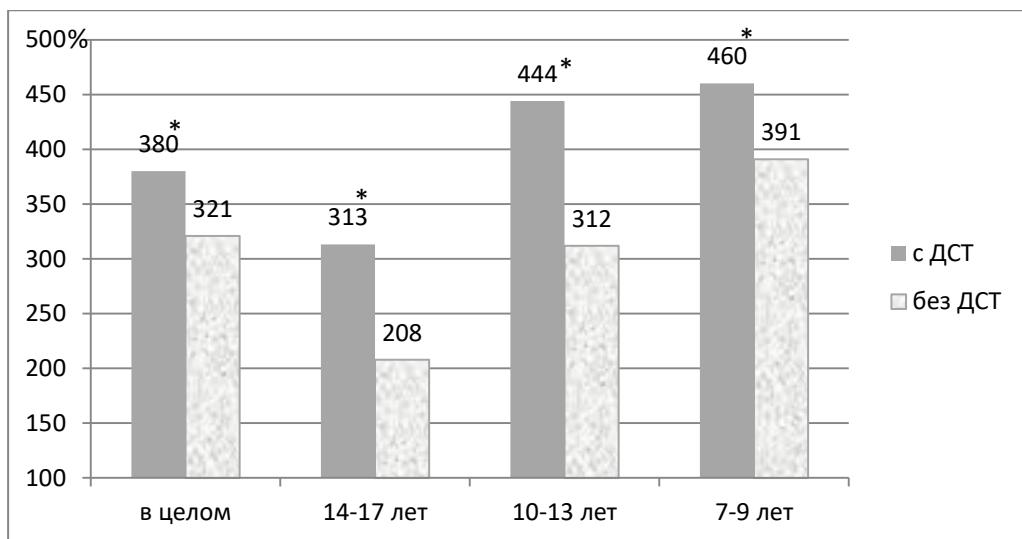


Рисунок 73 – Приведенные средние значения СТТ для детей разного возраста с ДСТ и без ДСТ

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ*

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем СТТ и степенью ГМС ( $\rho=0,428$ ,  $p<0,01$ ), что соответствует нашим клиническим данным, с одной стороны, о повышенной гибкости представителей младших возрастных групп, с другой стороны, выраженная ГМС типична для детей с ЭФ и с выраженным признаками несостоятельности СТ. Более низкие темпы снижения СТТ с возрастом при ДСТ также логично соотносятся с типичной для этих пациентов повышенной гибкостью. Высокие показатели СТТ отражают высокий уровень метаболизма основного белка межуточного вещества СТ коллагена. Этот процесс, видимо, типичен и для пациентов с ЭЯП ПТ, т.к. подтверждена прямая корреляционная связь высоких значений СТТ с наличием деструктивных изменений ПТ ( $\rho=0,327$ ,  $p<0,05$ )

На деградацию коллагена влияет активность ферментов – ММП. Содержание ММП-1 и ММП-9 в сыворотке крови оценено у 85 детей (70 чел. с ДСТ и 15 чел. без ДСТ). По нашим данным уровень ММП-1 был в 2,3 раза выше у детей с ДСТ, чем в группе сравнения: 23,493 пг/мл и 10,051 пг/мл соответственно ( $p<0,05$ ). Он был в 1,7 раза выше при ДСТ 3 ст, чем 2 ст (30,973 пг/мл и 18,493 пг/мл соответственно,  $p<0,05$ ), что также указывает на зависимость активности ММП-1 от степени выраженности ДСТ у детей. При анализе соотношения уровня ММП-1 и выраженности ГМС оказалось, что ММП-1 напрямую коррелирует с ГМС ( $\rho=0,514$ ,  $p<0,001$ ). При ГМС 3 ст ММП-1 была 35,108 пг/мл, при ГМС 2 ст – 20,314 пг/мл, при ГМС 1 ст – 11,81 пг/мл ( $p<0,05$  для пар ГМС 3 ст-2 ст, 3 ст-1 ст).

Анализ содержания ММП-1 при различных диспластических фенотипах показал, что её максимальные значения наблюдались при ЭФ, были ниже и равными при МФ и НФ. Они составляли 15,016 пг/мл, 37,059 пг/мл и 14,614 пг/мл соответственно при МФ, ЭФ и НФ ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Высокие значения ММП-1 при ЭФ и ГМС 3 ст вполне согласуются, т.к. именно выраженная ГМС является одной из основных характеристик детей с ЭФ.

Уровень ММП-9 в большинстве случаев находился в пределах референтного интервала 169-705 нг/мл, более высокие значения выявлены у детей с ДСТ. Они составляли в среднем 389,21 нг/мл для группы с ДСТ и 305,34 нг/мл без ДСТ ( $p<0,05$ ). При выраженной и умеренно выраженной ДСТ значения ММП-9 были равными: 375,69 нг/мл и 402,52 нг/мл при ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно ( $p>0,05$ ).

Уровень ММП-9 был выше примерно в 1,5 раза у детей с МФ по сравнению с другими фенотипами: 465,79 нг/мл, 318,55 нг/мл и 329,33 нг/мл при МФ, ЭФ и НФ соответственно ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ и МФ-НФ). За пределы референтных значений уровень ММП-9 выходил лишь у небольшого количества пациентов (3,5-6,8%). При индивидуальном анализе относительно высоких значений ММП-1 и ММП-9 оказалось, что в 81,2% случаев отмечалось изолированное повышение уровня одного из ферментов, значения другого фермента при этом были невысокими. В 18,8% случаев наблюдалось одновременное, но в то же время неравномерное увеличение обоих ферментов различной степени выраженности.

Интересно отметить, что по нашим данным имелась четкая тенденция к более высоким значения ММП-1 в старших возрастных группах и ММП-9 в младших возрастных группах. Следовательно, необходимо разработать возрастные нормативы для данных показателей по аналогии с СТТ.

Итак, активность ММП-1 и ММП-9 выше у пациентов с ДСТ. ММП-1 напрямую зависит от степени выраженности ДСТ у детей; более высокий её уровень наблюдается также при ГМС 3 степени. Среди диспластических фенотипов 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 может косвенно свидетельствовать о разных путях деградации коллагена при ДСТ и, в конечном итоге, о разных механизмах реализации повышенной гибкости пациентов. Конечно, требуются дальнейшие исследования в данном направлении для уточнения патогенеза несостоительности СТ у разных групп пациентов.

Для оценки состояния межуточного вещества СТ проведено определение сульфатированных ГАГ в разовой порции мочи 143 детям: 83 пациентам с ДСТ, 26 детям из группы сравнения без ДСТ и 34 практически здоровым ребятам различного возраста (группа контроля). Сравниваемые подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту и встречаемости соматической патологии (для 1 и 2 подгрупп).

Оказалось, что уровень ГАГ в моче существенно зависит от возраста обследуемого: чем младше ребенок, тем выше уровень ГАГ в моче. Тем не менее, при сравнении детей одинакового возраста уровень ГАГ был обычно выше при наличии ДСТ. Значения ГАГ мочи в группах сравнения и контрольной были близки (таблицы 31, 32).

Таблица 31 – Уровень ГАГ в моче детей разного возраста, мг/л

Группы	15-17 лет	11-14 лет	7-10 лет	3-6 лет
дети с ДСТ	22,634* <sup>#</sup>	23,422 <sup>#</sup>	29,134* <sup>#</sup>	37,498* <sup>#</sup>
дети без ДСТ	18,340	18,677	24,112	29,975
здоровые дети	17,810	19,793	23,520	31,558

*Примечание:* \* – p<0,05 при сравнении пациентов с ДСТ и здоровых детей, <sup>#</sup> – p<0,05 при сравнении пациентов с ДСТ и без ДСТ одной возрастной группы

Таблица 32 – Уровень ГАГ в моче детей разного возраста, мг/ммоль креатинина

Группы	15-17 лет	11-14 лет	7-10 лет	3-6 лет
дети с ДСТ	1,267* <sup>#</sup>	2,070	3,109* <sup>#</sup>	3,507*
дети без ДСТ	0,746	1,739	2,425	3,148
здоровые дети	0,804	1,768	2,114	3,030

*Примечание:* \* – p<0,05 при сравнении пациентов с ДСТ и здоровых детей, <sup>#</sup> – p<0,05 при сравнении пациентов с ДСТ и без ДСТ одной возрастной группы

В целом выделение ГАГ у детей с ДСТ было выше, чем в группе сравнения, составляя 2,554 мг/ммоль и 1,803 мг/ммоль соответственно у детей с ДСТ и без ДСТ (p<0,05). Уровень ГАГ был в 3,8-4,2 раза выше у детей 3-6 лет по сравнению с возрастом 15-17 лет в группах без ДСТ и только в 3 раза – в группе с ДСТ, что отражает вышеуказанное положение. Такой четкой закономерности не наблюдалось при подсчете ГАГ в мг/л, что говорит о более точном определении ГАГ при пересчете в мг/ммоль креатинина.

На уровень ГАГ влияла степень выраженности ДСТ: у пациентов с ДСТ 3 ст ГАГ были в среднем 27,225 мг/л и 3,105 мг/ммоль, с ДСТ 2 ст – 23,936 мг/л и 1,972 мг/ммоль (p<0,05 для групп с ДСТ 3 ст и 2 ст). Повышенное выделение ГАГ с мочой косвенно отражает усиленный катаболизм межклеточного вещества у пациентов с ДСТ, что соответствует данным литературы.

Нас интересовали отличия по ГАГ у детей с разными диспластическими фенотипами. Оказалось, что уровень ГАГ в моче, выраженный в мг/л, был одинаковым у всех групп с тенденцией к более высоким значениям у пациентов с МФ (таблица 33). При пересчете на креатинин, что принято считать более точной методикой, наиболее высокие значения ГАГ выявлены у пациентов с НФ. Такие биохимические особенности, видимо, отражают более активные обменные процессы в белковом компоненте аморфного межуточного вещества у детей с данным фенотипом.

Таблица 33 – Уровень ГАГ в моче пациентов с разными диспластическими фенотипами

Показатель	МФ	ЭФ	НФ
ГАГ, мг/л	26,466	24,759	24,918
ГАГ, мг/ммоль	1,981 <sup>#</sup>	1,494*	2,351

*Примечание:* \* – p<0,05 при сравнении пациентов с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # – p<0,05 при сравнении пациентов с МФ и ЭФ

Итак, уровень ГАГ в моче выше у детей с ДСТ, особенно с ДСТ 3 ст. Чем младше ребенок, тем большее количество ГАГ выделяется у него с мочой. С возрастом их количество в моче уменьшается при ДСТ в меньшем темпе. Среди диспластических фенотипов экскреция ГАГ выше у пациентов с НФ.

Таким образом, у детей с ДСТ обнаружены изменения в ряде показателей обмена СТ по сравнению с детьми без ДСТ. Для пациентов с ДСТ характерны повышение костной фракции ЩФ (59% случаев), СТТ коллагена 1 типа, ММП-1 крови (в 2,3 раза), ГАГ мочи. При ДСТ 3 ст по сравнению с 2 ст отмечается увеличение остеокальцина крови и ГАГ мочи в 1,5 раза; зафиксировано увеличение ММП-1 в 3 раза по сравнению с детьми без ДСТ. Все это свидетельствует об активном метаболизме в костной ткани, причем одновременно усилены процессы как костной резорбции, так и синтеза, в целом интенсифицирован обмен веществ в СТ. Выявлена прямая корреляционная связь между биохимическими показателями обмена костной ткани и фенотипическими проявлениями ДСТ со стороны костно-суставной системы. Предложенный новый показатель оценки изоферментов ЩФ позволяет более точно выявлять имеющиеся биохимические нарушения.

Для пациентов с МФ характерно повышение в крови костной фракции ЩФ, остеокальцина, в 1,5 раза – ММП-9. У детей с ЭФ при сравнении с другими фенотипами отмечаются более высокие значения СТТ (на 15-20%), ММП-1 (в 2 раза), что косвенно свидетельствует о повышенной деградации коллагена. Выявлена прямая корреляционная связь высоких уровней данных показателей с ГМС. У пациентов с НФ отмечена высокая экскреция s-ГАГ с мочой, что, видимо, отражает имеющиеся у них обменные нарушения, в большей степени связанные с состоянием протеогликанов и аморфного межзубочного вещества СТ. В то же время у пациентов с МФ и ЭФ на первый план выходят биохимические особенности, связанные с патологией белков СТ, а именно более высокие значения СТТ, ММП-1 при ЭФ, остеокальцина, ММП-9 при МФ.

Обменные процессы в СТ зависят от возраста, для младших возрастных групп характерны высокие уровни СТТ крови и ГАГ мочи. Видимо, параллельное повышение значений данных показателей у младших детей отражает активные обменные процессы в

межуточном веществе СТ, затрагивающие как его белковую часть (коллаген), так и протеогликаны аморфного вещества. Возраст влияет и на содержание ММП крови, поэтому оценка указанных показателей должна проводиться обязательно с учетом возрастных норм, разработка которых является прерогативой будущих исследований.

Процессы резорбции и формирования костной ткани, как и других тканей организма, в норме должны находиться в сбалансированном состоянии. У детей с ДСТ наблюдается дисбаланс многих показателей с изменениями разной направленности и степени выраженности, что, по всей видимости, отражает неоднородность группы детей с ДСТ. Исследования в данном направлении должны быть продолжены.

## **7.2. Содержание магния у детей с ДСТ**

Магний является внутриклеточным элементом и входит в состав многих ферментов, участвующих в обмене СТ. Существуют различные методики оценки содержания магния в организме: в плазме и сыворотке крови, слюне, эритроцитах, волосах и др. [105, 110, 130]. В данной работе использовано три из них: оценка содержания магния в эритроцитах (119 чел., в т.ч. 90 с ДСТ, 29 без ДСТ), в плазме крови (38 чел., в т.ч. 29 с ДСТ, 9 без ДСТ) и слюне (35 чел., в т.ч. 25 с ДСТ, 10 без ДСТ).

По нашим данным уровень магния в плазме крови (норма 0,85-1,2 ммоль/л) менялся в зависимости от степени выраженности ДСТ, демонстрируя более низкие значения при ДСТ 3 ст. Так у детей без ДСТ он составлял в среднем 1,14 ммоль/л, колебаясь от 0,82 до 1,18 единиц; у детей с ДСТ 2 ст – 0,85 ммоль/л с колебаниями от 0,72 до 1,07; у пациентов с ДСТ 3 ст – 0,68 ммоль/л с разбросом от 0,63 до 0,94 единиц ( $p<0,05$  для пары ДСТ 3 ст – без ДСТ). При ДСТ в целом уровень магния в плазме составил 0,79 ммоль/л ( $p<0,05$  для пары ДСТ – без ДСТ). Следует отметить, что уровень магния менее нормы зарегистрирован у 11,1% пациентов без ДСТ, 41,2% при ДСТ 2 ст и 58,3% при ДСТ 3 ст ( $p<0,05$  для пары ДСТ 3 ст – без ДСТ), т.е. гипомагниемия является весьма распространенным состоянием среди детей с ДСТ.

При сравнении уровня магния в плазме крови у детей с разными диспластическими фенотипами различий не наблюдалось, имелась тенденция к более низким значениям магния у детей с ЭФ. Уровень магния в плазме у детей с МФ составил 0,74 ммоль/л, при ЭФ – 0,71 ммоль/л, при НФ – 0,83 ммоль/л ( $p>0,05$ ). Считается, что уровень магний в плазме крови является стабильным и меняется только в случае выраженного дефицита данного элемента в организме.

Определение уровня магния в слюне показало, что в данной биологической жидкости уровень магния является очень низким (рисунок 75). При соблюдении всех рекомендованных по методике правил сбора слюны (глава 2) у 91,4% обследованных пациентов получены

значения магния менее нормы 0,4-0,9 ммоль/л. Возможно, данная методика является сложной для исполнения в детском возрасте; возможно, требуются дальнейшие исследования для уточнения нормативов содержания магния в слюне у детей.

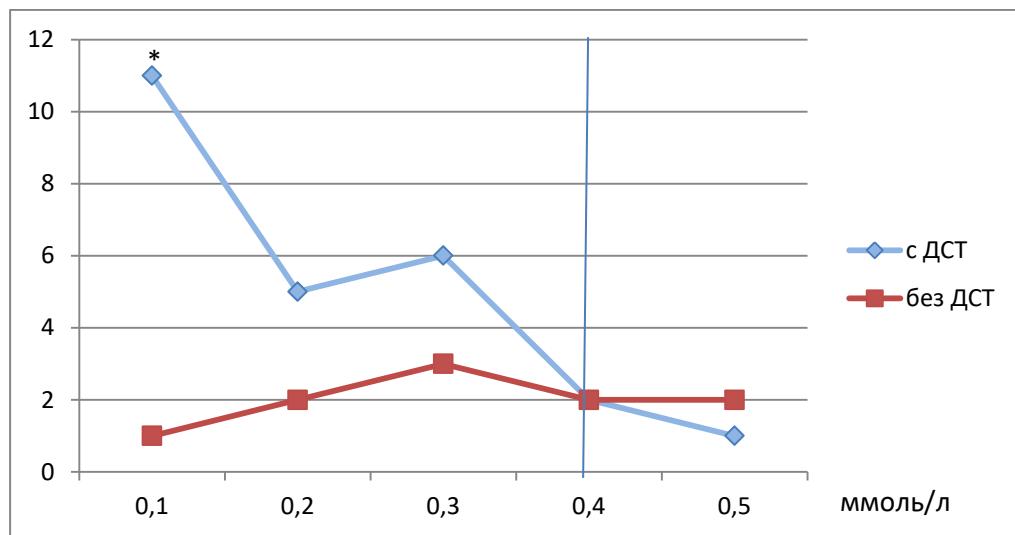


Рисунок 75 – Количество пациентов с разным уровнем магния слюны в группах с ДСТ и без ДСТ, п. Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ. Вертикальной линией показана нижняя граница нормы

Тем не менее при сравнении уровней магния в слюне у детей с ДСТ и без ДСТ он оказался ниже в основной группе, составляя в среднем 0,143 ммоль/л у детей с ДСТ и 0,27 ммоль/л у детей без ДСТ ( $p<0,05$ ). При ДСТ 3 ст магний слюны имел тенденцию к более низким значениям, чем при ДСТ 2 ст (0,105 и 0,147 ммоль/л соответственно,  $p>0,05$ ). У пациентов с различными фенотипами значения магния слюны не различались. При низких значениях магния в плазме крови отмечались аналогичные низкие значения магния в слюне, т.е. результаты этих 2 способов определения магния были сопоставимы.

Более масштабное исследование проведено по определению магния эритроцитов, являющегося внутриклеточным элементом. При использовании данной методики уровень общего магния эритроцитов чаще всего находился в пределах от 6 до 8 ммоль/л, но у части пациентов встречались результаты от 2,3 до 14,2 ммоль/л. Общий магний эритроцитов был ниже у пациентов с ДСТ и особенно с выраженной ДСТ (рисунок 76).

Распределение детей с ДСТ и без ДСТ по уровню общего магния эритроцитов представлено на рисунке 77. Из него следует, что низкие значения магния (менее 6 ммоль/л) встречались почти у половины детей с ДСТ 3 ст и только у каждого восьмого без ДСТ ( $p<0,05$ ). Наоборот, магний выше 8 ммоль/л зарегистрирован почти у 40% детей без ДСТ и лишь у небольшой части пациентов с выраженной ДСТ ( $p<0,05$ ). Значения магния выше 8 ммоль/л чаще встречались у детей без ДСТ, ниже 6 ммоль/л – у детей с ДСТ.

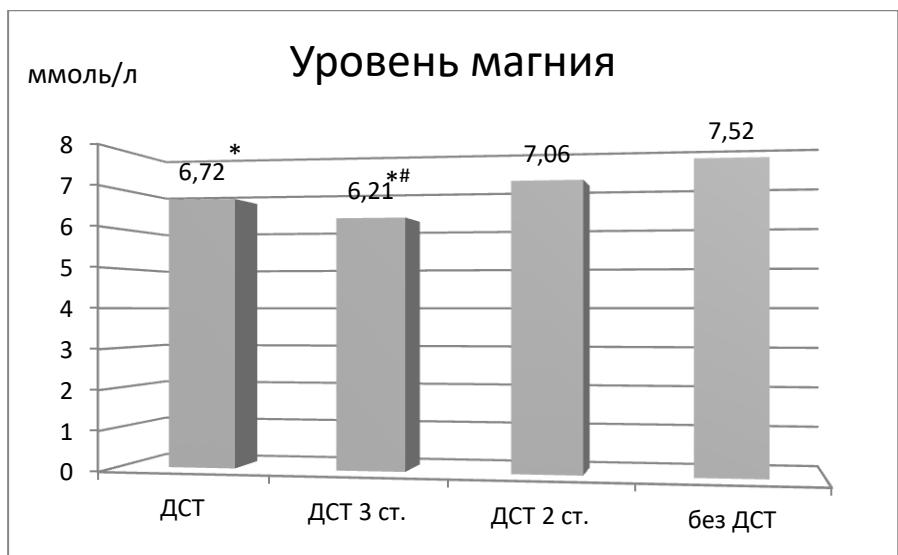


Рисунок 76 – Уровень общего магния эритроцитов у детей с разной степенью выраженности ДСТ  
Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

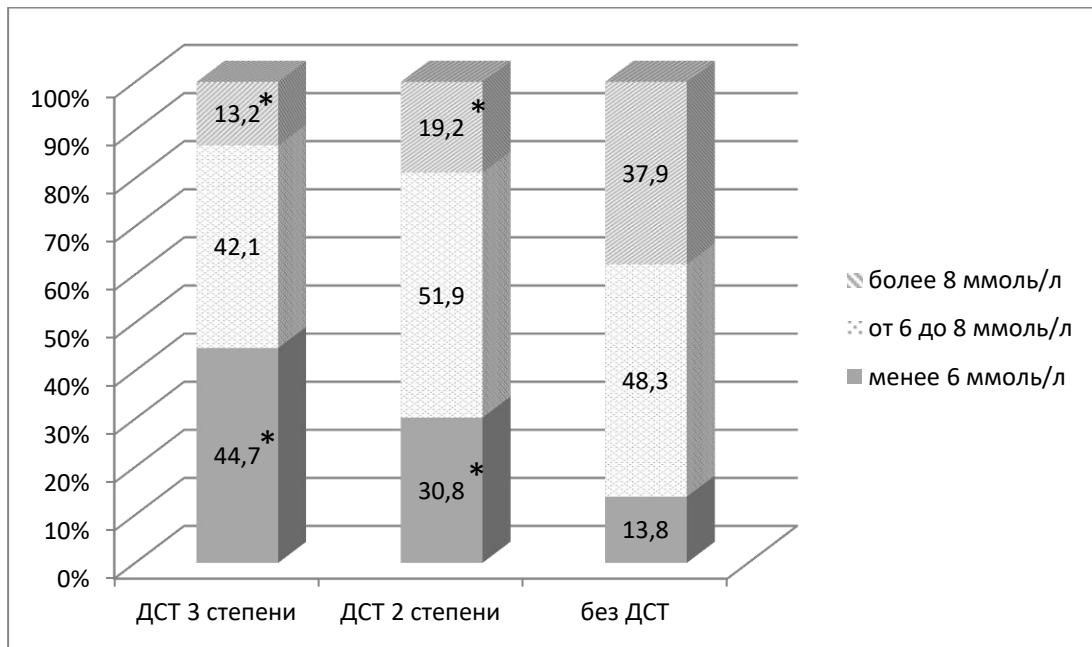


Рисунок 77 – Представленность уровней общего магния эритроцитов у детей с разной степенью выраженности ДСТ

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ

Очень низкое содержание общего магния эритроцитов менее 5 ммоль/л отмечалось только у детей с ДСТ: у 21,1% с ДСТ 3 ст и у 9,6% при ДСТ 2 ст. Уровень магния у этих детей составлял в основном 3,6-4,6 ммоль/л. Высокие значения уровня магния в эритроцитах более 10 ммоль/л выявлены у 1 пациента с ДСТ 3 ст (2,6%), 5 детей с ДСТ 2 ст (9,6%) и 5 детей без ДСТ (17,2%) ( $p<0,05$  для пары ДСТ 3 ст – без ДСТ). Это были значения в пределах 10,2-14,2 ммоль/л.

Корреляционный анализ выявил прямую связь между гипомагниемией и высоким

уровнем СТТ ( $p=0,241$ ,  $p<0,05$ ), что может свидетельствовать о повышенных процессах деградации коллагена, которым способствует дефицит магния. Данная связь установлена при учете общего магния эритроцитов, при определении магния другими методами (магний плазмы, слюны) корреляция не подтвердилась.

Из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что в целом уровень общего магния эритроцитов имеет четкую тенденцию к более низким значениям при выраженной ДСТ. Однако наличие ДСТ не сопровождается дефицитом магния в организме детей в 100% случаев.

При сравнении уровня общего магния эритроцитов детей с разными фенотипами оказалось, что его более низкие значения отмечались у пациентов с МФ и ЭФ. Так средние значения магния у детей с МФ были 6,15 ммоль/л, с ЭФ – 6,27 ммоль/л, с НФ – 6,86 ммоль/л ( $p<0,05$  для пары МФ-НФ, ЭФ-НФ). Распределение детей по уровню магния при различных диспластических фенотипах представлено на рисунке 78. Из него следует, что низкие значения магния (менее 6 ммоль/л) встречались у половины детей с МФ, трети пациентов с ЭФ и реже при НФ – только у каждого пятого человека ( $p<0,05$  для пары МФ-НФ). Наоборот, уровень магния выше 8 ммоль/л был достаточно редким явлением при МФ и ЭФ, большинство таких детей встречались среди пациентов с НФ. Очень низкое содержание магния менее 5 ммоль/л выявлено у 26,3% детей с МФ, у 12,5% с ЭФ и у 5,1% с НФ. Магний более 10 ммоль/л отмечался в единичных случаях при ЭФ и НФ: 1 чел. (3,1%) с ЭФ и 3 чел. (7,7%) с НФ.

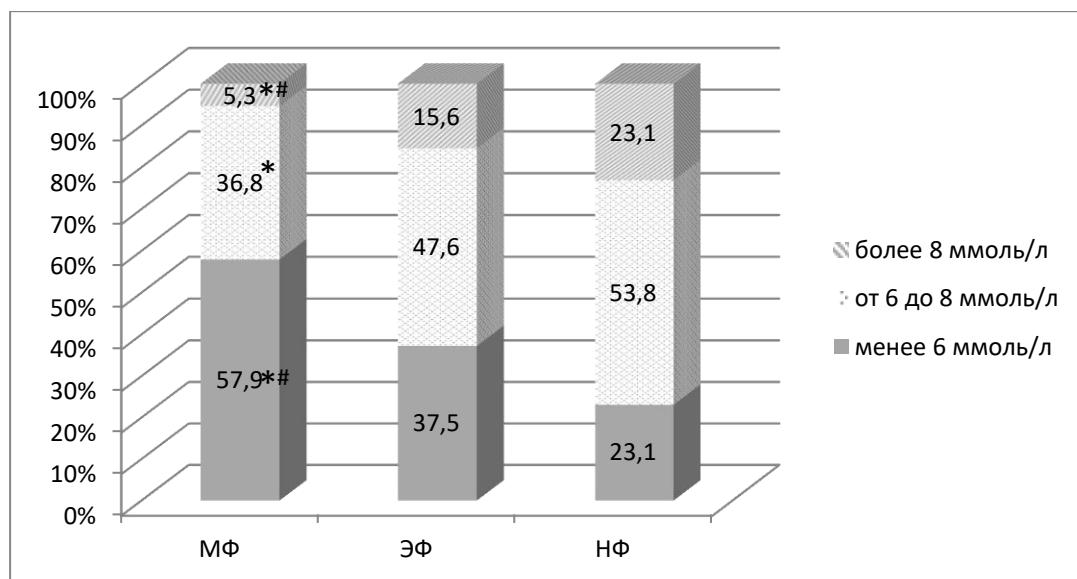


Рисунок 78 – Представленность уровней общего магния эритроцитов у детей с разными диспластическими фенотипами.

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

В литературе встречаются рекомендации расчета магния в одном эритроците. Для этого общий магний эритроцитов делится на количество клеток красного ростка, определенных

одновременно. Нормой для данного показателя считается уровень 1,65-2,65 ммоль/л [71], хотя некоторые авторы говорят о нормальном уровне магния в эритроците при значениях более 1,2 ммоль/л [17]. По нашим данным уровень магния в эритроцитах был ниже 1,65 ммоль/л у двух третей обследованных пациентов (67,2%), ниже 1,2 ммоль/л – почти у половины (47,1%). Эти данные свидетельствуют о широкой распространенности гипомагниемии в популяции детей и, возможно, о необходимости уточнения нормативов.

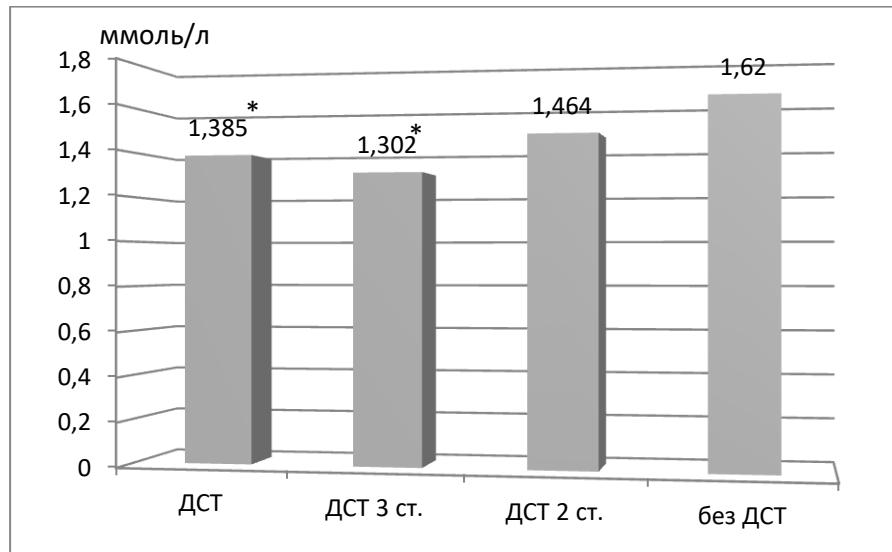


Рисунок 79 – Уровни магния в эритроцитах у детей с разной степенью выраженности ДСТ

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с разными вариантами ДСТ и без ДСТ*

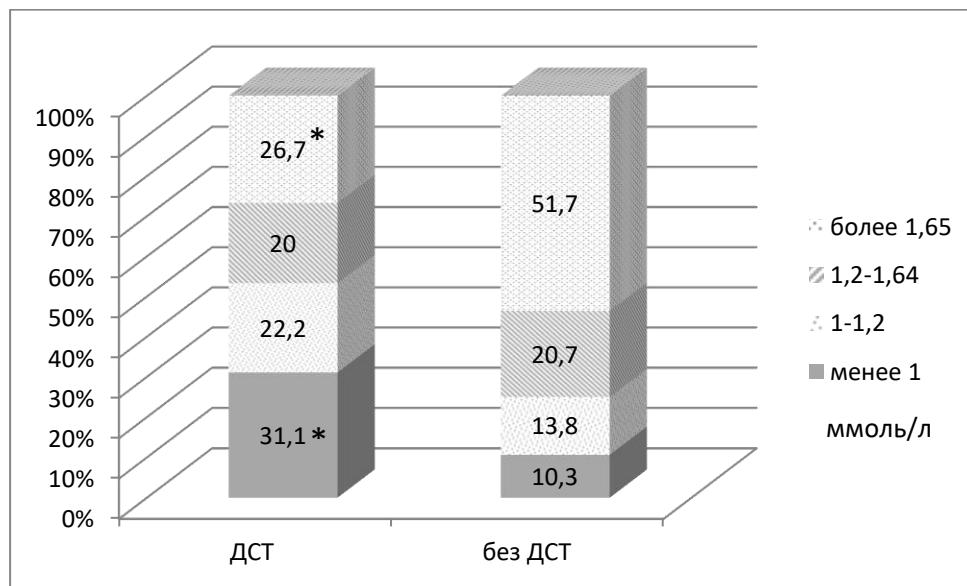


Рисунок 80 – Представленность уровней магния в эритроцитах у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ*

Магний в эритроцитах был ниже у детей с ДСТ и особенно детей с выраженной ДСТ (рисунки 79, 80). Так, значения магния в эритроцитах более 1,65 ммоль/л, т.е. в норме, встречались у половины детей без ДСТ и только четверти детей с ДСТ. Наоборот, низкие значения магния менее 1,2 ммоль/л характерны для половины детей с ДСТ (53,3%) и лишь

четверти детей без ДСТ (24,1%,  $p<0,05$ ); очень низкие значения магния менее 1 ммоль/л характерны для трети детей с ДСТ и лишь небольшой части детей без ДСТ.

У детей с ЭФ содержание магния в эритроцитах было меньше (1,36 ммоль/л, 1,32 ммоль/л и 1,47 ммоль/л у пациентов с МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пары ЭФ-НФ). Установлена прямая слабая корреляционная связь между уровнем магния в эритроцитах и частотой анемии у пациентов с ДСТ ( $p=0,185$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, гипомагниемия широко распространена среди детей и в большей степени характерна для пациентов с ДСТ 3 ст. Низкие значения магния в крови встречаются у большинства, но не у 100% детей с несостоительностью СТ, поэтому нормальный уровень магния не должен служить основанием для отказа от установления диагноза ДСТ, при постановке которого важна совокупность внешних и висцеральных маркеров.

Среди разных методов определения магния наиболее информативна оценка магния в плазме крови и эритроцитах. По результатам исследования для общего магния эритроцитов выделен интервал с наиболее часто встречающимися значениями у детей – 6-8 ммоль/л, эти значения приняты за средний уровень. Продемонстрировано значение расчета магния в 1 эритроците, что является важным способом оценки количества данного элемента в организме человека.

При сравнении пациентов с разными фенотипами по нашим данным магний плазмы не отличался, а наиболее низкие значения магния эритроцитов зафиксированы у детей с МФ (общего) и ЭФ (в одном эритроците). Логично предположить, что таким детям показаны повторные и пролонгированные курсы приема препаратов магния.

### **7.3. Особенности аминокислотного спектра у детей с ДСТ**

В ходе работы проведено исследование ряда свободных аминокислот в биологических жидкостях. Содержание 14 аминокислот в крови определялось с помощью жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии у 77 детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно. Все пациенты имели диагноз ХГД. 59 человек из них относились к группе детей с ДСТ, 18 не имели ДСТ. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Исследование проводилось в период ремиссии по соматической патологии и отсутствия острых заболеваний. Для оценки оксипролина в крови и 2 аминокислот (оксипролин и гидроксипролин) в суточной моче использовались биохимические методики.

Основной белок СТ коллаген включает в себя в большом количестве аминокислоты Гли (27%), Про и Гокси (по 15%), Ала, Арг, Глу (по 9-11%), далее по убывающей Асп, Лей/Изол (по 6%), Вал, Фен (по 3%), Тир, Мет, гистидин (по 1% и менее) и некоторые другие. Оценка большинства из этих аминокислот была включена в данное исследование (таблица 5).

По нашим данным содержание аминокислот в крови детей было разным: от 10 мкмоль/л (Мет) до 250-300 мкмоль/л (Ала, Вал, Гли, Глу, Про) (рисунок 81). В целом у обследованных детей абсолютное большинство аминокислот находилось в пределах референтных значений.

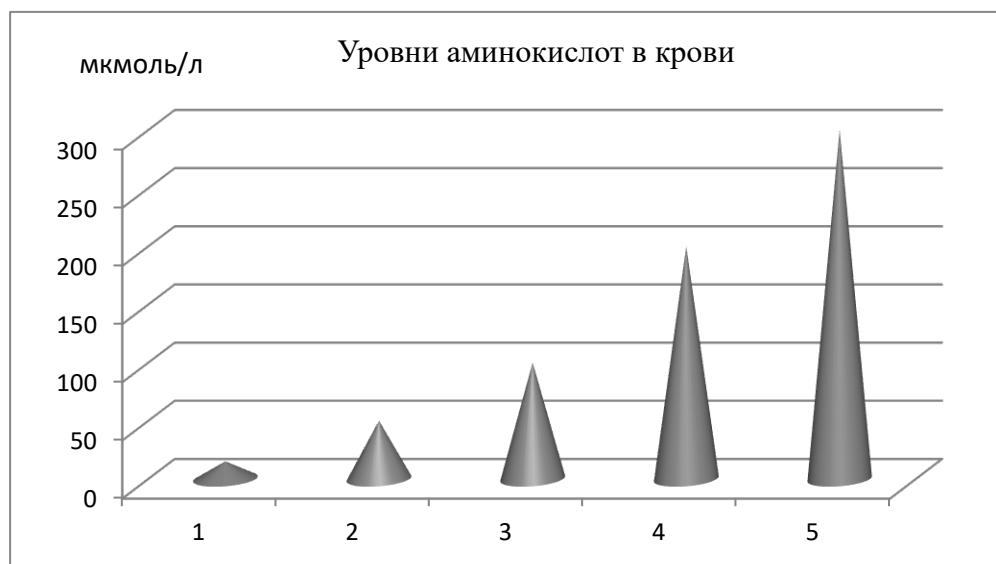


Рисунок 81 – Содержание свободных аминокислот в крови обследованных детей

*Примечание:* 1 – Мет, 2 – Арг, Цит, Окси, 3 – Асп, Орн, Фен, Тир, 4 – Лей, Илей, 5 – Ала, Вал, Гли, Глу, Про

У пациентов с ДСТ уровень пролина был выше нормы в 1/3 случаев (35,6%), еще примерно у половины (45,8%) – относительно высоким, находясь в интервале 75-100% от верхней границы нормы (норма 108-228 мкмоль/л). У всех детей без ДСТ уровень пролина не выходил за пределы референтных значений, в интервале 75-100% по отношению к верхней границе нормы он зафиксирован у 11,1%. Абсолютные значения пролина для разных групп детей имели следующие значения: группа с ДСТ – 222,4 мкмоль/л, без ДСТ – 152,5 мкмоль/л, ДСТ 3 ст – 276,2 мкмоль/л, ДСТ 2 ст – 205,7 мкмоль/л, МФ – 235,1 мкмоль/л, ЭФ – 294,3 мкмоль/л, НФ – 196,3 мкмоль/л. Достоверными ( $p<0,05$ ) различия были для пар с ДСТ и без ДСТ, ДСТ 3 ст и 2 ст, МФ-ЭФ, ЭФ-НФ, т.е. пролин в крови выше у детей с несостоительностью СТ, особенно с её выраженным проявлением. Среди различных диспластических фенотипов пролин выше у детей с ЭФ. Высокие значения пролина в крови, одной из основных аминокислот коллагена, возможно, отражают повышенную активность процессов его деградации.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем пролина и СТТ (коэффициент корреляции  $\rho=0,327$ ,  $p<0,01$ ), уровнем пролина и ГМС ( $\rho=0,361$ ,  $p<0,01$ ). Наличие корреляции между уровнем пролина и ростом детей не подтвердилось.

На рисунках 82, 83 представлено соотношение уровней аминокислот у детей разных групп. Достоверные отличия обозначены разницей более 2 интервалов, отсутствие таковых –

совпадением уровней или разницей в 1 интервал. Разница в 2 интервала отражает имеющиеся выраженные тенденции в количестве аминокислот.

Содержание большинства аминокислот не отличалось у разных пациентов. Так, в группах с ДСТ и без ДСТ уровни 6 аминокислот (Гли, Глу, Изол, Мет, Фен, Цит) совпадали полностью. Про и Асп были выше у детей с ДСТ ( $p<0,05$ ), Арг имел тенденцию к более высоким значениям по сравнению с детьми без ДСТ, Тир – к более низким.

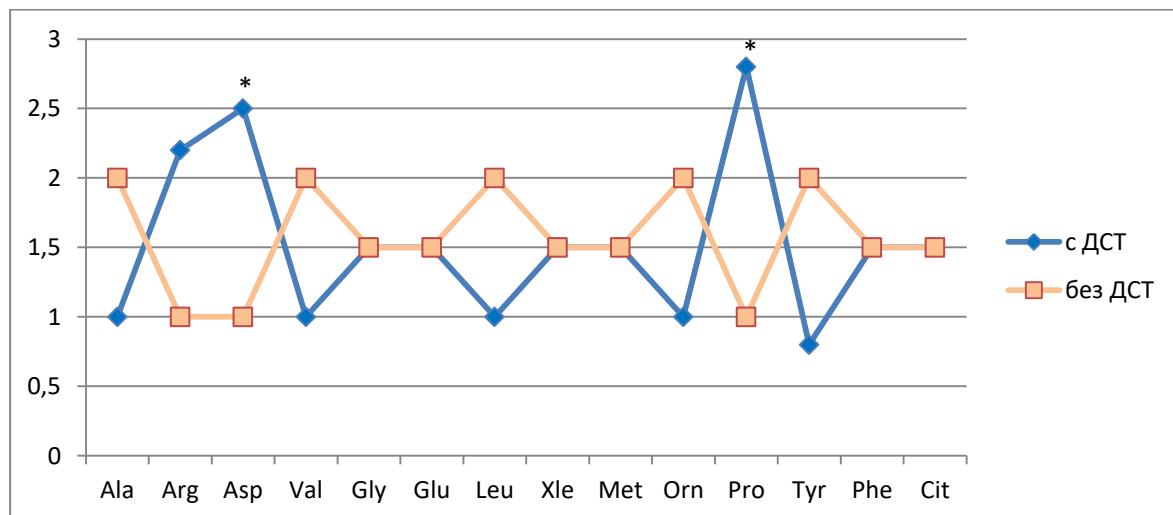


Рисунок 82 – Относительное содержание аминокислот в крови детей с ДСТ и без ДСТ

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

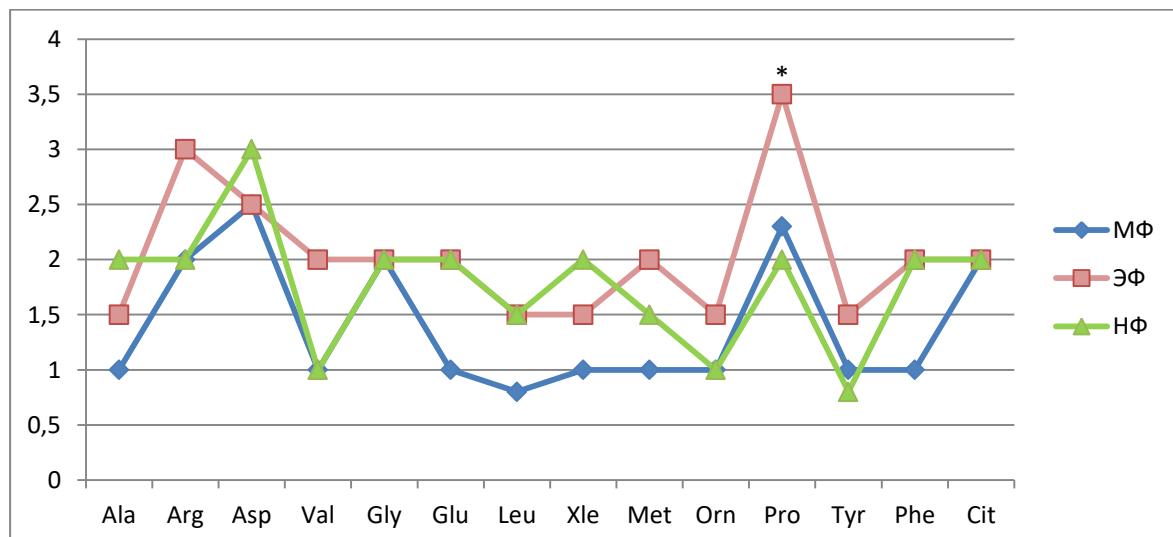


Рисунок 83 – Относительное содержание аминокислот в крови детей с разными диспластическими фенотипами

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ, ЭФ и НФ

При ДСТ 3 ст в отличие от группы без ДСТ помимо высокого уровня Про и Асп зафиксированы высокие значения Арг ( $p<0,05$ ), а также сниженный уровень лейцина ( $p<0,05$ ) и тенденция к низким значениям еще 7 аминокислот (Ала, Вал, Изол, Мет, Орн, Тир и Фен). При сопоставлении данных пациентов с 3 ст и 2 ст ДСТ оказалось, что 9 из 14 аминокислот в обеих

группах имели одинаковый уровень, в группе с ДСТ 3 ст был выше пролин ( $p<0,05$ ), 4 аминокислоты (Мет, Орн, Лей, Илей) имели тенденцию к более низким значениям.

На рисунке 83 схематично представлено содержание аминокислот в крови детей с разными диспластическими фенотипами. По сравнению с детьми без ДСТ у пациентов с МФ был выше уровень Асп и Про, имелась тенденция к более высоким значениям Арг и более низким – для 4 аминокислот (Ала, Лей, Орн, Тир). У пациентов с ЭФ 11 аминокислот имели примерно такие же значения как в группе без ДСТ, различия заключались в повышении Арг, Асп и Про. При НФ на более высоком уровне находились значения Асп, имелась тенденция к относительно высоким значениям Арг и Про, более низким – Вал, Орн, Тир. Итак, при разных диспластических фенотипах по сравнению с детьми без ДСТ повышены уровни 3 аминокислот (Арг, Асп и особенно Про при ЭФ), имеется тенденция к снижению 4-5 других аминокислот (Ала, Вал, Лей, Орн, Тир). У большинства детей с ЭФ повышенено содержание Про, у части – Арг, Асп, что, возможно, отражает повышенные процессы распада коллагена, основного белка межуточного вещества СТ.

Сравнение представителей различных фенотипов друг с другом показало, что содержание большинства аминокислот было одинаковым: для пары МФ-ЭФ полностью совпадали уровни 8 веществ, для пары МФ-НФ – 10, для пары ЭФ-НФ – 11 из 14 аминокислот. Отличия касались высокого уровня Про при ЭФ. Кроме того, имелись следующие тенденции: для пары МФ-ЭФ у ЭФ выше уровни 5 аминокислот (Арг, Вал, Глу, Мет, Фен); для пары МФ-НФ у НФ выше уровни 4 аминокислот (Ала, Глу, Илей, Фен); для пары ЭФ-НФ – при ЭФ выше Арг, Вал. У детей с МФ среди всех фенотипов имелась тенденция к наиболее низким значениям половины аминокислот. Указанные тенденции требуют дальнейшего изучения. Значения всех указанных аминокислот находились в пределах референтных коридоров за исключением пролина, который был выше нормы у трети пациентов с ДСТ в основном с ЭФ. В целом у пациентов с ДСТ отмечаются разнонаправленные изменения в содержании аминокислот, возможно, отражающие разные патогенетические механизмы развития диспластических изменений, имеющийся дисбаланс в обмене веществ.

Помимо хроматомасс-спектрометрии с помощью биохимических методик оценен уровень аминокислоты оксипролин в моче и крови, в т.ч. у 72 человек (59 чел. с ДСТ и 13 чел. без ДСТ) – содержание оксипролина в суточной моче. Исследование проводилось в период отсутствия у детей острых заболеваний и обострения хронической патологии, в условиях соблюдения пациентами специальной диеты.

По нашим данным количество оксипролина в моче зависело от наличия ДСТ. Так, в группе с ДСТ его содержание в среднем составляло 281,8 мкг/сут, у детей без ДСТ – 245,1 мкг/сут при норме до 274 мкг/сут ( $p<0,05$ ). Интересным для сравнения оказался подсчет доли

пациентов, у которых уровень оксипролина превышал норму. В группе с ДСТ таких детей было 69,5%, в группе без ДСТ – 7,7% ( $p<0,05$ ).

Существенных различий между пациентами с ДСТ 3 ст и 2 ст по среднему уровню оксипролина в суточной моче не наблюдалось. Так, при ДСТ 3 ст он был 289,8 мкг/сут, при 2 ст – 276,9 мкг/сут ( $p>0,05$ ). Доля пациентов с превышением верхней границы нормы по оксипролину мочи на 3% (более 282 мкг/сут) составляла 66,7% среди детей с ДСТ 3 ст и 42,9% среди детей с ДСТ 2 ст ( $p>0,05$ ). Доля пациентов с превышением верхней границы нормы на 5% (более 287 мкг/сут) составляла 54,2% среди детей с ДСТ 3 ст и 22,9% среди детей с ДСТ 2 ст. Среди детей с повышенным содержанием оксипролина в моче его уровень в среднем был 309,7 мкг/сут при ДСТ 3 ст и 287,2 мкг/сут при ДСТ 2 ст ( $p<0,05$ ). Следовательно, в целом у половины пациентов с ДСТ 3 ст и четверти с ДСТ 2 ст выделение оксипролина с мочой повышено, существенное повышение уровня оксипролина в моче в большей степени характерно для пациентов с ДСТ 3 ст. У части детей с ДСТ экскреция данной аминокислоты находится на низком уровне, что не должно исключать со стороны врача заключение об имеющейся у ребенка несостоятельности СТ при наличии клинических маркеров.

Из вышеизложенного следует, что у детей с ДСТ повышено выделение оксипролина с мочой. Степень выраженности ДСТ (2 или 3-я) по нашим данным в меньшей мере влияет на уровень этого показателя в моче, чем сам факт наличия диспластического фона.

При сопоставлении уровня оксипролина и диспластических фенотипов установлено, что его значения были выше у детей с ЭФ, составляя 281,5 мкг/сут, 298,5 мкг/сут и 279,7 мкг/сут при МФ, ЭФ и НФ соответственно ( $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, ЭФ-НФ). Такая же тенденция отмечалась и при определении в группах доли детей с повышенным уровнем данной аминокислоты в моче (рисунок 84). Уровень оксипролина в моче в пределах нормы отмечался у половины пациентов с МФ, четверти детей с ЭФ и НФ. Немного повышенные значения аминокислоты (на 3%) выявлены почти у 2/3 детей с НФ (60,9%). Для большинства пациентов с ЭФ (73,7%) характерно умеренное и выраженное повышение содержания оксипролина в суточной моче.

При анализе уровня оксипролина в моче установлена прямая зависимость от выраженности ГМС. Средний уровень оксипролина среди детей с ГМС 3, 2 и 1 ст составлял соответственно 286,5 мкг/сут, 272,3 мкг/сут и 269,1 мкг/сут ( $p<0,05$  для пары ГМС 3 ст – 1 ст.). При ГМС 3 ст с оценкой по Бейтону в 7-9 баллов оксипролин мочи был повышен у 78,9% пациентов, при ГМС в 4-6 баллов – у 40,9%, при ГМС с 0-3 баллами – у 31,3%. Следует отметить, что превышение верхней границы нормы на 3% и более встречалось у половины детей с ГМС 3 ст и у каждого четвертого с ГМС 2 и 1 ст (52,6%, 27,3% и 25% соответственно при ГМС 3, 2 и 1 ст), превышение нормы на 5% и более – у каждого третьего пациента с ГМС 3

ст и редко у детей с ГМС 2 и 1 ст (36,8%, 13,6%, 6,25% соответственно при ГМС 3, 2 и 1 степени,  $p<0,05$  для пары ГМС 3 и 1 степени). Корреляционный анализ подтвердил данное заключение ( $p=0,203$ ,  $p<0,05$ ).

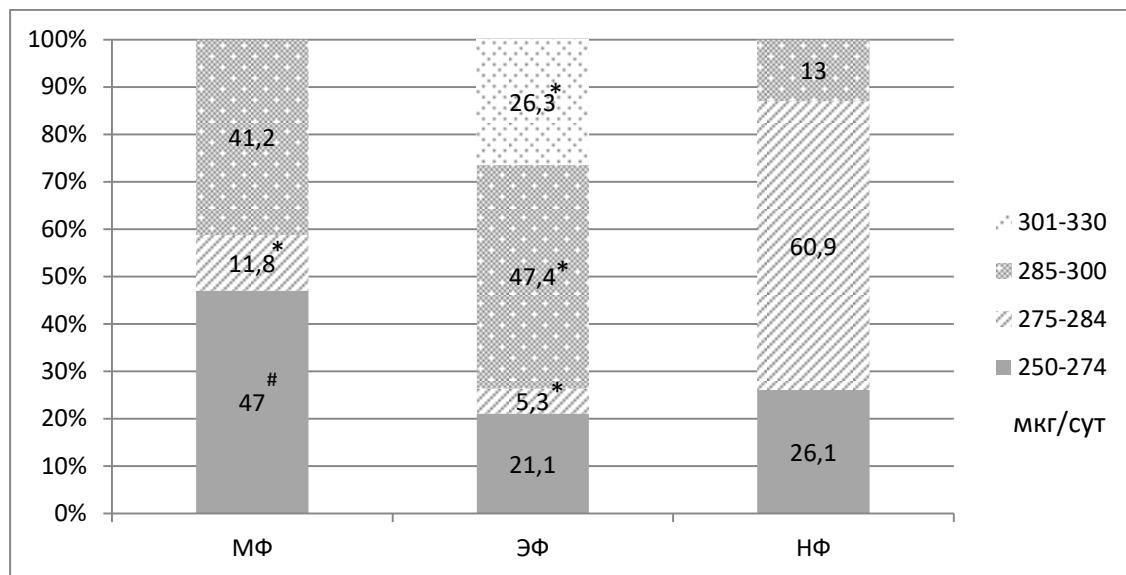


Рисунок 84 – Представленность уровней оксипролина мочи у детей с разными диспластическими фенотипами

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении пациентов с МФ и НФ, с ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении пациентов с МФ и ЭФ

Сопоставление уровней аминокислот в крови и проявлений соматических заболеваний выявило корреляцию между высокими значениями пролина и наличием ЭЯП ПТ ( $p=0,258$ ,  $p<0,05$ ). В отношении других аминокислот, а также зависимости от глубины эрозивно-язвенных дефектов корреляция не подтвердилась. Достоверных различий по уровню аминокислот у детей с ЭЯП ПТ и разными фенотипами также не было.

Итак, наиболее высокий уровень оксипролина в моче отмечается у детей с ЭФ, а также пациентов с выраженной ГМС. Аналогичные изменения выявлены при определении уровня гидроксипролина в моче. По нашим данным его содержание в группе детей с ДСТ составляло 254,6 мкмоль/л, без ДСТ – 176,3 мкмоль/л ( $p<0,05$ ); было выше у детей с ЭФ по сравнению с другими вариантами диспластических фенотипов: 223,7 мкмоль/л при МФ, 271,7 мкмоль/л при ЭФ, 251,2 мкмоль/л при НФ ( $p<0,05$  для пары МФ-ЭФ). Различия по уровню гидроксипролина в моче между пациентами с ДСТ 3 ст и 2 ст были несущественными.

У 38 человек оценен свободный оксипролин крови (норма до 23,6 мкмоль/л). Его изменения в целом соответствовали повышению уровня оксипролина в суточной моче. У пациентов с ДСТ по сравнению с детьми без ДСТ данная аминокислота была повышена (24,7 мкмоль/л и 20,1 мкмоль/л для детей с ДСТ и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$ ). Наиболее высокие значения оксипролина отмечались у детей с ДСТ 3 ст (28,2 мкмоль/л) и при ЭФ (30,9

мкмоль/л), наиболее низкие – у детей без ДСТ (20,1 мкмоль/л) и при ДСТ 2 ст (21,2 мкмоль/л).

Таким образом, на основе выявленных отличий по целому ряду биохимических показателей можно предположить, что у детей с ДСТ имеется повышенный катаболизм как белковых волокон (коллаген), так и гликопротеинов межзубочного вещества СТ. Об этом свидетельствуют, с одной стороны, высокие уровни ряда аминокислот в биологических жидкостях, в первую очередь, пролина, аспарагина, оксипролина, входящих в состав коллагена, СТТ, являющегося продуктом распада коллагена, ММП, ферментов, гидролизующих коллаген. С другой стороны, повышена экскреция ГАГ с мочой, составляющих основу углеводно-белковых соединений аморфного межзубочного вещества. Для многих пациентов с ДСТ характерны проявления дисбаланса обменных процессов в костной ткани, которая также имеет мезенхимальное происхождение. К ним относятся повышенные уровни костной фракции ЩФ, неколлагенового белка остеокальцина, подтверждающие как активные процессы остеосинтеза, так и одновременно происходящей деградации костной ткани.

При ДСТ 3 ст в большинстве случаев указанные изменения более выражены, чем при ДСТ 2 ст. Так, например, уровень остеокальцина крови и ГАГ мочи у них в 1,5 раза выше; активность ММП-1 в 2,3 раза выше в группе с ДСТ и в 3 раза выше в группе с ДСТ 3 ст по сравнению с детьми без ДСТ. Дисбаланс белкового обмена у пациентов с выраженной ДСТ по сравнению с детьми без ДСТ проявляется помимо высоких значений Про и Асп дополнительно в повышенных уровнях Арг, который также является компонентом коллагена.

Несостоятельность СТ нередко сопровождается гипомагниемией, которая способствует замедлению синтеза её структурных молекул и старению фибробластов. Прямая корреляция гипомагниемии и высоких значений СТТ свидетельствует о значимой роли магния для обмена белков СТ. Наиболее низкие значения магния эритроцитов зафиксированы у детей с МФ и ЭФ.

Выявлена прямая корреляционная связь между биохимическими показателями обмена СТ (остаза, СТТ, ММП) и фенотипическими проявлениями ДСТ со стороны костно-суставной системы (сколиоз, патологические изменения формы грудной клетки, высокий рост, ГМС). Процесс деградации коллагена является более активным у детей с ЭЯП ПТ, что подтверждается у них высокими уровнями СТТ и пролина в крови.

В ходе анализа материалов исследования разработан новый показатель оценки состояния костной ткани и процессов обмена веществ в ней, а именно соотношение костной фракции и общей ЩФ, оценка которого позволяет более точно выявлять имеющиеся биохимические нарушения. Предложен критерий в 12% для разграничения высоких и средних значений для данного соотношения. Разработана новая методика сравнения уровней СТТ в группах детей разного возраста и пола с учетом временной динамики.

Пациенты с разными диспластическими фенотипами отличались друг от друга по ряду

биохимических показателей. Так, для пациентов с МФ в большей степени характерно повышение костной ЩФ (особенно у высоких детей), остеокальцина, ММП-9, фермента, вызывающего деградацию коллагена IV и V типов. Всё это свидетельствует об активном обмене веществ в костной ткани и дисбалансе в соотношении ряда показателей с ней связанных.

У пациентов с ЭФ отмечаются более высокие значения СТТ, ММП-1, пролина, оксипролина, являющихся продуктами обмена, в первую очередь, коллагена. Значит, для детей с ЭФ в большей степени свойственны активные процессы деградации коллагена, являющегося основным белковым компонентом межуточного вещества СТ. Клинические проявления выраженной ГМС сопровождались высокими значениями СТТ крови и оксипролина мочи, что в большей степени было типично для детей с ЭФ.

Для детей с НФ по сравнению с другими фенотипами характерна повышенная экскреция ГАГ с мочой, отражающая активные обменные процессы в небелковом компоненте аморфного межуточного вещества СТ. Это свидетельствует о том, что главные патогенетические механизмы развития проявлений ДСТ у пациентов с данным фенотипом связаны не столько с белковыми структурами (коллаген, эластин, пр.), сколько с протеогликанами.

Содержание большинства аминокислот у представителей разных фенотипов находилось в пределах референтных значений и было одинаковым за исключением пролина крови и оксипролина мочи, которые были выше у большинства детей с ЭФ. Разнонаправленные изменения содержания аминокислот у детей с ДСТ (повышение Про, Арг, Асп) при сравнении с группой без ДСТ и тенденция к сниженным значениям уровней еще 4-5 веществ свидетельствуют о дисбалансе обмена белков, причем потенциально разной направленности. Дальнейшее изучение особенностей обмена веществ, возможно, позволит установить новые и разные механизмы формирования признаков несостоительности СТ у разных групп пациентов с ДСТ.

Разнонаправленные тенденции в изменении биохимических показателей и соответственно патогенетических процессов у детей с ДСТ свидетельствуют о разнородности данной группы пациентов. 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. Данное направление представляет собой перспективное поле для дальнейших исследований.

## ГЛАВА 8

### ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГООБМЕНА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

#### **8.1. Особенности внутриклеточного энергообмена у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ**

Для выявления особенностей внутриклеточного энергообмена у 77 детей в возрасте от 12 до 17 лет определено содержание в крови карнитина и его фракций методом жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии. 59 человек из них относились к группе детей с ДСТ, 18 не имели ДСТ; у 47 чел. диагностирован ХГД, у 30 чел. ХрПН. Исследование проводилось в период ремиссии по соматической патологии.

У всех пациентов определены уровни общего, свободного и связанного карнитина, рассчитан карнитиновый коэффициент (отношение связанного и свободного карнитина). Общий карнитин крови составляет сумму свободного (обычно 70-80%) и связанного видов (20-30%). Связанный карнитин представлен ацилкарнитинами (от C2 до C18), преимущественно ацетилкарнитином C2.

Оказалось, что в целом уровень карнитина и общего, и отдельных фракций был ниже у детей с ДСТ (таблица 33). Средний уровень общего карнитина в группе детей с ДСТ был меньше референтных значений, в то время как в группе пациентов без ДСТ он находился в пределах нормы.

Таблица 33 – Содержание карнитина общего и фракций в крови детей с ДСТ и без ДСТ, мкмоль/л

Показатель	Дети с ДСТ	Дети без ДСТ
карнитин общий, норма 41-149 мкмоль/л	40,918*	51,046
карнитин свободный, норма 19-45 мкмоль/л	31,235*	37,315
карнитин связанный	9,683*	13,767

*Примечание:* \* – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Следует отметить, что больший разброс данных отмечался у детей с ДСТ (рисунки 85-87). Индивидуальный анализ показателей установил, что общий карнитин был менее нормы у половины детей с ДСТ, в пределах нормы на относительно невысоких цифрах до 50 мкмоль/л – у 1/4 пациентов с ДСТ и 2/3 детей без ДСТ (рисунок 85).

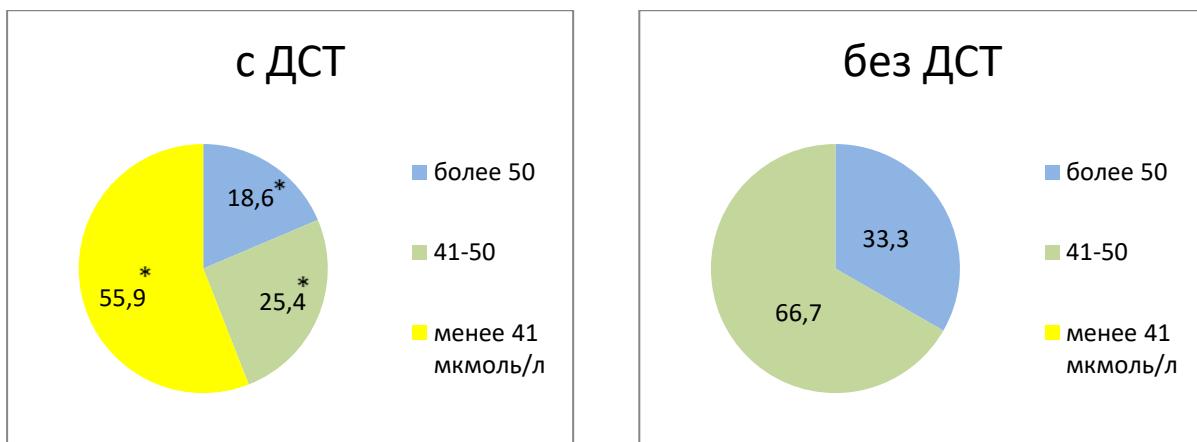


Рисунок 85 – Представленность уровней общего карнитина в группах детей с ДСТ и без ДСТ, %

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

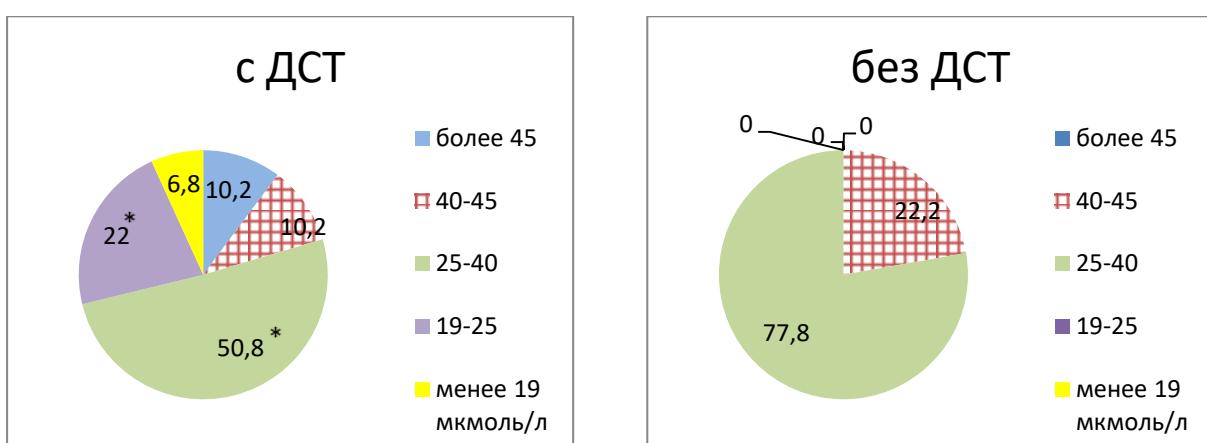


Рисунок 86 – Представленность уровней свободного карнитина в группах детей с ДСТ и без ДСТ, %

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

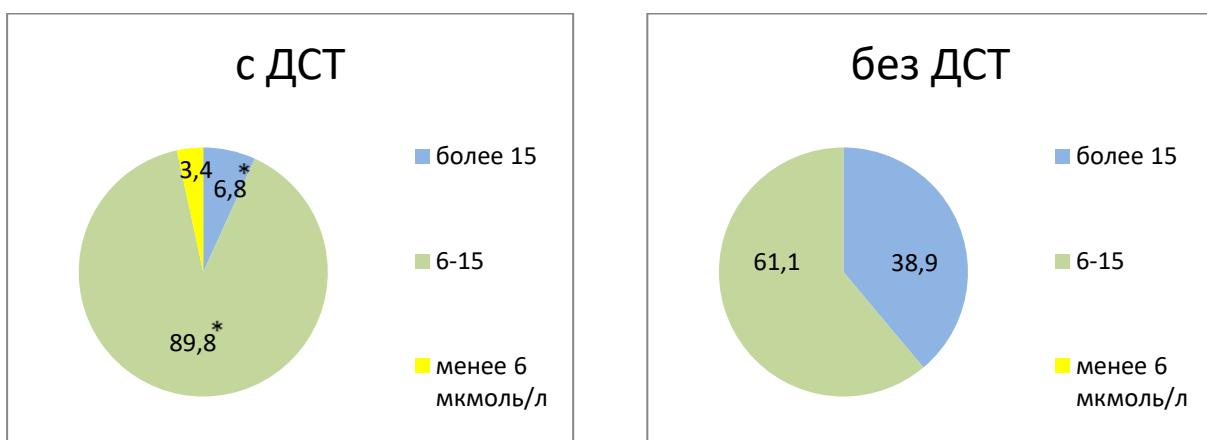


Рисунок 87 – Представленность уровней связанного карнитина в группах детей с ДСТ и без ДСТ, %

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Еще больший разброс показателей в группе детей с ДСТ отмечен в отношении фракции свободного карнитина (норма 19-45 мкмоль/л). В пределах средних значений 25-40 мкмоль/л свободный карнитин выявлен у половины детей с ДСТ и у подавляющего большинства представителей группы сравнения (рисунок 86). В области высоких нормальных значений 40-45 мкмоль/л уровень свободного карнитина зафиксирован у каждого пятого ребенка без ДСТ, в группе с ДСТ – у каждого десятого, что говорит о тенденции у них к более низким значениям свободного карнитина. В то же время у 28,8% детей с ДСТ свободный карнитин был менее 25 мкмоль/л, определяясь у 6,8% на уровне ниже нормы. Такие значения не встречались у детей группы сравнения ( $p<0,05$ ). В целом уровень свободного карнитина у детей с ДСТ был ниже, чем у детей без ДСТ. Показатели связанных карнитинов были выше у пациентов без ДСТ, что хорошо видно на рисунке 87.

Представленность фракций свободного и связанных карнитина в составе общего у детей с ДСТ и без ДСТ была примерно одинаковой. Свободный карнитин составлял 3/4 от общего, что соответствует норме, без достоверной разницы по этому показателю между группами (76,3% и 73,1% у детей с ДСТ и без ДСТ соответственно,  $p>0,05$ ). Карнитиновый коэффициент был ниже у детей с ДСТ (0,310 и 0,369 у детей с ДСТ и без ДСТ соответственно,  $p<0,05$ ).

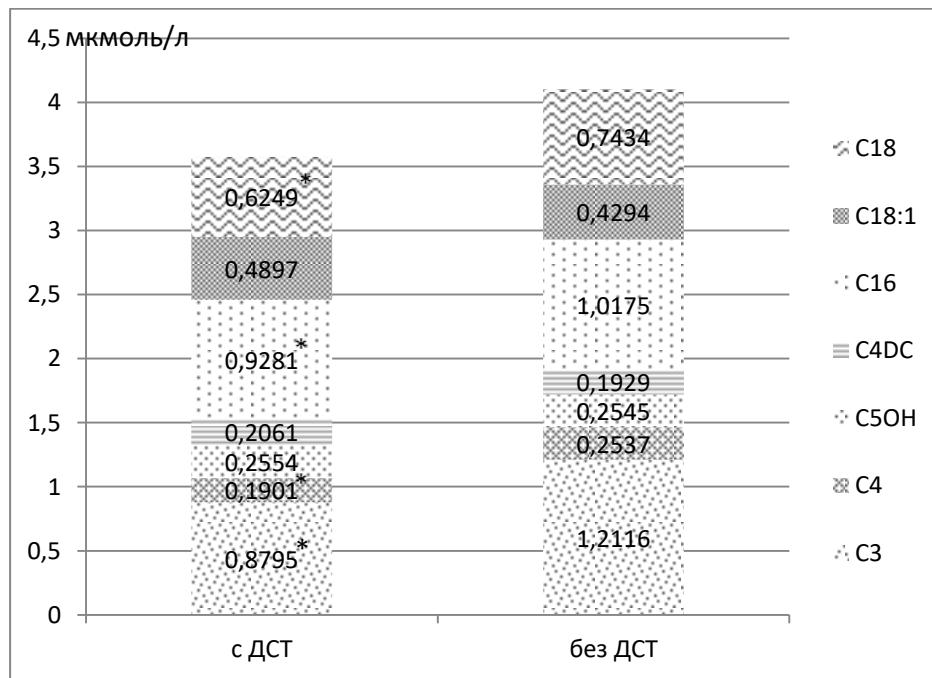


Рисунок 88 – Средние значения фракций ацилкарнитинов C3-C18 у детей с ДСТ и без ДСТ

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Основной фракцией связанных карнитина был ацетилкарнитин C2, составляя от него более половины. C2 был ниже у детей с ДСТ: 55,3% и 66,4% при ДСТ и без ДСТ; 5,355 мкмоль/л с ДСТ и 9,141 мкмоль/л без ДСТ ( $p<0,01$ ). На рисунке 88 представлены другие фракции ацилкарнитинов, уровень которых у обследованных детей превышал 0,2 мкмоль/л. По

нашим данным у пациентов с ДСТ в меньшем количестве встречались ацилкарнитины С3, С4, С16, С18, имелась тенденция к более высокому уровню С18:1. Диспропорция разновидностей ацилкарнитинов у детей с ДСТ по сравнению с детьми без ДСТ, видимо, отражает дисбаланс в их энергообмене, показывает, за счет каких фракций наблюдается более низкий уровень связанного карнитина у детей с ДСТ, а именно С2, С3, С4, С16, С18. Непосредственная физиологическая роль каждого из этих ацилкарнитинов в энергетическом обмене клетки не установлена и требует дальнейшего изучения.

Итак, сравнение уровней общего карнитина и его фракций у детей с ДСТ и без ДСТ показывает, что все они меньше у детей с ДСТ, что свидетельствует о более низком уровне энергетического обмена в клетках. Это находит свое подтверждение в данных литературы для других групп пациентов [31, 290].

Следующим этапом работы было сравнение показателей внутриклеточного энергообмена у пациентов с разной степенью выраженности ДСТ. Из 59 обследованных с ДСТ третья степень ДСТ диагностирована у 28 чел. (47,5%), вторая – у 31 чел. (52,5% среди детей с ДСТ). Подгруппы были сопоставимы по возрасту и полу.

Результаты определения карнитина и фракций у детей с ДСТ 3 ст и 2 ст приведены в таблице 34. По нашим данным дети с выраженной ДСТ не отличались от детей с умеренно выраженной ДСТ по средним значениям показателей в группах, связанный карнитин имел тенденцию к более высоким значениям у детей с ДСТ 3 ст.

Таблица 34 – Содержание карнитина общего и фракций в крови детей с ДСТ 3 ст и 2 ст, мкмоль/л

Показатель	Дети с ДСТ 3 степени	Дети с ДСТ 2 степени
карнитин общий, норма 41-149 мкмоль/л	41,043	40,804
карнитин свободный, норма 19-45 мкмоль/л	31,229	31,240
карнитин связанный	9,814	9,564

Значения общего карнитина не отличались у детей с разной степенью выраженности ДСТ и при учете представленности разных вариантов (рисунок 89). Его уровень был ниже нормы 41 мкмоль/л у половины детей с ДСТ 3 ст и 2 ст, у второй половины пациентов общий карнитин находился в пределах референтных значений 41-149 мкмоль/л. В отношении фракций карнитина у детей с ДСТ наблюдалась большая вариативность показателей (рисунки 90, 91).

Средние значения свободного карнитина от 25 до 40 мкмоль/л зарегистрированы у 2/3 детей с ДСТ 2 ст и лишь у четверти детей с ДСТ 3 ст (рисунок 90). Относительно низкий уровень свободного карнитина менее 25 мкмоль/л встречался почти у половины детей с

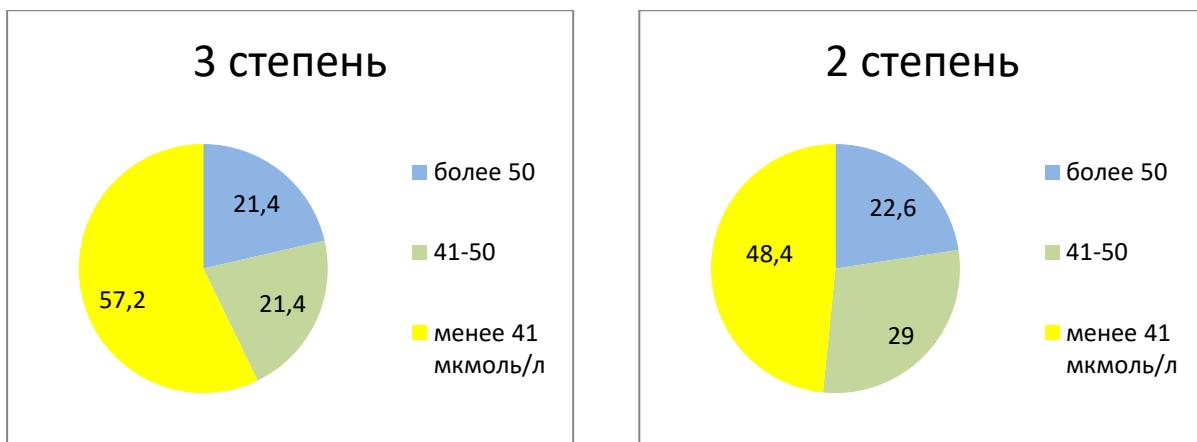


Рисунок 89 – Представленность уровней общего карнитина в группах детей с ДСТ 3 ст и 2 ст, %  
Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

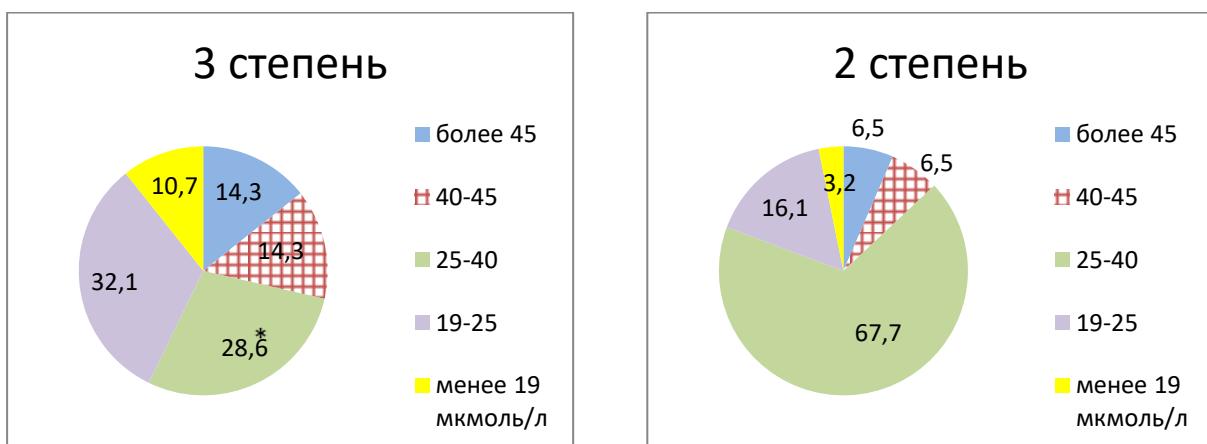


Рисунок 90 – Представленность уровней свободного карнитина в группах детей с ДСТ 3 ст и 2 ст, %

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

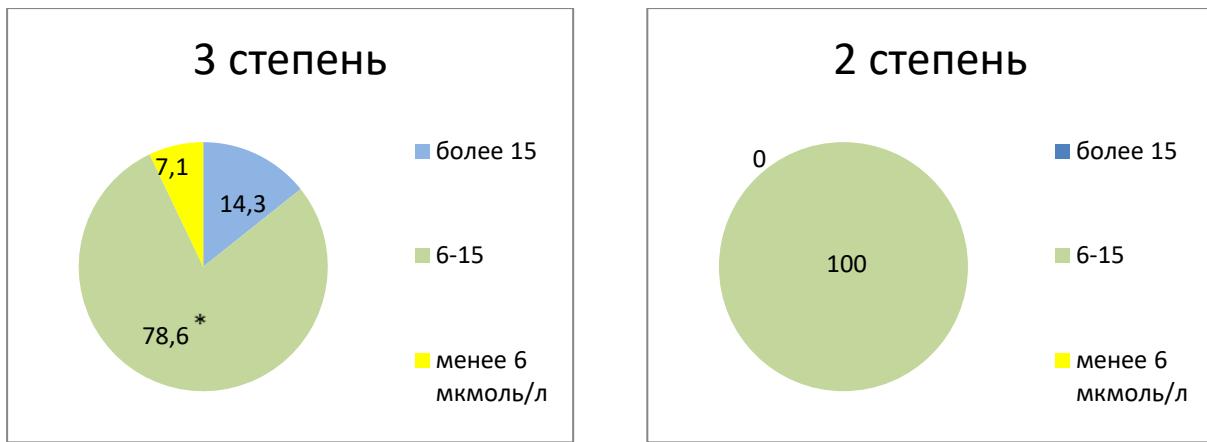


Рисунок 91 – Представленность уровней связанного карнитина в группах детей с ДСТ 3 ст и 2 ст, %. Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

выраженной ДСТ (42,8%) и в 2 раза реже у пациентов с ДСТ 2 ст (19,3%) ( $p<0,05$ ). Свободный карнитин больше условной нормы 45 мкмоль/л выявлен относительно редко, без существенной разницы между детьми с 2 и 3 ст ДСТ. Средние значения свободного карнитина в большей

степени были характерны для детей с умеренно выраженной ДСТ (для 2/3). У большинства пациентов с ДСТ 3 ст (3/4) встречались и повышенные, и низкие уровни содержания карнитина, что в целом сказалось на уровне среднего показателя для данной группы. Возможно, это отражает разноплановость нарушений энергетического обмена у пациентов с ДСТ 3 ст.

Связанный карнитин у всех детей с ДСТ 2 ст и 3/4 детей с ДСТ 3 ст находился в пределах 6-15 мкмоль/л (рисунок 91). У пациентов с выраженной ДСТ встречались также более высокие и более низкие значения данного показателя, что также косвенно говорит о разнородности группы пациентов с ДСТ.

Средние значения карнитинового коэффициента мало зависели от степени выраженности ДСТ (0,314 и 0,306 у детей с ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p>0,05$ ). В то же время следует отметить, что низкие значения данного коэффициента менее 0,2 чаще встречались у детей с ДСТ 3 ст (25% и 6,5% при ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p<0,05$ ), что свидетельствует о том, что диспропорция в соотношении фракций карнитина для них более характерна, а средние значения показателя в группе не полностью отражают имеющуюся ситуацию.

Группы с разной степенью выраженности ДСТ не отличались по представленности фракций свободного и связанного карнитина в составе общего. Свободный карнитин составлял 3/4 от общего, что соответствует норме (76,53% и 76,11% при ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p>0,05$ ).

Ацетилкарнитин C2 составлял немногим более половины от связанного и не зависел от степени выраженности ДСТ (57,3% и 55,1% у детей с ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно,  $p>0,05$ ). В абсолютных значениях его средний уровень был 5,623 мкмоль/л и 5,270 мкмоль/л при ДСТ 3 ст и 2 ст, т.е. несколько выше у детей с ДСТ 3 ст. Тенденции к более высоким уровням C2 и связанного карнитина при ДСТ 3 ст были односторонними, т.к. C2 является его основной составляющей.

При оценке количества разновидностей ацилкарнитинов установлено, что у пациентов с выраженной ДСТ в большем количестве встречались ацилкарнитины C3 и C18:1, у детей с ДСТ 2 ст – C18 (рисунок 92). По остальным фракциям ацилкарнитинов группы не различались. По уровню C18 пациенты с ДСТ 2 ст занимали промежуточное положение между ДСТ 3 ст и группой без ДСТ: 0,7734 мкмоль/л, 0,6877 мкмоль/л и 0,5555 мкмоль/л в группах без ДСТ, с 2 ст и с 3 ст соответственно ( $p<0,05$  для всех пар), т.е. характерное для группы с ДСТ снижение C18 более выражено у детей с ДСТ 3 ст и частично обуславливает более низкий уровень связанного карнитина у детей с ДСТ по сравнению с детьми без ДСТ. В то же время имеющаяся тенденция к более высоким значениям связанного карнитина у пациентов с ДСТ 3 ст по сравнению с 2 ст обусловлена не только тенденцией к более высоким значениям C2, но и повышенными

уровнями фракций C3 и C18:1.

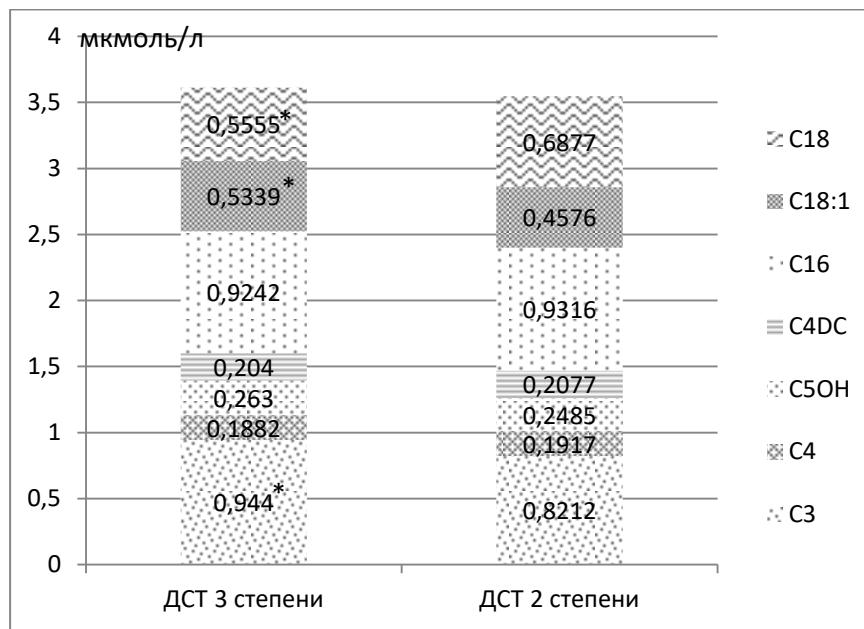


Рисунок 92 – Средние значения фракций ацилкарнитинов C3-C18 у детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст*

Таким образом, у пациентов с ДСТ 3 ст и 2 ст в целом многие показатели энергетического внутриклеточного обмена совпадают (например, средние уровни общего и свободного карнитина). Однако для детей с выраженной ДСТ в большей степени характерен разброс встречающихся отклонений в показателях энергообмена, изменение количества ряда веществ разнонаправленные (например, при 3 ст ДСТ C3 выше, C18 ниже, чем при 2 ст ДСТ), что, видимо, отражает имеющийся у них дисбаланс в содержании компонентов энергетического цикла.

Для пациентов с ДСТ в целом по сравнению с детьми без ДСТ характерны сниженные показатели общего, свободного и связанного карнитина, что свидетельствует о более низком уровне клеточного энергетического обмена. Кроме того у них выявлен дисбаланс в содержании отдельных разновидностей ацилкарнитинов. В доступной литературе нам не встретилась информация о физиологической роли отдельных фракций ацилкарнитинов как участников энергетических процессов, это направление требует дальнейшего изучения. Такие биохимические особенности могут сопровождаться клиническими проявлениями или протекать без них, т.е. находиться на доклинической стадии. Обнаруженные разнонаправленные изменения фракций карнитина говорят о том, что группа пациентов с ДСТ не однородна. Низкие значения карнитинового коэффициента у большинства детей с ДСТ свидетельствуют о диспропорции в содержании связанного и свободного карнитина и могут быть отражением латентной формы относительной недостаточности цитоэнергетического статуса у пациентов с ДСТ.

## 8.2. Особенности внутриклеточного энергообмена у детей с разными диспластическими фенотипами

Для решения задачи исследования по выявлению патогенетических особенностей ДСТ у детей с различными фенотипами проведен анализ показателей карнитина и его фракций у 59 пациентов. Среди них распределение по фенотипам было следующим: МФ – 17 чел., ЭФ – 19 чел., НФ – 23 чел.

Средние для групп значения общего карнитина у детей с ЭФ были ниже нормы, у МФ и НФ – в пределах нормы, но у пациентов с НФ общий карнитин находился практически на её нижней границе (таблица 35). Средние значения свободного и связанного карнитина у всех фенотипов находились в пределах референтных значений. Обращает на себя внимание существенная разница между пациентами с ЭФ и МФ: у детей с ЭФ эти показатели были ниже, у МФ – выше, у НФ – на промежуточном уровне.

Таблица 35 – Содержание карнитина общего и фракций в крови детей с разными фенотипами, мкмоль/л

Показатель	МФ	ЭФ	НФ
карнитин общий, норма 41-149 мкмоль/л	50,164*#	34,455*	41,598
карнитин свободный, норма 19-45 мкмоль/л	40,124*#	25,463	31,264
карнитин связанный	10,041#	8,992*	10,334

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p < 0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Особый интерес представили результаты индивидуального анализа уровня карнитина и фракций у детей с ДСТ. Представленность значений общего карнитина продемонстрирована на рисунке 93. Из него следует, что общий карнитин ниже нормы 41 мкмоль/л выявлен у подавляющего большинства детей с ЭФ, половины пациентов с НФ и каждого шестого с МФ. У 35% детей с МФ и НФ общий карнитин был хотя и в норме, но на относительно низких значениях до 50 мкмоль/л. Уровень общего карнитина более 50 мкмоль/л зарегистрирован у каждого седьмого ребенка с НФ и у половины детей с МФ.

Проведена оценка представленности уровней общего карнитина менее нормы с разбивкой на интервалы 35-41 мкмоль/л, 30-35 мкмоль/л и менее 30 мкмоль/л. Оказалось, что у всех детей с НФ низкие значения общего карнитина находились в пределах 35-41 мкмоль/л, т.е. снижение было небольшим, дети с МФ по 1 чел. попали во все 3 интервала. Уровни общего карнитина были самыми низкими среди детей с ЭФ: в интервале 30-35 мкмоль/л – 47,4%, менее

30 мкмоль/л – 41,2% и лишь 5,3% в интервале 35-41 мкмоль/л.

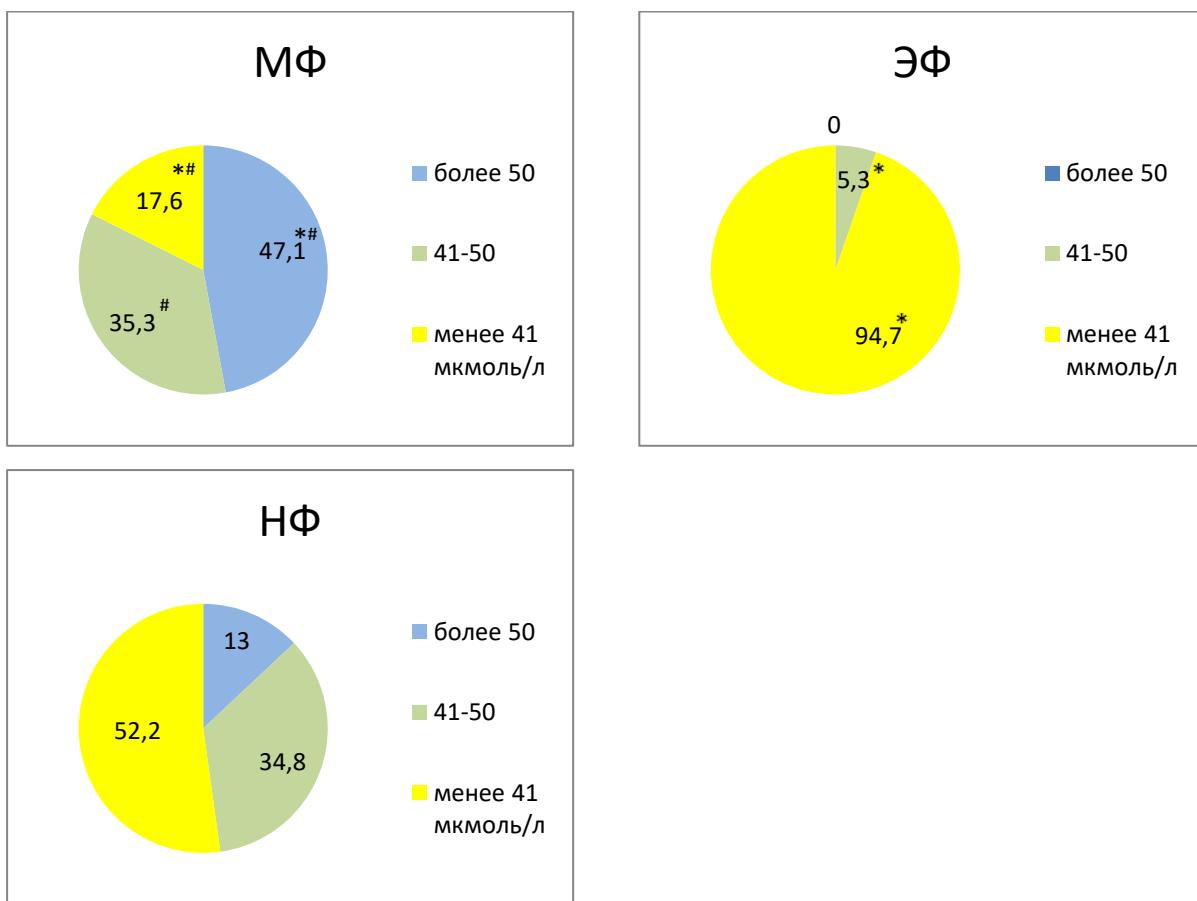


Рисунок 93 – Представленность уровней общего карнитина в группах детей с разными фенотипами

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Свободный карнитин больше условной нормы 45 мкмоль/л выявлен только у детей с МФ (35,3%), ниже нормы 19 мкмоль/л – только у детей с ЭФ (21,1%) (рисунок 94). В пределах нормы свободный карнитин находился у большинства детей с МФ и ЭФ и всех пациентов с НФ, находясь у 3/4 из них в рамках средних значений 25-40 мкмоль/л. В целом относительно низкие значения свободного карнитина менее 25 мкмоль/л встречались у 2/3 детей с ЭФ (68,4%) и небольшой части с МФ и НФ (5,9% и 13% соответственно,  $p<0,05$  при сравнении с МФ).

Связанный карнитин у всех детей с НФ, почти всех с ЭФ и 3/4 с МФ находился в пределах 6-15 мкмоль/л, у 1/4 пациентов с МФ он был выше или ниже указанных значений (рисунок 95). Практически одинаковая картина для ЭФ и НФ на фоне более низкого уровня связанного карнитина у ЭФ в абсолютных значениях обусловлена широкими границами коридора 6-15 мкмоль/л и тем, что у детей с ЭФ чаще встречались более низкие значения данной фракции по сравнению с НФ.

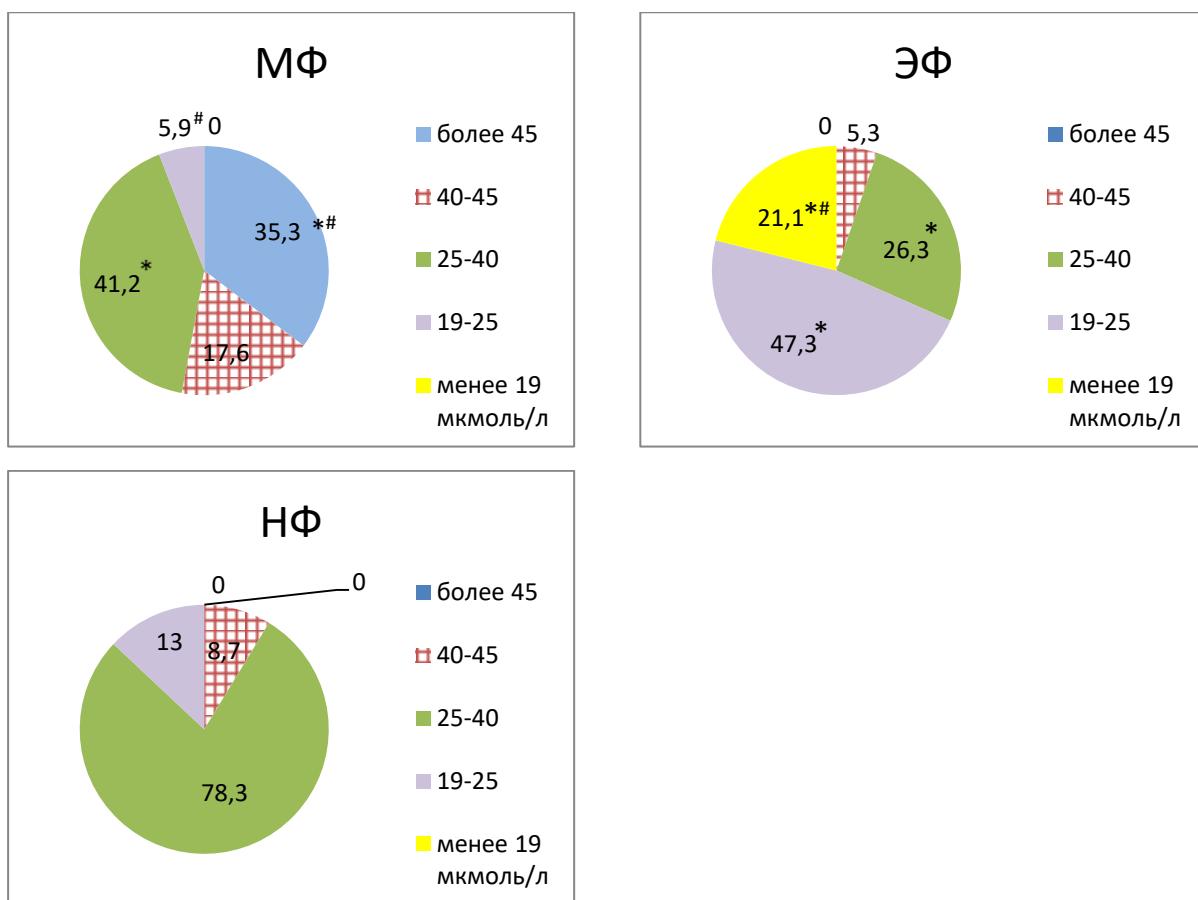


Рисунок 94 – Представленность уровней свободного карнитина в группах детей с разными фенотипами

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

При расчете карнитинового коэффициента оказалось, что он был существенно ниже у детей с МФ по сравнению с другими группами (0,250, 0,353, 0,331 у детей с МФ, ЭФ, НФ соответственно,  $p<0,05$  для пар МФ-ЭФ, МФ-НФ). Низкие значения данного коэффициента менее 0,2, т.е. за пределами нормы, встречались только у детей с МФ в 41,2% случаев, что свидетельствует о том, что диспропорции в соотношении фракций карнитина для них более характерны. Свободный карнитин в целом у всех пациентов составлял 3/4 от общего, что соответствует норме (80%, 73,9% и 75,2% при МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p<0,05$  для пары МФ-ЭФ). Его доля в составе общего карнитина была выше у детей с МФ по сравнению с другими фенотипами, в первую очередь, за счет высоких значений именно свободной фракции, что отражалось также на низких значениях карнитинового коэффициента. Следовательно, нарушение нормального соотношения фракций карнитина больше всего характерно для детей с МФ.

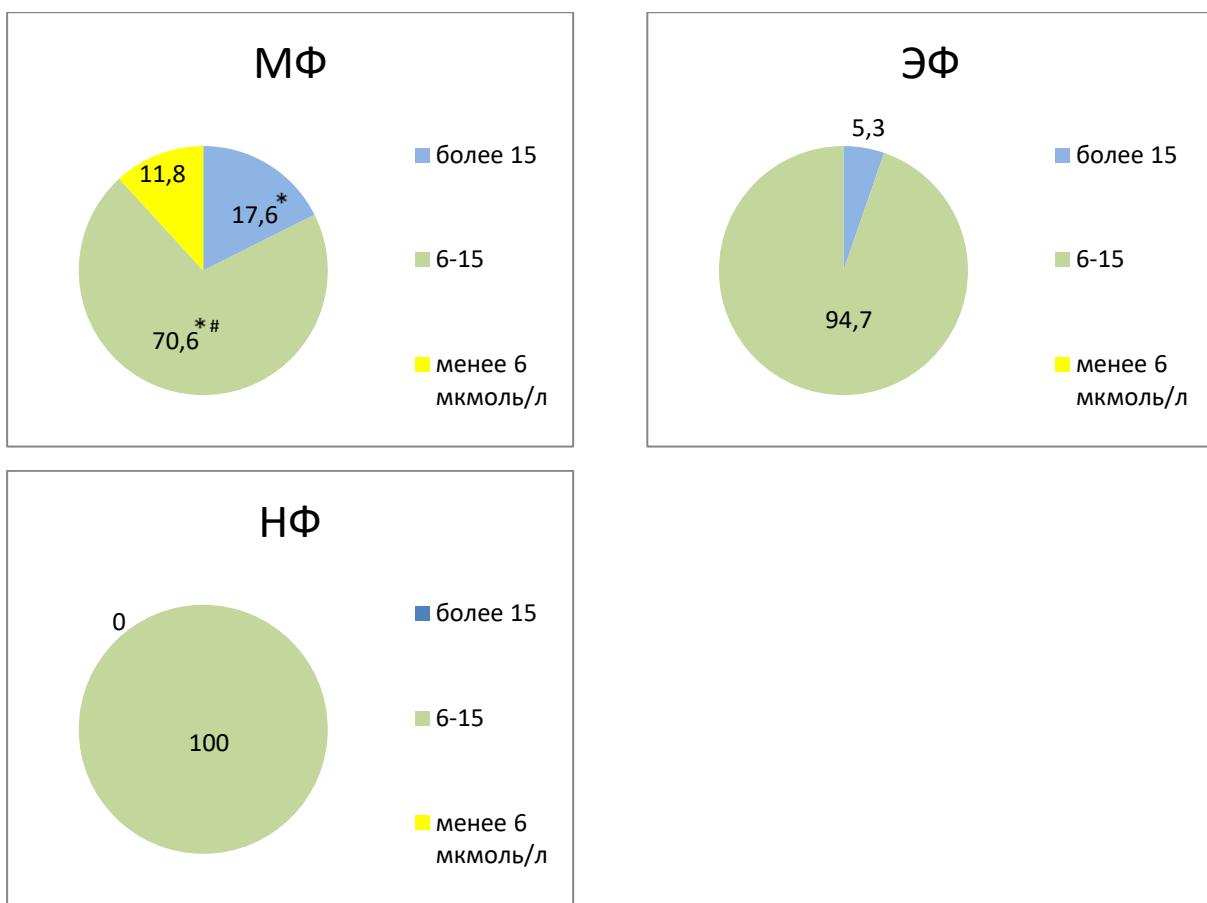


Рисунок 95 – Представленность уровней связанных карнитина в группах детей с разными фенотипами

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

Ацилкарнитин С2 у обследованных детей, как и полагается в норме, составлял немногим более половины от связанных и не зависел от фенотипа (54,6%, 57,1% и 56,4% у детей с МФ, ЭФ и НФ соответственно,  $p>0,05$ ). В абсолютных значениях его уровень составлял 5,487 мкмоль/л, 5,133 мкмоль/л и 5,825 мкмоль/л при МФ, ЭФ, НФ, т.е. был выше у детей с НФ по сравнению с ЭФ ( $p<0,05$  для пары ЭФ-НФ).

На рисунке 96 представлены другие фракции ацилкарнитинов у детей с разными фенотипами. У детей с НФ кроме С2 были также выше уровни ацилкарнитинов С3, С18 по сравнению с МФ, ЭФ и С16 по сравнению с ЭФ, имелась тенденция к более низкому уровню С18:1. У пациентов с ЭФ отмечались наиболее низкие значения фракций ацилкарнитинов среди всех групп, а именно С2, С3, С16, и такая же тенденция имелась в отношении С4. В то же время отмечено, что значения С18 были ниже у детей с МФ по сравнению с ЭФ. При МФ выявлены наиболее низкие значения С18, средние уровни С2, С16, имелась тенденция к несколько повышенным значениям С4, С18:1 и низким С5ОН по сравнению с другими фенотипами. Такие соотношения фракций ацилкарнитинов и обусловили примерно равный уровень связанных

карнитина у детей с МФ и НФ и более низкий у пациентов с ЭФ. С4DC и другие фракции ацилкарнитинов, в том числе не представленные на рисунке с содержанием в крови менее 0,2 мкмоль/л, находились на одном уровне у детей разных групп.

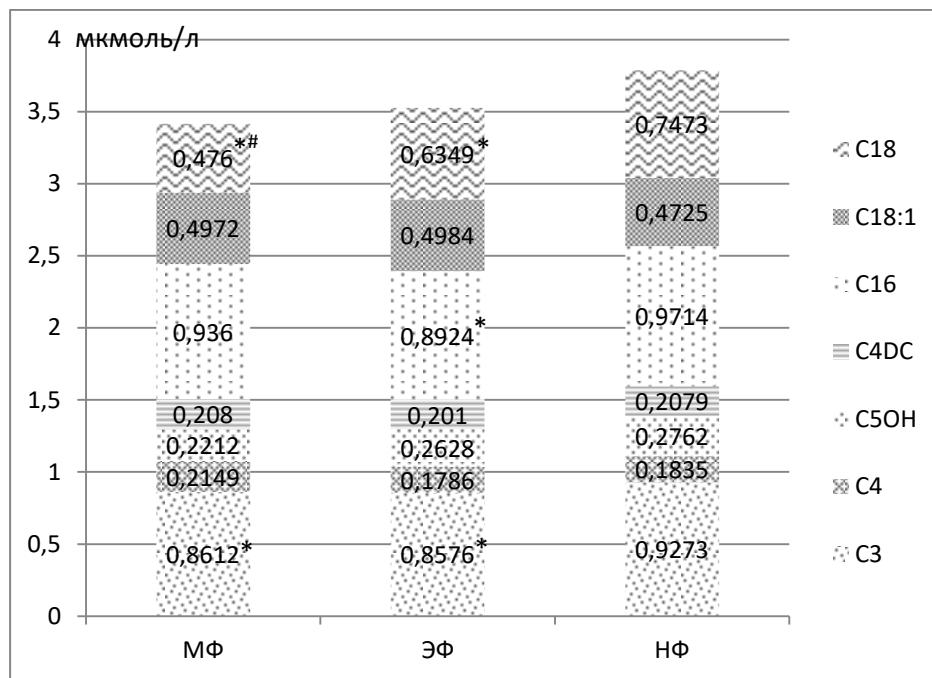


Рисунок 96 – Уровни фракций ацилкарнитинов С3-С18 у детей с разными фенотипами

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ # – p<0,05 при сравнении детей с МФ и ЭФ*

Низкие значения ряда ацилкарнитинов у детей с ЭФ отражает характерные для этой группы низкие уровни общего карнитина и его фракций. Пациенты с НФ среди всех фенотипов наиболее близки по многим показателям к детям без ДСТ. Установление роли каждого из разновидностей ацилкарнитинов требует дальнейшего исследования, т.к. их индивидуальное участие в обеспечении энергетического обмена клетки в настоящее время до конца не известно.

Сопоставление показателей цитоэнергетического обмена и клинических данных наших пациентов позволило выявить ряд закономерностей. Оказалось, что у детей с относительно высоким уровнем свободного карнитина более 40 мкмоль/л патологический кислый ГЭР встречался в 2,5 раза чаще (62,5%), чем у пациентов с его более низкими значениями менее 40 мкмоль/л (23%, p<0,05). При сравнении пациентов с уровнем свободного карнитина более 45 мкмоль/л достоверных различий не получено, что, возможно, связано с малым количеством пациентов с таким уровнем данного показателя среди пациентов с ДСТ. И, наоборот, у детей с патологическим кислым ГЭР уровень свободного карнитина был выше, чем у пациентов с ХГД без ГЭР (38,2 мкмоль/л и 26,8 мкмоль/л соответственно с ГЭР и без ГЭР, p<0,05). Высокий свободный карнитин в большей степени характерен для детей с МФ (таблица 35), кроме того частота встречаемости кислого ГЭР у них также наиболее высокая среди пациентов с разными

фенотипами (рисунок 57). Корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь высокого уровня свободного карнитина и частоты встречаемости патологического ГЭР ( $p=0,339$ ,  $p<0,01$ ). Следовательно, детям с ГЭР желательно проводить оценку карнитинового статуса и при выявлении нарушений назначать соответствующую терапию.

Кроме того у пациентов с низкими значениями общего карнитина 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.

Таким образом, пациенты с разными диспластическими фенотипами отличаются друг от друга по содержанию карнитина и его фракций. По нашим данным у большинства детей с МФ (72,4%) уровень общего карнитина находится в пределах нормы, хотя и на невысоких значениях, близких к нижней границе референтного коридора. Низкий уровень карнитинового коэффициента у детей с МФ (в среднем 0,25, у 41,2% менее 0,2, т.е. за пределами нормальных значений) говорит о выраженному нарушении в соотношении фракций связанного и свободного карнитинов у пациентов данной группы. Более, чем у половины детей с МФ (58,8%) эти изменения выражены умеренно, т.к. значения коэффициента не выходят за пределы нормы. У остальных они являются значительными и обусловлены, в первую очередь, повышением уровня свободного карнитина (в 35,3% случаев выше нормы), что не наблюдается у представителей с другими фенотипами. В условиях энергодефицита нередко развивается гипоксия тканей, в организме включаются компенсаторные механизмы, в результате увеличивается освобождение карнитина из эндогенного резерва и повышается его синтез. Вполне возможно, что именно по этим причинам были зафиксированы высокие показатели свободного карнитина у детей с МФ, хотя теоретически они могут быть также обусловлены нарушениями в процессах связывания карнитина. Эти предположения требуют дальнейшего целенаправленного изучения.

Самые низкие значения общего и свободного карнитина характерны для пациентов с ЭФ. Общий карнитин у них снижен, в первую очередь, за счет низкого уровня свободного карнитина, хотя значения связанных карнитина у них также были наименьшими среди всех групп, в том числе за счет относительно низких уровней отдельных фракций ацилкарнитинов (C2, C3, C16). Возможно, для этой группы пациентов характерна повышенная утилизация свободного карнитина, следствием чего могут быть также и относительно невысокие уровни ацилкарнитинов.

Средний уровень общего карнитина в группе детей с НФ находится на нижней границе нормы со следующими вариантами: в половине случаев – с небольшим снижением от неё и в половине случаев – с небольшим её превышением. Дети с НФ по уровню общего и свободного карнитина занимают промежуточное положение между МФ и ЭФ при сохранении правильного соотношения свободной и связанной фракций. В то же время у них отмечается увеличение ряда

ацилкарнитинов (C2, C3, C18 и C16) по сравнению с представителями других фенотипов, а точнее отсутствие их снижения, характерного для ДСТ. Это приближает пациентов с НФ к группе детей без ДСТ по уровню ряда показателей внутриклеточного энергообмена.

По нашим данным у детей с ДСТ имеются более низкие уровни общего карнитина и фракций по сравнению с пациентами без ДСТ, что отражает имеющийся у них дисбаланс во внутриклеточном энергетическом обмене. Разнонаправленные тенденции изменений общего карнитина и его фракций у разных подгрупп пациентов с ДСТ свидетельствуют о разнородности этой группы в целом и, возможно, различных патогенетических механизмах формирования нарушений в данной области у детей с разными диспластическими фенотипами. Сложность внутриклеточных энергетических процессов, недостаточно известная роль отдельных её участников обуславливает необходимость дальнейшего комплексного изучения данной проблемы.

Пищеварительный тракт является энергозависимой системой. Установленные корреляционные связи нарушений моторной функции ПТ на разных уровнях и цитоэнергетического обмена диктуют необходимость оценки карнитина и его фракций у пациентов с соответствующей клинической симптоматикой. Выявленные нарушения энергетического обмена могут свидетельствовать о наличии латентной формы энергетического дефицита у пациентов с ДСТ, что требует соответствующей коррекции.

## ГЛАВА 9

# ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

### **9.1. Роль препаратов магния в лечении детей с ДСТ**

Установленная в нашем исследовании большая частота встречаемости гипомагниемии у детей с ДСТ послужила основанием к выделению группы подростков для проведения курса терапии препаратом магния. Его получили 42 ребенка в возрасте от 14 до 17 лет включительно, 24 мальчика и 18 девочек. У всех пациентов выявлена ДСТ, в том числе ДСТ 3 ст у 22 человек, ДСТ 2 ст – у 20 детей. Среди данной группы пациентов МФ диагностирован у 14, ЭФ – у 15, НФ – у 13 человек. У 21 ребенка стоял клинический диагноз ХГД, ДЖВП, еще у 21 человека ХрПН. Прием лекарства осуществлялся в качестве монотерапии в период отсутствия острых заболеваний и обострения хронической патологии.

Ключевым показанием к назначению препарата магния была выявленная в ходе обследования гипомагниемия. Исходные уровни магния эритроцитов у детей составляли от 2,5 до 7,2 ммоль/л, в большинстве случаев находились в пределах 3,5-6,0 ммоль/л. 23 ребенка получали препарат, содержащий магния оротата дегидрат 500 мг в 1 таблетке (Магнерот®), в соответствии с инструкцией в стандартной дозе по 1000 мг 3 раза в день 7 дней, затем по 500 мг 2 раза в день 3 недели; 19 человек – препарат, содержащий магния лактата дегидрат 470 мг в 1 таблетке (МагнийВ<sub>6</sub>®), по 940 мг 3 раза в день. Курс терапии во всех случаях составлял 4 недели. Выбор препарата для назначения осуществлялся по случайному принципу, как и выбор пациентов из группы с ДСТ и гипомагниемией.

Переносимость препаратов всеми пациентами была хорошая, возникновение побочных эффектов, каких-либо жалоб ни у кого не отмечалось. К сожалению, не все пациенты, получавшие препарат магния, смогли повторно сдать анализы для оценки его уровня после терапии. Причинами служили отъезд, отказ от повторной сдачи анализа крови, возникновение острого заболевания, другие.

31 ребенку с ДСТ проведено повторное определение уровня магния эритроцитов после курса препарата магния. Это были подростки 14-17 лет, 17 мальчиков и 14 девочек. Из них ДСТ 3 ст выявлено у 19 человек, ДСТ 2 ст у 12 детей. Данное обследование проводилось через 2-5 дней после окончания приема препарата. Результаты первичного и повторного определения магния эритроцитов у детей с ДСТ представлены на рисунке 97.

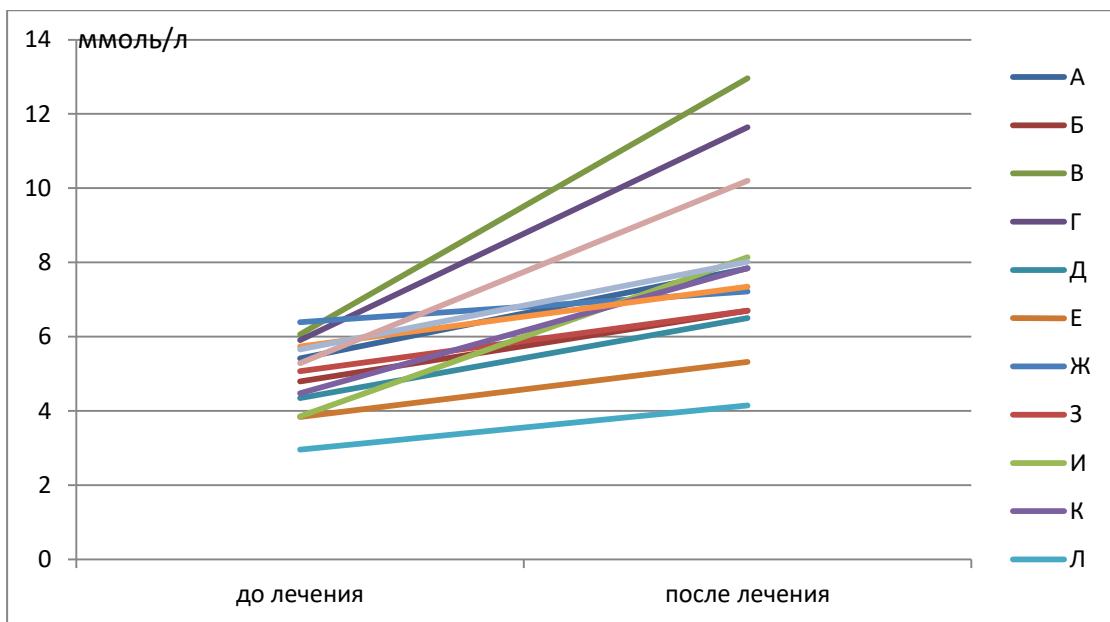


Рисунок 97 – Динамика уровня магния эритроцитов у подростков с ДСТ после 4-недельного курса терапии препаратом магния (примеры)

Примечание: А-М – буквенное обозначение пациентов

Сравнительный анализ показал, что использование указанных препаратов повышает содержание общего магния эритроцитов. У части детей (19,4%) отмечалось значительное повышение уровня магния до 10,2-12,96 ммоль/л с увеличением на 4-7 единиц по сравнению с первоначальными значениями, в 2/3 случаев (61,3%) – на 1-3 ммоль/л. У 3 пациентов уровень магния при повторном исследовании оказался примерно на том же уровне. Один мальчик из этих троих детей признался, что принимал препарат крайне нерегулярно, забывал это делать, но тем не менее сдал кровь на исследование в ранее оговоренные сроки. В результате он был исключен из группы для оценки эффективности приема препаратов магния. Возможно, в двух других случаях причина была похожая, но подростки и их родители об этом не сообщили. Впрочем, не исключен вариант относительной неэффективности препаратов для некоторых пациентов, что требует дальнейшего изучения. Различий по результату действия разных препаратов магния по нашим данным не было.

Анализ зависимости результатов лечения от степени выраженности ДСТ показал, что у пациентов с ДСТ 3 ст начальный уровень магния эритроцитов был ниже, его подъем после курса терапии также был менее значительным. Так, при ДСТ 3 ст в среднем магний до лечения составлял 6,15 ммоль/л, при ДСТ 2 ст – 7,21 ммоль/л ( $p<0,05$ ). При повторном обследовании после лечения при ДСТ 3 ст – 7,71 ммоль/л, при ДСТ 2 ст – 9,35 ммоль/л ( $p<0,05$ ). Отсюда можно сделать вывод о том, что детям с выраженной ДСТ и низким содержанием магния требуется назначать пролонгированные и/или повторные курсы терапии данными препаратами.

Анализ динамики уровня магния эритроцитов у детей с разными фенотипами установил,

что при исходно более низких значениях магния, что типично для детей с МФ и ЭФ, конечные значения данного показателя после 4-недельного курса терапии были у них также ниже по сравнению с НФ, составляя 7,56 ммоль/л, 8,15 ммоль/л и 9,6 ммоль/л у пациентов с МФ, ЭФ и НФ соответственно ( $p<0,05$  для пар МФ-НФ, ЭФ-НФ). Лишь у 35,5% пациентов с ДСТ, получавших препарат магния, его значения достигли уровня более 8 ммоль/л. Следовательно, пациентам с МФ и ЭФ в обязательном порядке следует контролировать уровень магния и далее при необходимости назначать терапию соответствующими препаратами.

С учетом того, что гипомагниемия широко распространена как в популяции детей в целом по данным литературы, так и среди пациентов с ДСТ, о чем свидетельствуют результаты настоящего исследования (она встречается у половины детей с ДСТ), рекомендуется включить в схему диспансерного наблюдения за детьми с ДСТ оценку уровня магния. Для этого могут быть использованы разные методики, но наиболее информативной является определение магния эритроцитов, т.к. данный элемент является в основном внутриклеточным. Гипомагниемия в большей степени характерна для пациентов с ДСТ 3 ст (44,7%), МФ (57,9%) и ЭФ (37,5%).

Учитывая важную патогенетическую роль магния в поддержании нормального обмена веществ у пациентов с ДСТ, предлагается следующий подход. Всем детям с ДСТ рекомендуется оценить уровень магния эритроцитов (или плазмы) и в зависимости от результатов исследования назначить курс препарата магния обычной длительности или пролонгированный. Во всех случаях должна соблюдаться возрастная дозировка. При невозможности выполнить данное обследование рекомендуется следующий подход: детям с ДСТ 2 ст и НФ назначается 1-2 курса препарата магния в год длительностью 4 недели; пациентам с ДСТ 3 ст, МФ, ЭФ – 2-3 курса препарата магния в год длительностью 4-6 недель.

## **9.2. Влияние энерготропной терапии на состояние внутриклеточного энергообмена у детей с ДСТ**

Сравнение уровней общего карнитина и его фракций у детей с ДСТ и без нее показало, что как общий, так и свободный карнитин значительно ниже у детей с патологией СТ, что свидетельствует о низком уровне энергетического обмена в клетках. Следовательно, патогенетически оправданным является назначение препаратов, улучшающих энергетический обмен в тканях, а именно витаминоподобного вещества L-карнитин. В нашем исследовании он использовался в виде препарата Элькар®. Его получили 77 детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно, в том числе 56 человек с ДСТ разной степени выраженности и 21 человек без ДСТ. Данный препарат назначался в качестве монотерапии в период ремиссии по основному заболеванию (ХГД у 46, ХрПН у 31 человека). Курс энерготропной терапии начинался не ранее

чем через 2-3 недели после окончания лечения соматической патологии на фоне хорошего самочувствия и отсутствия жалоб. Элькар® использовался в форме 30% раствора для приема внутрь (300 мг/мл) в дозе 30 мг/кг сут в 2 приема ежедневно в первой половине дня во время приема пищи или непосредственно перед едой, дополнительно разбавляя жидкостью. Терапия длилась 30 дней.

Показаниями для получения препарата Элькар® у детей служили сниженные уровни карнитина и его фракций, интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки, в частности у старшеклассников и детей, посещающих спортивные секции, у ряда пациентов – пониженная масса тела. Все пациенты и/или их представители дали добровольное информированное согласие на получение данного препарата.

Перед началом курса терапии жалобы, связанные с патологией ПТ, МВС и другие, у детей отсутствовали, что было зафиксировано при осмотре и в дневниках пациентов. 16 пациентам перед выпиской из стационара, где они находились по поводу ХГД, или вскоре после выписки проведена контрольная ЭГДС. Она подтвердила нормализацию эндоскопической картины верхних отделов ПТ, в том числе заживление эрозий, отсутствие эзофагита и других воспалительных изменений или отметила выраженную положительную динамику по основному заболеванию в результате лечения в стационаре, что также обуславливало возможность применения препарата Элькар®.

Переносимость и безопасность препарата оценена у всех пациентов клинически. Во время проведения курса терапии они не предъявляли жалоб, переносимость препарата была хорошей. Аллергических проявлений ни у кого не возникло. 4 человека в течение месяца приема препарата перенесли ОРВИ без фебрильной лихорадки, антибиотики не получали. Элькар® принимать продолжали, отмечали данные о своем состоянии в дневнике. Жалоб со стороны ПТ у них не было. Повторные биохимические анализы крови у них не брались, но данные по самочувствию, результаты осмотра в работе учтены.

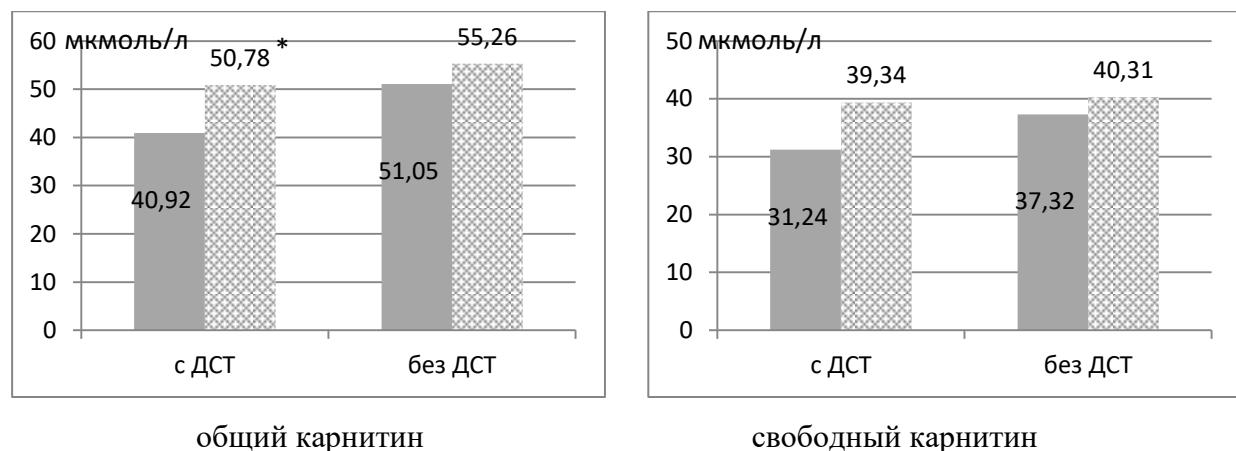
Эффективность энергетропной терапии анализировалась по клиническим, функциональным и биохимическим показателям. После проведения курса терапии Элькар® при осмотре у всех пациентов отмечено сохранение признаков ремиссии по патологии ПТ, МВС, что подтверждено данными осмотра, контрольного анализа мочи, копрограммы, УЗИ. При опросе 3 человека отметили более легкое пробуждение ото сна по утрам, сохранение работоспособности во второй половине дня, 5 человек – хорошую переносимость физических нагрузок (спортивные тренировки).

Эффективность терапии Элькар® была оценена также с помощью функционального теста 6-минутной ходьбы (6MWT). Противопоказаний к выполнению данного теста у наших детей не было. Сравнивались результаты выполнения каждым пациентом данного теста до и

после курса лечения. Исходные результаты пройденной дистанции в метрах зависели от пола, роста и тренированности детей. Мальчики проходили дистанцию в большинстве случаев длиннее на 15-20%, чем девочки ( $524\pm32$  м и  $448\pm26$  м соответственно мальчики и девочки,  $p<0,05$ ). Лучшие показатели были у подростков, которые регулярно занимались спортом. Рост детей в большей степени, чем возраст влиял на результат ходьбы:  $B=1,541$  для роста (нестандартизованный коэффициент множественной логистической регрессии),  $B=1,126$  для возраста.

Анализ динамики результатов функционального теста после курса энерготропной терапии показал существенное улучшение переносимости физической нагрузки у 63,6% в целом, в том числе у 60,7% пациентов с ДСТ и 66,7% детей без ДСТ ( $p>0,05$ ). Прирост персональных показателей составлял от -1% до +12%, существенным считался прирост более 2%. Дети без ДСТ показали в среднем увеличение пройденной дистанции на 7,1% (с разбросом от 3,4% до 12%), дети с ДСТ – меньше, на 3,9% (с колебаниями от -1% до 8,1%) ( $p<0,05$ ). Пациенты с МФ и НФ показали одинаковые результаты, имелась тенденция к более низким значениям у детей с ЭФ. В целом функциональная проба продемонстрировала улучшение переносимости физической нагрузки у большинства пациентов, получавших Элькар®.

По окончании курса терапии 48 детям (39 с ДСТ и 9 человек без ДСТ) проведено повторное исследование содержания карнитина и фракций, т.е. оценена эффективность использования препарата по биохимическим критериям. Факторами, которые препятствовали более полному охвату пациентов для лабораторного контроля, были неявка детей в назначенные сроки, отсутствие ребенка на месте по окончании курса терапии (отъезд в детский лагерь, к родственникам, в отпуск), отказ от повторной сдачи анализа крови, возникновение острого заболевания в этот или предшествующий период.



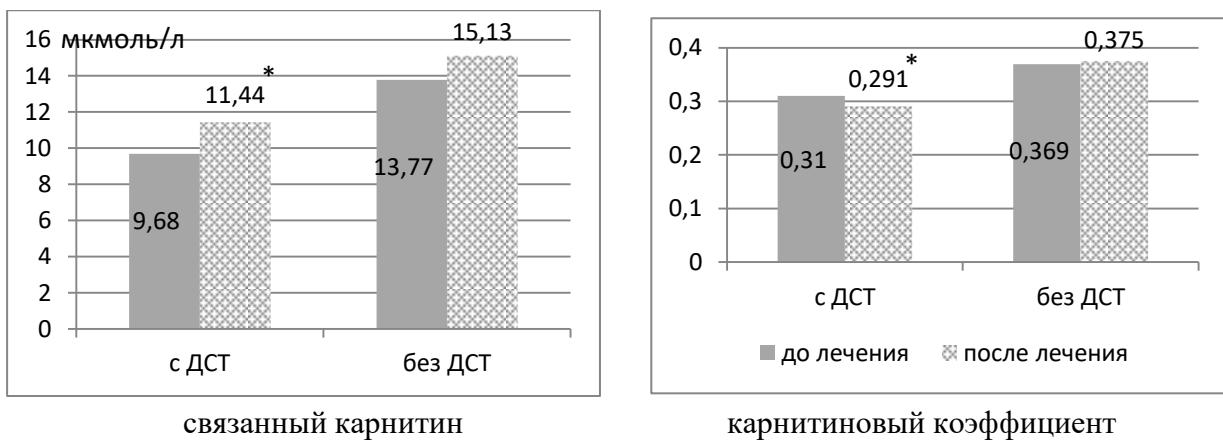


Рисунок 98 – Уровни общего карнитина и фракций, карнитиновый коэффициент до и после лечения у детей с ДСТ и без ДСТ

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ после лечения

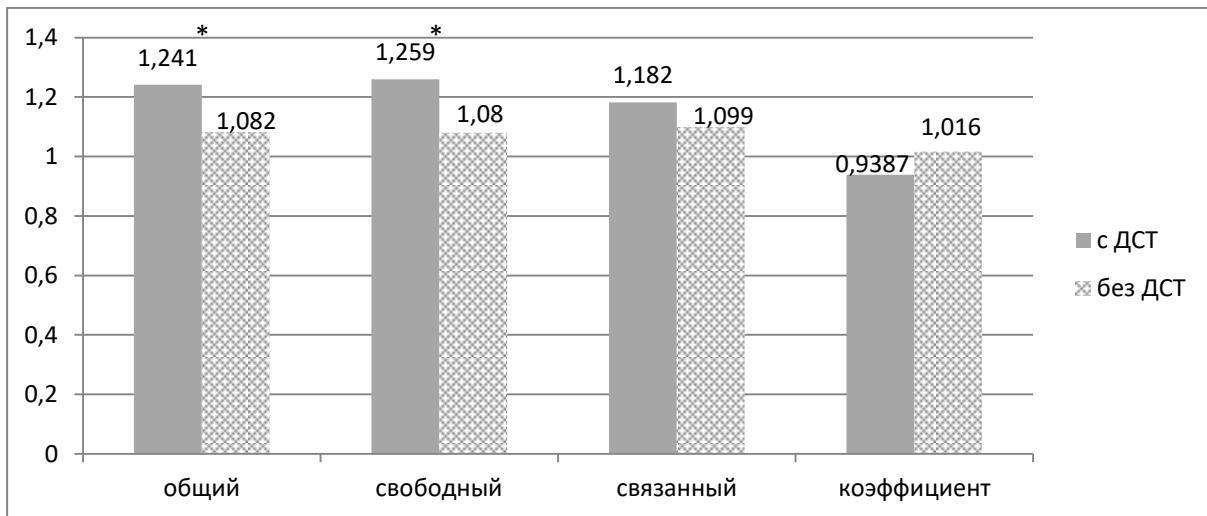


Рисунок 99 – Кратность изменения карнитина и фракций, карнитинового коэффициента после лечения у детей с ДСТ и без ДСТ

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ

Повторное исследование содержания карнитина и фракций показало, что у всех детей, получавших терапию Элькар®, уровень карнитина как общего, так и его фракций увеличился, достигнув нормы (рисунок 98). Свободный карнитин после лечения стал одинаковым у детей обеих групп, уровень общего и связанного карнитина оказался выше у детей без ДСТ. Интересно отметить, что если исходные уровни данных показателей у детей с ДСТ были ниже, то степень их увеличения после лечения, наоборот, выше – на 18-26% у детей с ДСТ по сравнению с 8-10% у детей без ДСТ (рисунок 99). Тем не менее, в среднем уровень общего карнитина у детей с ДСТ после лечения оставался ниже, чем у детей без ДСТ. Прирост общего карнитина у всех пациентов произошел за счет увеличения обеих фракций. У детей с ДСТ имелась тенденция к большей степени увеличения свободного карнитина, чем связанного (26% и 18%), в результате карнитиновый коэффициент у них немножко уменьшился, отражая

изменение соотношения фракций карнитина, но по-прежнему, как и до лечения, его значение было меньше у детей с ДСТ. У детей без ДСТ данный коэффициент практически не изменился, т.к. увеличение обеих фракций карнитина произошло равномерно.

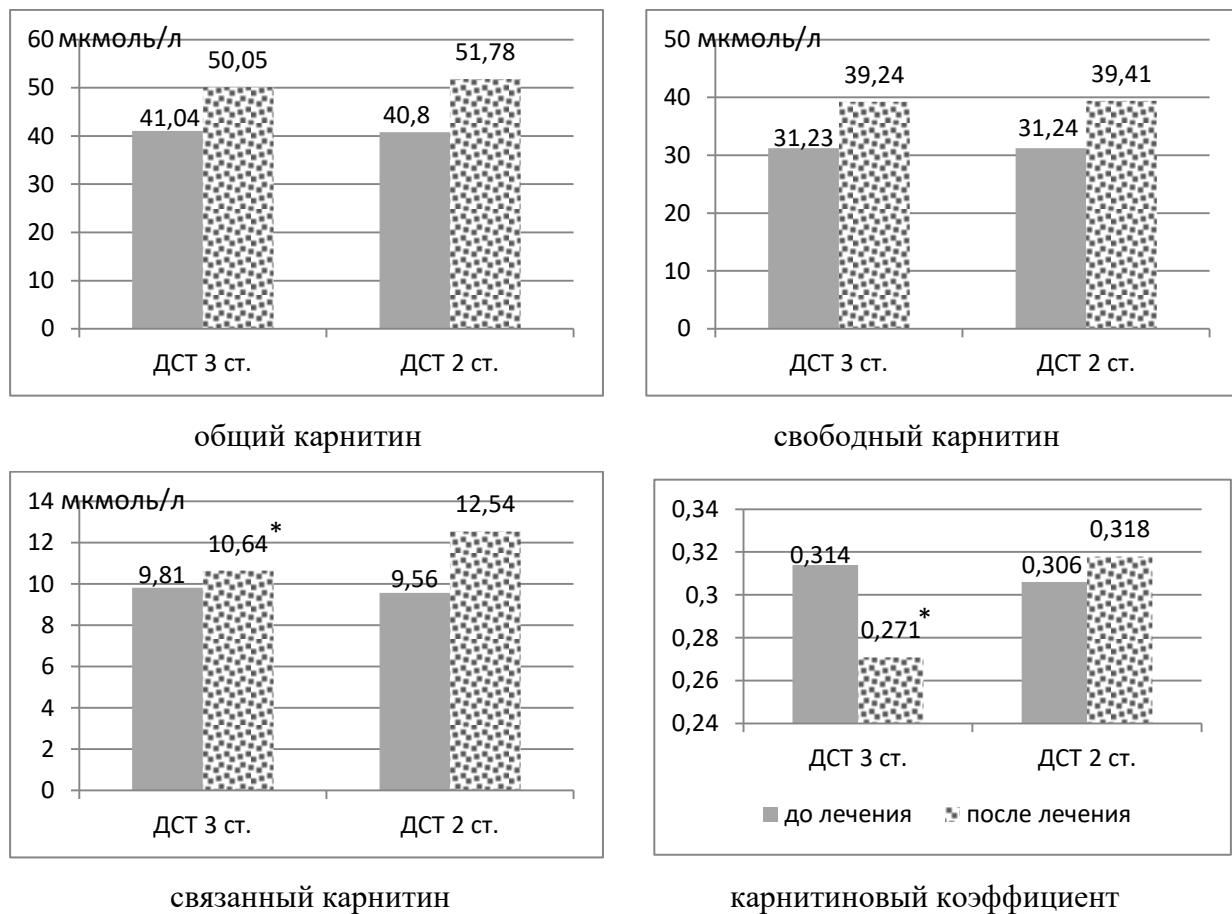


Рисунок 100 – Уровни общего карнитина и фракций, карнитиновый коэффициент до и после лечения у детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст после лечения

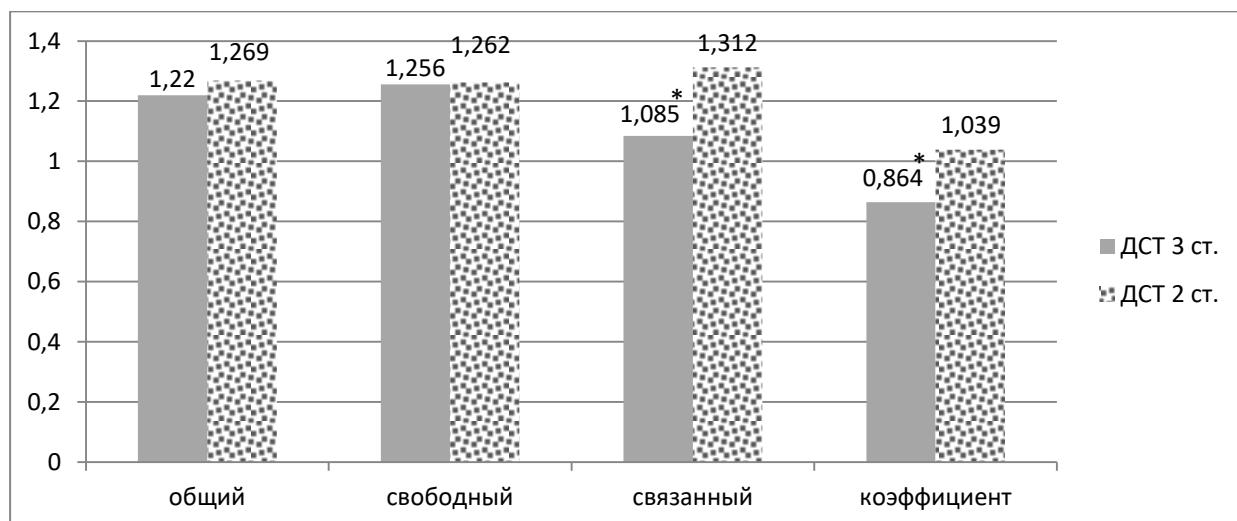


Рисунок 101 – Кратность изменения карнитина и фракций, карнитинового коэффициента после лечения у детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с ДСТ 3 ст и 2 ст

Результаты сравнения уровней карнитина и его фракций у детей с разной степенью выраженности ДСТ до и после лечения Элькар® приведены на рисунке 100. Все фракции карнитина увеличились. До лечения уровень общего карнитина и его фракций не отличался у детей с разной степенью выраженности ДСТ, не было существенных различий в уровне свободного карнитина и после лечения. После терапии имелась тенденция к более высоким значениям общего карнитина у детей с ДСТ 2 ст. У них же зарегистрирован более высокий уровень связанного карнитина и карнитинового коэффициента.

Прирост всех фракций был примерно одинаковым (на 22-31%) за исключением меньшего увеличения связанного карнитина у детей с ДСТ 3 ст (на 9%) (рисунок 101). В результате карнитиновый коэффициент продемонстрировал разнонаправленные изменения у пациентов с ДСТ 3 ст и 2 ст: при 3 ст он уменьшился на 14%, при 2 ст имел тенденцию к небольшому увеличению. При одинаковом приросте свободного карнитина изменения карнитинового коэффициента были обусловлены меньшим приростом фракции связанного карнитина у пациентов с ДСТ 3 ст. Дальнейшей проверки требует предположение о возможных нарушениях в процессах связывания карнитина у пациентов с выраженной ДСТ.

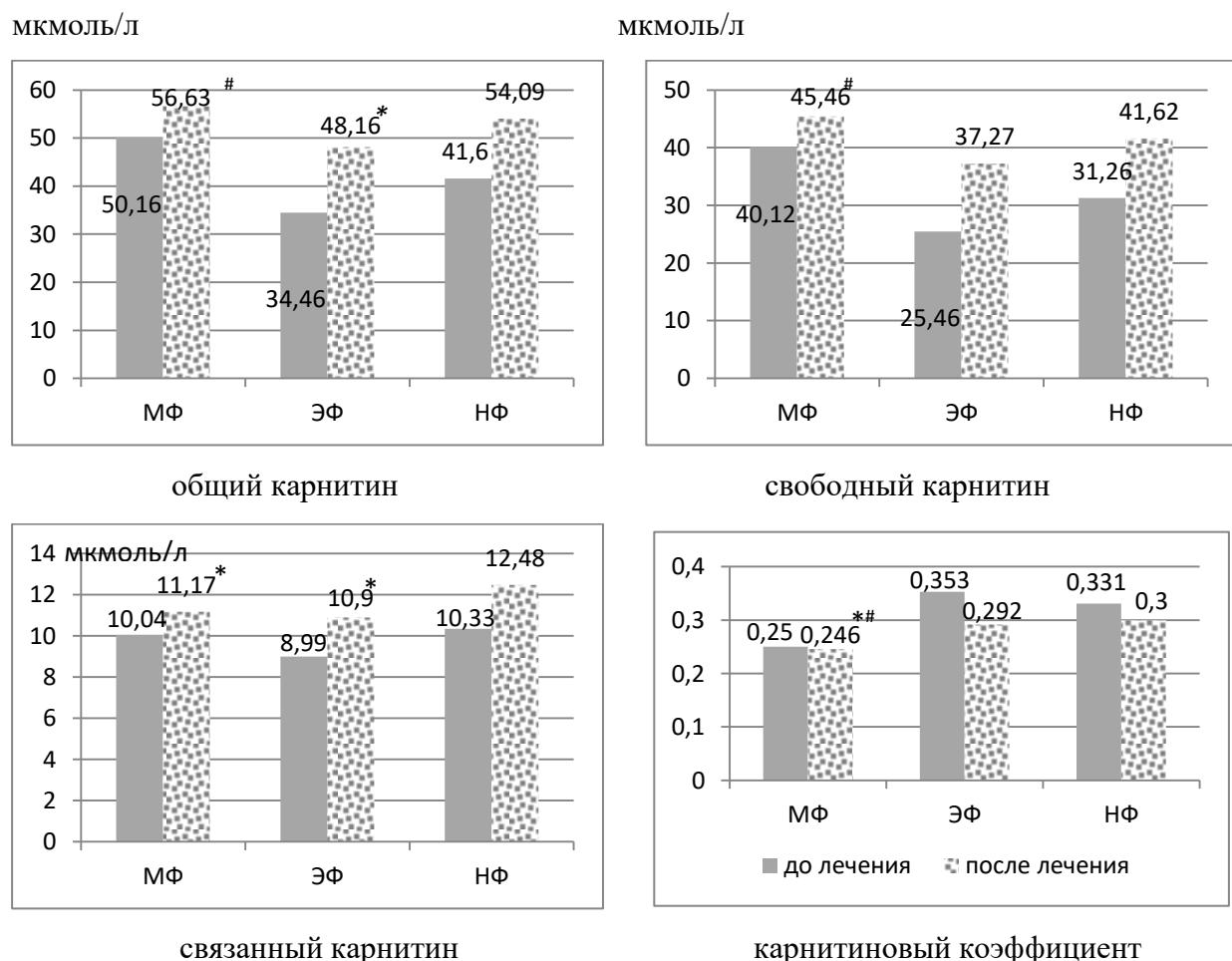


Рисунок 102 – Уровни общего карнитина и фракций, карнитиновый коэффициент до и после лечения у детей с разными диспластическими фенотипами

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, ЭФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ после лечения

Выявились определенные различия по биохимическим параметрам и среди пациентов с разными диспластическими фенотипами (рисунки 102, 103).

У пациентов с МФ отмечалось равномерное и умеренное увеличение всех фракций карнитинов на 11-13%, менее всего увеличился связанный карнитин – на 1,1 мкмоль/л. Степень прироста показателей при МФ была несколько выше, чем у детей без ДСТ, но меньше, чем у детей с другими фенотипами. Отмечалось небольшое снижение карнитинового коэффициента на 2%, что не является существенным ( $p>0,05$ ).

У детей с ЭФ при изначально самых низких уровнях общего карнитина и его фракций их прирост был самым большим: связанный карнитин увеличился на 21%, другие показатели – почти в 1,5 раза. Подъем общего карнитина произошел, в первую очередь, за счет свободного карнитина. Изменение соотношения фракций отразилось в уменьшении карнитинового коэффициента на 17%.

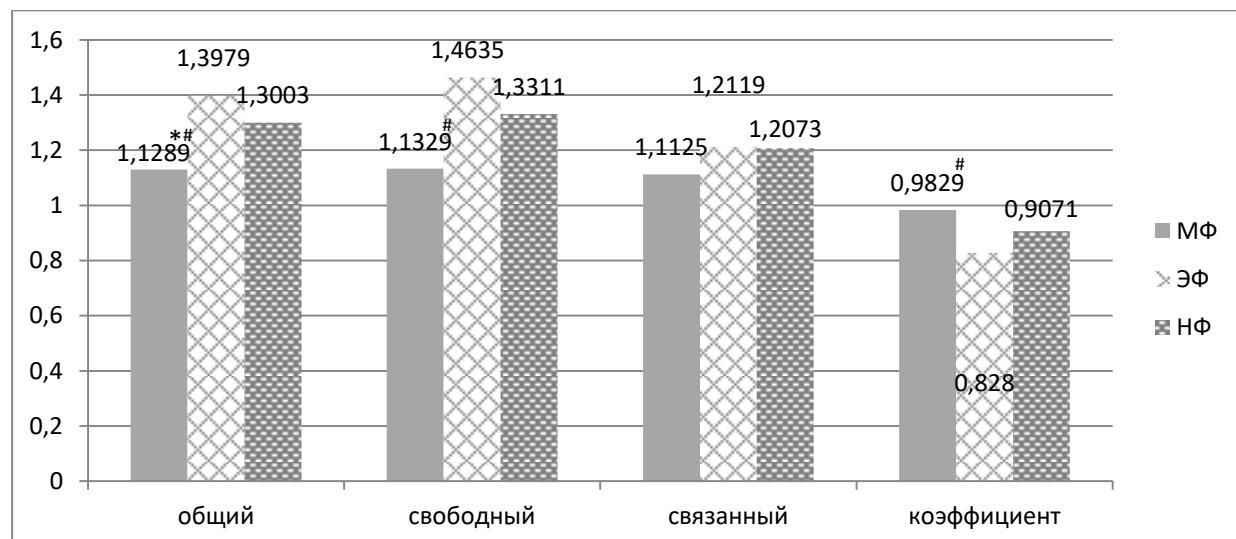


Рисунок 103 – Кратность изменения карнитина и фракций, карнитинового коэффициента после лечения у детей с разными диспластическими фенотипами.

*Примечание:* \* –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и НФ, # –  $p<0,05$  при сравнении детей с МФ и ЭФ

У пациентов с НФ прирост показателей был заметным (на 21-33%). Связанный карнитин увеличился менее всего по сравнению с другими фракциями, свободный и общий карнитины – на 10-12 мкмоль/л, что составляет 1/3 от их исходного уровня. Прирост связанного карнитина был больше (на 2 мкмоль/л), чем у представителей групп с другими фенотипами (на 1 мкмоль/л). Карнитиновый коэффициент после лечения уменьшился на 9%.

Таким образом, проведение курса лечения препаратом Элькар® в течение 1 месяца обеспечило у всех детей нормализацию уровня карнитина и его фракций. У пациентов с ДСТ

эти показатели остались на более низком уровне, чем у детей без ДСТ, но они достигли референтных значений. Безусловно, более длительный прием данного препарата привёл бы к дальнейшему увеличению уровня карнитина. Поступление свободного карнитина в организм в составе препарата Элькар® способствовало у всех пациентов увеличению в крови, в первую очередь, фракции свободного карнитина. Её наиболее существенный прирост отмечался при наиболее низком исходном уровне (дети с ДСТ и особенно с ЭФ). У всех пациентов также зафиксировано увеличение фракции связанного карнитина, оно было относительно небольшим у детей с МФ. В целом, сравнивая изменение показателей карнитина после лечения у пациентов с различными диспластическими фенотипами, можно сделать вывод о том, что в большей степени они увеличились у детей с ЭФ, в меньшей – у пациентов с МФ. Дети с НФ занимали промежуточное положение среди представителей других фенотипов по изменению данных биохимических показателей после приема Элькар®.

Ранее показано, что у детей с ДСТ имеются признаки латентного энергетического дефицита. Это проявляется в исходно более низком уровне по сравнению с пациентами без ДСТ как общего карнитина, так и его фракций, дисбалансе ресурсов внутриклеточного энергетического обмена. Разнонаправленные тенденции изменений карнитина и его соединений у разных подгрупп детей с ДСТ свидетельствуют о разнородности этой когорты пациентов и необходимости учета не только степени выраженности ДСТ у конкретного ребенка, но и его диспластического фенотипа. Дальнейшие исследования могут прояснить патогенетические особенности и механизмы формирования энергетического дефицита у детей с ДСТ, вполне вероятно, отличающиеся у разных пациентов. Дефекты карнитинзависимого окисления жирных кислот играют в нем не последнюю, а, возможно, и ключевую роль. С учетом вышесказанного патогенетически обосновано назначение препаратов L-карнитина детям с ДСТ.

Проведение месячного курса терапии Элькар® и оценка результатов его приема по клиническим, функциональным и биохимическим критериям показали эффективность и хорошую переносимость данного препарата у всех пациентов.

Учитывая важную патогенетическую роль L-карнитина в поддержании внутриклеточного энергетического обмена у пациентов с ДСТ, предлагается следующий подход. Всем детям с ДСТ рекомендуется оценить уровень карнитина и его фракций, в зависимости от результатов назначить курс лечения обычной длительности или пролонгированный. Во всех случаях должна соблюдаться возрастная дозировка. При невозможности выполнить данное обследование рекомендуется следующий подход: детям с ДСТ 2 ст, МФ и НФ назначается 1 курс в год препарата L-карнитина длительностью 4 недели; пациентам с ДСТ 3 ст и ЭФ – 2 курса L-карнитина в год длительностью до 6 недель.

### **9.3. Лечение детей с дискинезией желчевыводящих путей физиотерапевтическим методом**

ДЖВП является очень частым заболеванием у детей с патологией верхних отделов ПТ и особенно у пациентов с ДСТ. Основу для этого обычно составляют перегиб и деформация желчного пузыря. Использование лекарственной терапии традиционно дополняется физиотерапевтическими методами.

Наличие различных клинических форм ДЖВП (по гипокинетическому и гиперкинетическому типу) требует прямо противоположных подходов к лечению, что затрудняет применение стандартных алгоритмов, а в случае назначения физиотерапевтических методик необходимо использование различной аппаратуры.

В ряде случаев назначается электростимуляция мышц желчного пузыря. Это метод электролечения с использованием различных импульсных токов, получаемых с помощью аппаратов АСМ-2, УЗИ-1, «Нейропульс», «Миоритм-040», а также аппаратов диадинамических («Тонус-1», «Тонус-2») и синусоидальных модулированных токов («Амплипульс-4», «Амплипульс-5», «Стимул-1», «Стимул-2»). При этом большие катод (площадью  $30\text{ см}^2$ ) и анод ( $200\text{ см}^2$ ) размещаются в области правого подреберья в месте проекции желчного пузыря и на спине напротив катода. Вид тока – экспоненциальный с длительностью импульса 50 мс при частоте 8-12 Гц, частоте модуляции 8-48 в 1 мин и скважности 3. Сила тока увеличивается до появления сокращения мышц передней брюшной стенки. Процедуры проводятся в течение 10-20 минут ежедневно или через день № 10- 20.

Кроме того известна диадинамотерапия. Этот метод электролечения основан на воздействии низкочастотным импульсным током постоянного направления полусинусоидальной формы с экспоненциальным задним фронтом частотой 50 и 100 Гц в различных комбинациях. Ток частотой 50 Гц оказывает преимущественно миостимулирующее действие, 100 Гц – анальгезирующее. Раздражение ритмическим импульсным током большого количества нервных окончаний ведёт к появлению ритмически упорядоченного потока афферентных импульсов. Этот поток блокирует прохождение болевых импульсов на уровне желатинозной субстанции спинного мозга, оказывая обезболивающее действие.

Диадинамотерапия на область желчного пузыря выполняется с использованием активного электрода (катода) площадью  $40-50\text{ см}^2$ , который помещают на область проекции желчного пузыря спереди, и второго электрода (анода) размером  $100-120\text{ см}^2$ , располагающегося поперечно на спине. В этой методике используется однополупериодный волновой ток в постоянном или переменном режиме работы. Продолжительность процедуры 10-15 минут ежедневно или через день, курс лечения состоит также из 10-12 процедур.

Недостатком данных методик является отсутствие дифференцированного подхода к назначению физиотерапевтического лечения в зависимости от клинического типа ДЖВП. В

любом случае результатом воздействия оказывается сокращение желчного пузыря, что является желаемым только при гипокинетическом варианте. Кроме того в лечении используется стационарная довольно громоздкая аппаратура.

В последнее время в физиотерапевтическую практику лечения ДЖВП по гипомоторному типу вошел метод с использованием электростимулятора «Стимэл-01», имеющего два режима воздействия: фиксированной частоты и циклически изменяющейся частоты. Оба режима обладают одинаковым терапевтическим эффектом – сокращение желчного пузыря. Выбор осуществляется пациентом: воздействие не должно причинять неприятных ощущений, интенсивность – до видимых сокращений мышц брюшного пресса. Расположение электродов и длительность курса терапии аналогичны предыдущим вариантам физиотерапии.

Недостатками данной методики являются одинаковый терапевтический эффект при работе аппарата в разных режимах, отсутствие встроенной памяти и возможности отложенного включения, большие размеры устройства, высокая стоимость (от 6 тысяч руб.), необходимость использования дополнительной смазки для электродов. Наиболее существенным является то, что аппарат оказывает только один вид терапевтического воздействия на желчный пузырь, приводящий к его сокращению, что возможно использовать только при гипокинетическом типе ДЖВП.

Нами был предложен собственный способ лечения различных клинических вариантов ДЖВП с помощью аппарата «Кивихол». Данный прибор и способ лечения с его использованием были запатентованы (Патент на изобретение № 2659146 от 28.06.2018). Эта физиотерапевтическая методика может применяться самостоятельно или комбинироваться с лекарственной терапией.

Аппарат «Кивихол» имеет автономный источник питания, компактное устройство управления, электроды. При проведении процедуры используются гибкие самоклеющиеся многоразовые индивидуальные электроды с фиксирующей гиппоаллергенной токопроводящей смазкой, оснащенные быстросъемными кнопочными разъемами. Площадь пассивного электрода составляет  $200 \text{ см}^2$ , активного –  $10 \text{ см}^2$ . Положение электродов на теле пациента во время процедуры представлено на рисунке 104. Активный электрод располагается на передней брюшной стенке в области проекции желчного пузыря, пассивный – симметрично на спине напротив активного электрода на том же уровне. «Кивихол» размещается на теле пациента за счет малого веса (0,12 кг), размеров ( $8 \times 8 \times 2 \text{ см}$ ) и крепления непосредственно на активный электрод. Данный портативный аппарат является недорогим (800 руб.), работает на стандартных автономных заменяемых источниках питания.

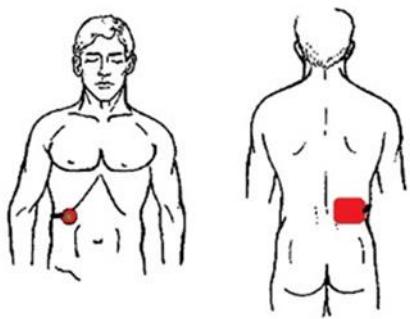


Рисунок 104 – Расположение электродов во время процедуры

Работа аппарата начинается через заданный промежуток времени после нажатия кнопки включения и благодаря наличию таймера длительности воздействия завершается после истечения времени процедуры. Аппарат имеет отдельный выносной блок управления для задания с помощью кнопок силы тока, вида электрического импульса, интервалов времени включения и проведения процедуры, внесения всех установок в память устройства, электронный дисплей. Врач однократно задает необходимые параметры, они сохраняются в памяти устройства. Аппарат обладает возможностью настройки времени отложенного запуска процедуры (от 2 до 3 часов) и времени проведения электростимуляции (от 10 до 20 минут).

Регулировка интенсивности воздействия определяется появлением видимых сокращений мышц передней брюшной стенки. При этом у пациента не должно быть неприятных болезненных ощущений. Время воздействия – 10-15 минут. Курс лечения – 10-15 дней. Противопоказание к проведению процедуры – наличие камней в желчном пузыре.

Устройство управления формирует биполярный импульсный ток специальной формы (тип импульса ассиметричный комбинированный, форма импульса близкая к прямоугольной в положительной части, в отрицательной – имеет крутой фронт и экспоненциальный срез; амплитудное значение импульсов тока воздействия в цепи нагрузки 500 Ом при максимальной интенсивности воздействия: положительной полярности – 200 мА, отрицательной полярности – 25 мА), который посредством электродов подводится к области воздействия. В 1-ом режиме работы используется одиночные импульсы, во 2-ом – серии импульсов длительностью 500 мс с паузами между ними 600 мс. При работе в 1-ом режиме воздействие аппарата «Кивихол» устраниет гипертонус гладкой мускулатуры желчного пузыря и желчевыводящей системы, расслабляет её, способствует своевременному расслаблению и наполнению желчного пузыря, что целесообразно использовать при гиперкинетическом типе ДЖВП. При работе в 2-ом режиме воздействие аппарата «Кивихол» устраниет гипотонус гладкой мускулатуры желчного пузыря и желчевыводящей системы, стимулирует сокращение желчного пузыря, обеспечивает адекватную и своевременную эвакуацию желчи по желчевыводящим путям, что рекомендуется

использовать при гипомоторном типе ДЖВП.

Описанный курс лечения ДЖВП по гипокинетическому и гиперкинетическому типу можно проводить в стационарных или амбулаторных условиях, в рамках работы круглосуточного или дневного стационара, поликлиники или частного приема. Компактность оборудования, простота использования, невысокая стоимость аппарата «Кивихол» позволяют использовать его под контролем врача в домашних условиях. Возможно проведение повторных курсов физиотерапевтического лечения в течение года пациентам, обычно с интервалом в 6 месяцев. По решению лечащего врача оно может быть назначено дополнительно к стандартной лекарственной терапии или в качестве единственного лечебного воздействия.

Результатом использования предложенного способа лечения ДЖВП являются купирование болевого синдрома в большинстве случаев, уменьшение степени выраженности холестаза при гипокинетическом типе ДЖВП, нормализация моторики желчевыводящих путей, снижение риска формирования желчнокаменной болезни. Технический результат основан на подборе оптимальных характеристик используемого тока с импульсами строго определенной формы и последовательности для каждого режима, а также электродов определенных размеров, расположенных в зонах проекции желчного пузыря, что в целом обеспечивает устранение патологического спазма или атонии желчного пузыря и желчевыводящих путей.

С использованием данного физиотерапевтического способа проведено лечение 56 подростков от 12 до 17 лет, страдавших ДЖВП по гипокинетическому или гиперкинетическому типу (по 28 человек). Для оценки эффективности воздействия аппарата использовалось только физиотерапевтическое лечение без применения лекарственных препаратов. Контроль результатов действия аппарата у всех пациентов осуществлялся с помощью УЗИ-холецистографии с расчетом объема желчного пузыря до и после процедуры. Выбор режима работы «Кивихол» проводился в соответствии с клинической формой заболевания. По данным ультразвуковой холецистографии установлена эффективность предложенного способа лечения в 92,9% случаев при гипокинетическом типе ДЖВП и 85,7% случаев при гиперкинетическом типе ДЖВП. Курсовое лечение позволило добиться положительного эффекта от лечения практически у всех пациентов. У всех больных зарегистрирована нормализация функции желчного пузыря и желчевыводящих путей по данным клинического наблюдения и повторной ультразвуковой холецистографии.

Преимуществами данного способа лечения ДЖВП являются:

- возможность дифференцированного лечения различных клинических типов ДЖВП (гипо- и гипермоторного) с помощью одного и того же физиотерапевтического аппарата;
- снижение риска формирования камней в желчном пузыре;
- компактность аппарата «Кивихол», простота использования позволяют применять данный

способ лечения не только в стационарных, амбулаторных, но и в домашних условиях;

- возможность отсроченного запуска процедуры;
- регулировка врачом параметров будущей процедуры и невозможность со стороны пациента отменить заданные параметры;
- возможность использования врачом одного блока управления для нескольких аппаратов, что сокращает стоимость лечения для каждого пациента;
- использование данной физиотерапевтической методики позволяет сократить прием лекарственных препаратов и, соответственно, значительно сократить стоимость лечения пациента, особенно с учетом необходимости повторных курсов терапии (обычно 2-3 раза в год на протяжении нескольких лет).

Примеры практического использования предложенного способа лечения ДЖВП приводятся ниже.

Пример 1. Больной Ю., 14 лет, диагноз ДЖВП по гиперкинетическому типу. В течение последних 6 месяцев периодически беспокоили схваткообразные боли в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо. У мамы желчнокаменная болезнь.

По данным ультразвуковой холецистографии исходный объем желчного пузыря через 2 часа после завтрака составил 13 мл. Через 30 минут после физиопроцедуры по описанной выше схеме в 1-ом режиме объем желчного пузыря увеличился до 24 мл, т.е. физиотерапевтическое воздействие способствовало расслаблению спазмированной мускулатуры желчного пузыря.

Пример 2. Больной И., 17 лет с диагнозом ДЖВП по гипокинетическому типу. В течение последних 3 месяцев его периодически беспокоили тянущие боли в правом подреберье. При исследовании сократительной функции желчного пузыря после физиотерапевтического воздействия аппаратом «Кивихол» в 2-ом режиме работы у больного И. зарегистрировано его сокращение: исходный объем натощак составлял 35 мл, после физиопроцедуры по вышеописанной схеме – 15 мл. Больному был проведен курс лечения с помощью аппарата «Кивихол».

Приведенные примеры иллюстрируют возможность использования данного физиотерапевтического способа лечения ДЖВП при различных клинических типах заболевания.

Преимуществами устройства «Кивихол» по сравнению с аналогичными физиотерапевтическими аппаратами являются:

- использование импульсов различной формы при разных режимах работы, что оказывает различный терапевтический эффект на моторную функцию желчного пузыря и желчевыводящих путей (сокращение и расслабление);
- выносной блок управления, включающий кнопки управления, электронный дисплей;

- встроенный таймер отложенного включения с регуляцией интервала времени включения, позволяющий проводить настройку времени отложенного запуска процедуры и длительности проведения электростимуляции (10-20 минут);
- встроенная память, позволяющая запоминать выбранные режимы работы и временные показатели;
- двухцветный индикатор работы;
- утопленный в корпус аппарата выключатель, отключающий прибор в случае сбоя или неисправности;
- дополнительный разъем для подключения выносного блока управления или сопряжения с персональным компьютером;
- самоклеящиеся персональные многоразовые электроды, использование которых не требует дополнительной смазки;
- меньшие габариты и вес;
- меньшая стоимость.

Таким образом, данный способ физиотерапевтического воздействия применим как для стационарных, так и для амбулаторных условий, показан при лечении как гипер-, так и гипокинетической форм ДЖВП, что является его существенным преимуществом, обеспечивающим его универсальность, и может быть рекомендован к использованию в широкой практике.

#### **9.4. Программа ведения детей с заболеваниями пищеварительного тракта, мочевыделительной системы и ДСТ**

В клинических рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения» [208] изложены общие принципы ведения и лечения детей с ДСТ. В данной работе углубленно изучено состояние различных систем органов у детей с ДСТ и заболеваниями ПТ и МВС, оценены многие биохимические и функциональные показатели, что позволяет предложить программы ведения и наблюдения данных групп пациентов.

Дети с ХГД обычно подлежат диспансерному учету у гастроэнтеролога после обострения заболевания на протяжении 3 лет, при наличии ЭЯП – 5 лет, при регулярном рецидивировании ХГД и ЭЯП – до передачи во взрослую службу. Пациентам с ХГД проводятся консультации педиатра и гастроэнтеролога 1-2 раза в год в течение первых 3 лет при сохранении ремиссии, при необходимости – чаще. Обычно 1 раз в год выполняются анализы крови, мочи, при наличии показаний – УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС и другие инструментальные исследования. При отсутствии возможности у пациента обратиться к

гастроэнтерологу наблюдение осуществляется педиатр, врач общей практики.

Таблица 36 – Схема диспансерного наблюдения пациентов с ХГД и ДСТ

Мероприятие	1 этап Стадия неполной клинико- лабораторной ремиссии*	2 этап Стадия ремиссии, начальный период	3 этап Стадия ремиссии
Частота плановых осмотров участковым педиатром	1	2-3	1-2
Частота наблюдения гастроэнтерологом	1-2	2	2
Клинический анализ крови	1	1-2	1 раз в год и по показаниям
Биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, амилаза)	1 и повторно при сохранении изменений	1-2	1
Копрограмма	1 и при сохранении изменений	1-2	1
Общий анализ мочи	1	1	1
Выявление инфицированности <i>H. pylori</i>	через 4-8 нед после антигеликобактерной терапии при сохранении жалоб	при наличии жалоб	при наличии жалоб
УЗИ органов брюшной полости	1	1-2	1-2
ЭГДС и гистологическое исследование биоптатов	1	1	по показаниям
УЗИ-холецистография	1	1	0-1
pН-метрия**	по показаниям	по показаниям	по показаниям
Рентгеноконтрастное исследование ПТ**	по показаниям	по показаниям	по показаниям
ДоЭхоКГ**	однократно	по показаниям	по показаниям
Определение уровня магния эритроцитов	1	1	1
Консультация ЛОР-врача	1	1	1
Консультация стоматолога	0-1	1	1
Консультация ортопеда	1	1	1
Консультация окулиста	1	1	1

*Примечание:*

\* – В количестве осмотров и обследований могут быть учтены результаты пребывания пациента в стационаре

\*\* – Выполняется при отсутствии данного исследования в анамнезе и наличии показаний

– В 2 и 3 столбиках представлена кратность мероприятий на соответствующем этапе, в 4 столбике – кратность в год, если нет других указаний.

Дети с ХГД и ДСТ имеют больший риск возникновения рецидивов заболевания, ЭЯП

ПТ, сопутствующей патологии, в связи с чем таким пациентам предлагается проходить плановые осмотры у педиатра и гастроэнтеролога не реже 2 раз в год с контролем показателей клинического минимума (таблица 36). С учетом того, что у пациентов с ДСТ патология ПТ является сочетанной с вовлечением нескольких отделов и органов данной системы, следует проводить УЗИ органов брюшной полости не реже 1 раза в год даже при отсутствии жалоб.

Для удобства ведения детей с ХГД рекомендуется выделить несколько этапов:

- 1 этап – стадия неполной клинико-лабораторной ремиссии (обычно 1-2 месяца);
- 2 этап – начальный период полной ремиссии (первые 8-10 месяцев после 1 этапа);
- 3 этап – последующий период клинико-лабораторной ремиссии, длительная/стойкая ремиссия (2-5-ый и последующие годы наблюдения).

Рекомендуемые лечебно-реабилитационные мероприятия для пациентов с ХГД и ДСТ представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Лечебно-реабилитационные мероприятия для пациентов с ХГД и ДСТ

Мероприятие	1 этап Стадия неполной клинико-лабораторной ремиссии	2 этап Стадия ремиссии, начальный период	3 этап Стадия ремиссии
Режим	охранительный	общий	общий
Физическая нагрузка	освобождение от занятий спортом на 1 месяц после обострения	подготовительная/ общая группа; ЛФК по показаниям	подготовительная/ общая группа; ЛФК по показаниям
Диета	механически и химически щадящая пища	стол с ограничением острого, копченого	по возрасту
Минеральные воды	1 курс на 1 этапе	2-3 курса в год	1-2 курса в год
Массаж спины, шеи	0-1 курс на 1 этапе	1-2 курса в год	1-2 курса в год
Физиотерапия	по показаниям	по показаниям	по показаниям
Препарат магния	1 курс на 1 этапе	1-2* курса в год	1-2* курса в год
Препарат L-карнитина	0-1 курс на 1 этапе	1-2** курса в год	1-2** курса в год
Санаторно-курортное лечение	Местный санаторий не ранее, чем через 2-3 месяца после достижения ремиссии	1 раз в год местный или федеральный санаторий	1 раз в год местный или федеральный санаторий

\* – 1 курс в год длительностью 4 недели показан пациентам с ДСТ 2 ст и НФ; 2 курса в год длительностью 6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст, МФ и ЭФ. При выборе длительности курса учитывается уровень магния эритроцитов.

\*\* – 1 курс в год длительностью 4 недели показан пациентам с ДСТ 2 ст, МФ и НФ; 2 курса в

год длительностью 6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст и ЭФ. Учитываются результаты оценки общего карнитина и фракций.

Детям показан прием минеральной воды слабой насыщенности (Смирновская, Славяновская, Ессентуки №4) из расчета 3 мл/кг на прием 2-3 раза в день, курс 2-3 недели. При высокой кислотности воду принимают за 1-1,5 часа до еды в теплом виде ( $40^{\circ}$ - $42^{\circ}$ C), при нормальной – комнатной температуры за 45 минут до еды. Санаторно-курортное лечение проводят в период ремиссии не ранее 3 месяцев после обострения заболевания в местных бальнеологических санаториях или на курортах Кавказских минеральных вод.

Вид физиотерапевтического воздействия подбирается индивидуально, оно направлено на ускорение заживления ЭЯП, уменьшение воспалительного процесса, нормализацию работы ПТ и вегетативной нервной системы. При наличии ДЖВП показано использование аппарата «Кивихол».

В случае возникновения рецидива заболевания наблюдение ведется по программам предыдущих этапов.

Диспансерное наблюдение за детьми с ХрПН обычно осуществляется до 18 лет. Предлагается расширенная схема диспансерного наблюдения пациентов с ХрПН, имеющих ДСТ (таблица 38), а также лечебно-реабилитационные мероприятия для данной группы пациентов (таблица 39).

Для удобства ведения детей с ХрПН рекомендуется выделить несколько этапов:

- 1 этап – стадия неполной клинико-лабораторной ремиссии (обычно 2-3 месяца);
- 2 этап – начальный период полной ремиссии (первые 6-9 месяцев после 1 этапа);
- 3 этап – последующий период клинико-лабораторной ремиссии, длительная/стойкая ремиссия (2-4-5-ый и последующие годы наблюдения).

У части пациентов с ДСТ обострения ХрПН протекают малосимптомно, им рекомендуется обращаться к врачу при появлении минимальных жалоб, контролировать анализы мочи в плановом порядке. С учетом высокой частоты встречаемости патологии костной системы, нарушения зрения у детей с ДСТ, а также их быстрого прогрессирования, всем пациентам с патологией СТ следует не реже 1 раза в год проходить осмотры у ортопеда, окулиста, стоматолога, при наличии показаний выполняются рентгенография позвоночника, ДоЭхоКГ, другие инструментальные исследования. Пациентам с ДСТ показано определение магния эритроцитов, общего карнитина и его фракций.

Данная схема предназначена для пациентов с отсутствием рецидивирования заболевания. При наличии жалоб, повторении обострений наблюдение ведется по программе 1-го года.

Таблица 38 – Схема диспансерного наблюдения пациентов с ХрПН и ДСТ\*

Мероприятие	1 этап Стадия неполной клинико- лабораторной ремиссии*	2 этап Стадия клинико- лабораторной ремиссии, начальный период	3 этап Стадия клинико- лабораторной ремиссии
Частота плановых осмотров участковым педиатром	1р/2-3 нед до нормализации анализов, далее 1р/мес	2-3	2
Частота наблюдения нефрологом		2	1-2
Общий анализ мочи		1 раз в 3 мес	2
Суточная моча (белок, соли), АКСМ, тест на кальцифилаксию	1-2 р/3 мес при ДМН	1	1
Клинический анализ крови	1р/мес и по показаниям	2	1
Биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, холестерин, электролиты, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП)	1-2 и по показаниям	2	1
СКФ	1	1-2	1
Бакпосев мочи	2	1-2	1
Проба Нечипоренко	2	2	1
Проба Зимницкого	2	1	1
УЗИ МВС в положении лежа и стоя с определением подвижности почек (расчет коэффициента) и органов брюшной полости	2-3	2	1
Рентгеноурологическое обследование	1**	по показаниям	по показаниям
Нефросцинтиграфия	через 4-6 мес после обострения	1 раз в 1-1,5 года при частом рецидивировании и наличии ПМР	1 раз в 1-2 года
ДоЭхоКГ	однократно	по показаниям	по показаниям
Определение уровня магния эритроцитов	1	1	1
Консультация уролога/гинеколога	2	1-2	по показаниям
Консультация ЛОР-врача	1	1	1
Консультация стоматолога	1	1	1
Консультация ортопеда	1	1	1
Консультация окулиста	1	1	1

*Примечание:*

\* – В количестве осмотров и обследований могут быть учтены результаты пребывания пациента в стационаре

\*\* – Выполняется при отсутствии данного исследования в анамнезе и наличии показаний

– Представлена кратность мероприятий в 2 и 3 столбиках на соответствующем этапе, в 4 столбике – кратность в год, если нет других указаний.

Таблица 39 – Лечебно-реабилитационные мероприятия для пациентов с ХрПН и ДСТ

Мероприятие	1 этап Стадия неполной клинико- лабораторной ремиссии	2 этап Стадия клинико- лабораторной ремиссии, начальный период	3 этап Стадия клинико- лабораторной ремиссии
Режим	охранительный	общий	общий
Физическая нагрузка	полное освобождение от занятий спортом на 1-3 мес. ЛФК по показаниям	подготовительная/ общая группа; ЛФК по показаниям	подготовительная/ общая группа; ЛФК по показаниям
Диета	химически и щадящая пища, ограничение соли	стол с ограничением острого, соленого, копченого, экстрактивных веществ	по возрасту
Минеральные воды	1-2 курса на 1 этапе	2-4 курса в год	1-2 курса в год
Массаж спины, шеи	1 курс на 1 этапе	1-2 курса в год	1-2 курса в год
Физиотерапия	по показаниям	по показаниям	по показаниям
Препарат магния	1 курс на 1 этапе	1-2* курса в год	1-2* курса в год
L-карнитин	1 курс на 1 этапе	1-2** курса в год	1-2** курса в год
Санаторно-курортное лечение	местный санаторий не ранее, чем через 2-3 месяца после достижения ремиссии	1 раз в год местный или федеральный санаторий	1 раз в год местный или федеральный санаторий

*Примечание:*

\* – 1 курс в год длительностью 4 недели показан пациентам с ДСТ 2 ст и НФ; 2-3 курса в год длительностью 4-6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст, МФ и ЭФ. Учитывается уровень магния эритроцитов.

\*\* – 1 курс в год длительностью 4 недели показан пациентам с ДСТ 2 ст, МФ и НФ; 2 курса в год длительностью 6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст и ЭФ. Учитываются результаты оценки общего карнитина и фракций.

Учитывая установленную роль в патогенезе несостоятельности СТ дефицита магния, карнитиновой недостаточности [31, 71, 290, 301], пациентам с ДСТ показаны курсы терапии препаратами магния (МагнийВ<sub>6</sub>®, Магнерот®, др.) и L-карнитина (Элькар®, др.). Особенno

такая терапия важна в периоды активного роста ребенка, когда потребности организма в этих веществах возрастают. Результаты данного исследования подчеркивают необходимость этой терапии у пациентов с патологией ПТ и МВС. Данные препараты рекомендуется назначать в возрастной дозировке в качестве монотерапии в период ремиссии по основному заболеванию не ранее чем через 2 недели после окончания основного курса лечения соматической патологии. Длительность терапии стандартная (4 недели), 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 препарат магния назначается в возрастной дозе 1 курс в год длительностью 4 недели пациентам с ДСТ 2 ст и НФ; 2-3 курса в год длительностью 4-6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст, МФ и ЭФ. Препарат L-карнитина 1 курс в год длительностью 4 недели показан пациентам с ДСТ 2 ст, МФ и НФ; 2 курса в год длительностью 6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст и ЭФ.

В период ремиссии ХрПН показан прием минеральных вод слабой и малой минерализации (сульфатно-гидрокарбонатных, магниево-кальциевых) Славяновская, Смирновская, Ессентуки №4, Кисловодский нарзан, Лужанская №1, 2, Кашинская и др. Их использование приводит к изменению рН мочи, что препятствует развитию патогенной микрофлоры, оказывает диуретический эффект. Воду назначают 3-6 раз в день в зависимости от возраста за 1-1,5 часа до еды в дозе 3 мл/кг на 1 прием. Стандартная длительность терапии 3-4 недели.

Рекомендуется организовать в детских поликлиниках прием пациентов с ДСТ в специализированном кабинете или обучить врача (педиатра, узкого специалиста) нюансам данной патологии, что позволило бы грамотно диагностировать ДСТ и давать рекомендации таким пациентам, а также расширять информированность коллег по данной проблеме.

С учетом того, что врач практически любой специальности может столкнуться с проявлениями ДСТ у детей, в помощь специалисту предлагается образовательная программа для пациента и его родителей. Она включает беседу врача и получение пациентом информационных материалов в письменном и/или электронном виде (Памятка для пациента с ДСТ, Информационные материалы для врача по работе с пациентом с ДСТ – Приложения Г, Д). В итоге пациент и врач получают сведения:

- о фенотипических и висцеральных проявлениях ДСТ у детей;
- о влиянии ДСТ на формирование и течение соматической патологии;
- об особенностях диспансерного наблюдения детей с заболеваниями ПТ, МВС и ДСТ;
- рекомендации по рациональному питанию, режиму дня, занятиям спортом;
- профессиональной ориентации подростков.

Таким образом, пациенты с соматической патологией и ДСТ требуют особого подхода,

отличающегося от стандартной ситуации. Дополнительно им рекомендуется регулярный контроль состояния костной, сердечно-сосудистой систем, зрения, оценка уровня магния, карнитинов в крови, при необходимости регулярное диспансерное наблюдение у специалистов соответствующего профиля.

Одной из главных проблем в настоящее время является отсутствие комплексного подхода к пациенту с ДСТ, разобщенность узких специалистов. В большинстве случаев каждый врач проводит обследование и дает рекомендации пациенту по своей отдельной нозологии или симптоматике, не объединяя имеющиеся сведения в целом. В перспективе необходимо организовать городской прием врача-педиатра, глубоко осведомленного в проблемах пациентов с ДСТ. Такой специалист смог бы обобщать результаты различных обследований ребенка с точки зрения проявлений ДСТ, назначать необходимое обследование и лечение, консультировать/информировать врачей различных специальностей по ведению детей с ДСТ. Существенной помощью для педиатров было бы выделение маркеров несостоительности СТ, наличие которых свидетельствует о более неблагоприятных вариантах течения соматической патологии у детей.

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.

## ГЛАВА 10

### **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВАРИАНТОВ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ТРАНСФОРМАЦИЯ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ**

#### **10.1. Прогностическая оценка риска развития эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта у детей с ДСТ**

На основании анализа полученных в исследовании данных проведено моделирование расчёта вероятности (рисков) развития у детей тяжёлого поражения ПТ в зависимости от наличия и выраженности различных фенотипических и висцеральных признаков ДСТ. Под тяжелыми вариантами заболеваний ПТ в данном случае подразумевалось наличие ЭЯП, особенно рецидивирующих и множественных, вовлекающих несколько отделов ПТ.

Для построения моделей сначала осуществлён поиск корреляционных взаимосвязей между потенциальными независимыми и зависимой переменной с использованием ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Далее все переменные, показавшие наличие корреляционных взаимосвязей с ЭЯП ПТ, включены в регрессионную модель (множественная логистическая регрессия). Использование множественной модели позволило выявить именно независимые взаимосвязи и провести поправку на множественность сравнений.

Прямая корреляционная взаимосвязь средней силы установлена между наличием ЭЯП ПТ у детей и ДСТ ( $\rho=0,323$ ,  $p<0,001$ ), в т.ч. ДСТ 3 степени ( $\rho=0,337$ ,  $p<0,001$ ), ГЭР ( $\rho=0,460$ ,  $p<0,001$ ), в т.ч. кислым ГЭР ( $\rho=0,492$ ,  $p<0,001$ ), ДГР 2-3 степени ( $\rho=0,370$ ,  $p<0,001$ ). Такие значения коэффициента ранговой корреляции  $\rho$  еще раз подтверждают роль ДСТ как важного фактора риска в развитии ЭЯП у детей. Патологический ГЭР, особенно его кислый вариант, и ДГР способствуют возникновению ЭЯП верхних отделов ПТ. Кроме того выявлена слабая положительная корреляционная связь между возникновением тяжелых вариантов патологии ПТ и следующими признаками ДСТ: высокий рост (более 90 процентиля) ( $\rho=0,162$ ,  $p<0,001$ ), искривление позвоночника ( $\rho=0,278$ ,  $p<0,001$ ), плоскостопие ( $\rho=0,123$ ,  $p<0,001$ ), готическое небо ( $\rho=0,138$ ,  $p<0,001$ ), 7 и более стигм дисэмбриогенеза ( $\rho=0,161$ ,  $p<0,001$ ), полипы, локализованные, в первую очередь, в желудке и пищеводе ( $\rho=0,175$ ,  $p<0,001$ ), комплекс МАРС и эктодермальные признаки ( $\rho=0,261$ ,  $p<0,001$ ).

Отношения шансов развития ЭЯП у детей с патологией ПТ в зависимости от наличия отдельных признаков ДСТ представлены в таблице 40 и на рисунке 105.

Таблица 40 – Коэффициенты множественной логистической регрессии между наличием ЭЯП и отдельными фенотипическими признаками ДСТ у детей с патологией ПТ

Переменная	B	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
			от	до
Наличие ДСТ	1,635	5,130	2,813	9,356
ДСТ 3 степени	1,440	4,220	1,957	9,099
ГЭР кислый и/или щелочной	1,797	6,031	3,610	10,075
ГЭР кислый	1,974	7,201	4,147	12,503
ДГР 2-3 степени	1,714	5,549	3,434	8,965
Полипы	1,448	4,256	1,762	10,279
Патология позвоночника	1,144	3,138	1,886	5,223
Плоскостопие	0,513	1,670	1,041	2,678
Готическое небо	0,630	1,877	1,120	3,147
Высокий рост (более 90 перцентиля)	0,810	2,248	1,171	4,314
Стигмы 7 и более	0,923	2,516	1,394	4,542

Примечание: здесь и далее B – нестандартизированный коэффициент множественной логистической регрессии,  $\beta$  – стандартизированный коэффициент множественной логистической регрессии, ОШ – отношение шансов.

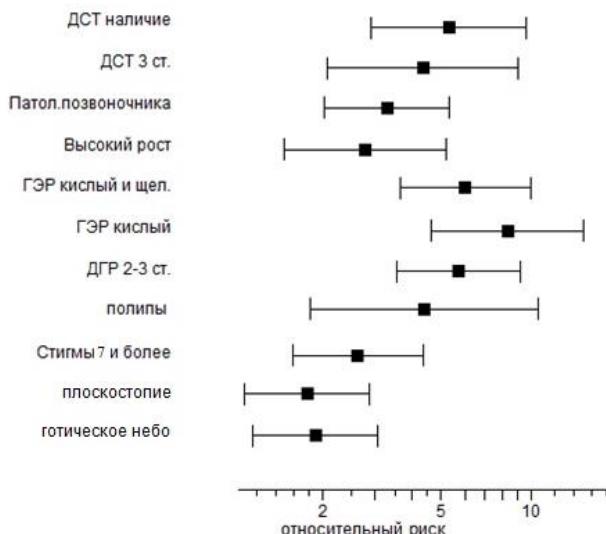


Рисунок 105 – Относительный риск развития ЭЯП в зависимости от наличия отдельных признаков ДСТ у детей с патологией ПТ

Расчет вероятности развития ЭЯП у детей с патологией ПТ, логит (1) и уравнение регрессии (2) выглядят следующим образом:

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

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

$x_1, x_2$  и т.д. в этой и последующих формулах могут быть представлены в расчетах в виде 0 или 1 в зависимости от наличия/отсутствия рассматриваемого признака.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что риск возникновения ЭЯП у детей с патологией ПТ повышается в 5,1 раз при наличии ДСТ, в 5,5-7,2 раза при наличии нарушений моторной функции верхних отделов ПТ (больше всего при кислом ГЭР), в 4,3 раза при наличии полипов в желудке и пищеводе (что может быть, по нашим данным, косвенным указанием на имеющиеся патологические рефлюксы), в 1,7-3,1 раза при наличии разных вариантов патологии костной системы, в 2,5 раза при большом количестве стигм дисэмбриогенеза (7 и более). Приведенная формула расчета вероятности ЭЯП у детей может быть использована непосредственно в указанном виде, что требует определенных временных затрат, или использована в дальнейшем для создания компьютерной программы. Последнее не входило в задачи данного исследования и предполагает реализацию в будущем в рамках выполнения последующих работ.

Среди обследованных детей все диспластические фенотипы (МФ, ЭФ и НФ) были статистически значимо чаще ассоциированы с развитием тяжёлого поражения ПТ по сравнению с детьми без ДСТ. Корреляционная взаимосвязь средней силы установлена между наличием ЭЯП ПТ и каждым фенотипом: МФ ( $\rho=0,362$ ,  $p<0,005$ ), ЭФ ( $\rho=0,319$ ,  $p<0,008$ ), НФ ( $\rho=0,387$ ,  $p<0,001$ ).

Отношения шансов развития ЭЯП ПТ у детей с разными диспластическими фенотипами в сравнении с детьми без ДСТ представлены в таблице 41 и на рисунке 106. Из них следует, что вероятность возникновения ЭЯП у пациентов с патологией ПТ и каким-либо диспластическим фенотипом увеличивается в 4-4,7 раза по сравнению с детьми без ДСТ.

Таблица 41 – Отношения шансов развития ЭЯП у детей с патологией ПТ и разными диспластическими фенотипами в сравнении с детьми без ДСТ

Фенотип	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
		от	до
МФ	4,722	2,033	10,971
ЭФ	3,966	1,863	8,441
НФ	4,576	2,417	8,664

Представляло несомненный интерес исследование наличия взаимосвязи разных переменных и ЭЯП ПТ отдельно для каждого фенотипа в сравнении с детьми без ДСТ.

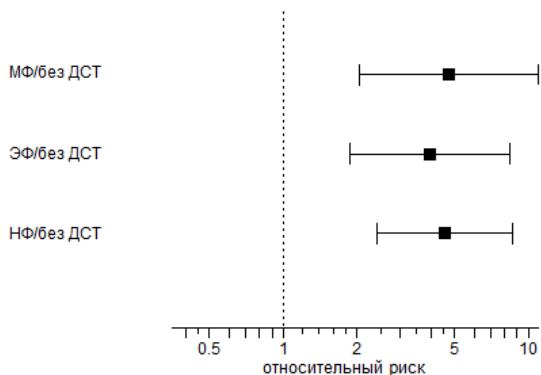


Рисунок 106 – Относительный риск развития ЭЯП у детей с патологией ПТ и разными диспластическими фенотипами при сравнении с группой без ДСТ

У детей с МФ и патологией ПТ выявлена корреляционная взаимосвязь между возникновением ЭЯП и наличием ГЭР ( $\rho=0,392$ ,  $p<0,020$ ), в первую очередь, его кислого варианта ( $\rho=0,387$ ,  $p<0,029$ ), ДГР 2-3 ст. ( $\rho=0,314$ ,  $p<0,047$ ). И, наоборот, риск ЭЯП в данной группе меньше (выявлена слабая отрицательная связь), если у ребенка имеются проявления несостоятельности СТ со стороны небольшого количества систем органов (не более 4) ( $\rho=-0,288$ ,  $p<0,05$ ). Результаты расчета отношения шансов для данной группы пациентов представлены в таблице 42 и на рисунке 107. Доверительный интервал для щелочного ГЭР пересекает 1, что подчеркивает существенную роль для возникновения ЭЯП, в первую очередь, кислого варианта ГЭР.

Таблица 42 – Коэффициенты множественной логистической регрессии между наличием ЭЯП и отдельными признаками ДСТ для детей с МФ и патологией ПТ

Переменная	B	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
			от	до
ГЭР кислый и/или щелочной	1,764	5,833	1,231	27,632
ГЭР кислый	1,718	5,571	1,128	27,523
ГЭР щелочной	0,000	1,0	0,057	17,509
ДГР 2-3 степени	1,312	3,714	1,004	15,260
Признаки ДСТ со стороны 1-4 систем органов	-1,474	0,229	0,039	0,958

Вероятность возникновения ЭЯП у детей с МФ и патологией ПТ, логит (3) и уравнение регрессии (4) выглядят следующим образом:

$$\text{logit} = 1,993 + 1,764 \times x_1 + \dots - 1,474 \times x_4 \quad (3)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (4)$$

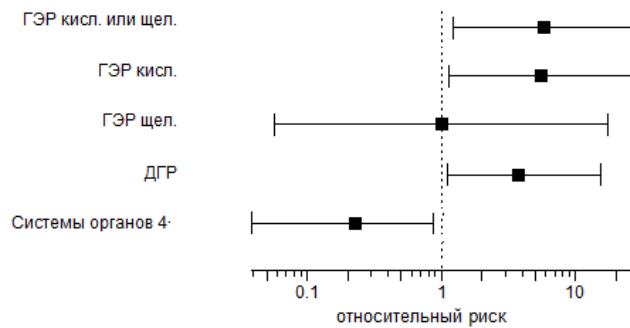


Рисунок 107 – Относительный риск возникновения ЭЯП при наличии отдельных признаков ДСТ у детей с МФ и патологией ПТ

Итак, приведенные расчеты свидетельствуют о том, что риск возникновения ЭЯП у детей с МФ и патологией ПТ повышается в 5,6 раз при наличии патологического кислого ГЭР, в 3,7 раза при ДГР 2-3 степени выраженности и уменьшается в 4 раза при наличии признаков несостоятельности СТ со стороны небольшого количества систем органов (не более 4).

Таблица 43 – Коэффициенты множественной логистической регрессии между наличием ЭЯП и отдельными признаками ДСТ для детей с ЭФ и патологией ПТ

Переменная	B	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
			от	до
Патология костей груди	1,78976	4,670	2,039	6,652
ГМС 3 степени	1,47257	2,981	1,411	3,967
Высокие	0,69649	1,708	1,291	2,472
Комплекс МАРС	1,06091	2,889	1,224	9,029
ГЭР кислый	1,43031	4,180	1,133	15,419

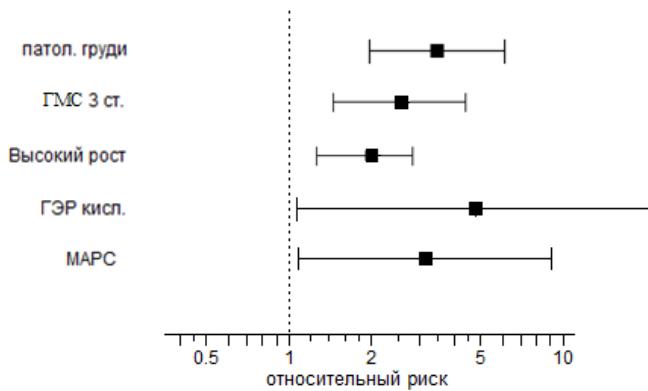


Рисунок 108 – Относительный риск развития ЭЯП при наличии отдельных признаков ДСТ у детей с ЭФ и патологией ПТ

У детей с ЭФ и патологией ПТ установлена корреляционная взаимосвязь средней силы между возникновением ЭЯП и кислым ГЭР ( $\rho=0,329$ ,  $p<0,027$ ), слабая положительная – с наличием комплекса МАРС ( $\rho=0,256$ ,  $p<0,045$ ), высоким ростом пациента (более 90

перцентиля) ( $\rho=0,278$ ,  $p<0,046$ ), ГМС 3 ст ( $\rho=0,187$ ,  $p<0,031$ ) и патологическим изменением формы грудной клетки ( $\rho=0,214$ ,  $p<0,009$ ).

Вероятность возникновения ЭЯП у детей с ЭФ и патологией ПТ логит (5) и уравнение регрессии (6) выглядят следующим образом:

$$\text{logit} = 2,032 + 1,790 \times x_1 + \dots + 1,430 \times x_5 \quad (5)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (6)$$

Итак, данные таблицы 43 и рисунка 108 свидетельствуют о том, что риск возникновения ЭЯП у детей с ЭФ и патологией ПТ повышается в 4,2 раза при наличии кислого ГЭР, в 4,7 раза при воронкообразной или килевидной деформации грудной клетки, в 2,9-3 раза при наличии комплекса МАРС и выраженной ГМС. Если ребенок с ЭФ высокого роста, то вероятность появления ЭЯП возрастает в 1,7 раза. Рост прогностического риска у детей с ЭФ и патологией ПТ при наличии костных изменений и МАРС, видимо, отражает мультисистемность проблемы несостоятельности СТ.

Таблица 44 – Коэффициенты множественной логистической регрессии между наличием ЭЯП и отдельными признаками ДСТ для детей с НФ и патологией ПТ

Переменная	B	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
			от	до
комплекс МАРС	0,954	2,648	1,106	3,848
ГЭР кислый и/или щелочной	2,031695	7,627	3,307	17,586
ГЭР кислый	2,108029	8,232	3,398	19,940
ГЭР щелочной	1,215	4,141	1,289	9,671
ДГР 2-3 степени	1,811399	6,119	2,631	14,229
Полипы	1,144223	3,140	1,242	10,707
Признаки ДСТ со стороны 1-4 систем органов	-0,95451	0,385	0,166	0,882

У детей с НФ и патологией ПТ выявлена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы для ЭЯП и всех вариантов нарушения моторной функции верхних отделов ПТ: кислый ГЭР ( $\rho=0,472$ ,  $p<0,001$ ), щелочной ГЭР ( $\rho=0,355$ ,  $p<0,001$ ), ДГР ( $\rho=0,412$ ,  $p<0,001$ ), а также комплекса МАРС ( $\rho=0,328$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того установлена слабая положительная корреляция ЭЯП ПТ с наличием полипов в пищеводе, желудке ( $\rho=0,180$ ,  $p=0,049$ ). Риск ЭЯП меньше, если у ребенка с НФ имеются проявления несостоятельности СТ со стороны небольшого количества систем органов (не более 4) ( $\rho=-0,222$ ,  $p=0,024$ ). В таблице 44 и на рисунке 110 представлены результаты проведения множественной логистической регрессии между наличием ЭЯП и отдельными признаками ДСТ для детей с НФ и патологией ПТ.

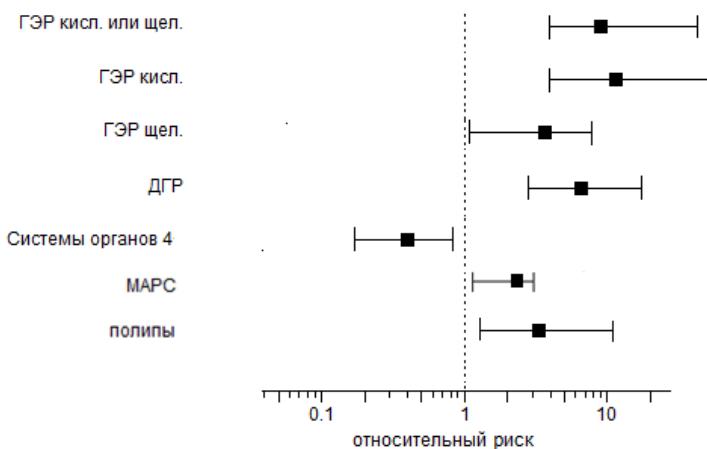


Рисунок 110 – Относительный риск развития ЭЯП при наличии отдельных признаков ДСТ у детей с НФ и патологией ПТ

Расчет вероятности развития ЭЯП у детей с НФ и патологией ПТ, логит (7) и уравнение регрессии (8) выглядят следующим образом:

$$\text{logit} = 1,488 + 0,954 \times x_1 + \dots - 0,955 \times x_7 \quad (7)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (8)$$

Итак, приведенные выше расчеты свидетельствуют о том, что риск возникновения ЭЯП у детей с НФ и патологией ПТ повышается в 7,6 раз при наличии патологического ГЭР (при кислом ГЭР – в 8,2 раза, при щелочном – в 4,1 раз), в 6,1 раз при наличии ДГР 2-3 степени, в 2,6 раз – при наличии комплекса МАРС. Вероятность ЭЯП в данной группе пациентов уменьшается в 3 раза при выявлении маркеров несостоятельности СТ со стороны небольшого количества систем органов (не более 4), что еще раз подчеркивает, что системное вовлечение СТ обычно протекает у пациентов с ДСТ более тяжело.

Таким образом, моделирование риска развития ЭЯП у детей с патологией ПТ показало, что факторами, повышающими вероятность более тяжелых вариантов патологии верхних отделов ПТ, являются нарушения моторной функции (ГЭР, ДГР), что чаще бывает у детей с ДСТ. Кроме того, косвенно свидетельствуют о повышенном риске ЭЯП маркеры со стороны костной системы (искривление позвоночника, др.) и сердца (комплекс МАРС). Более тяжелые варианты течения патологии ПТ ожидаем у детей с большим количеством маркеров ДСТ (более 7), менее тяжелые – у пациентов с признаками несостоятельности СТ со стороны небольшого количества систем органов, что подтверждается данными других авторов [6, 89, 132, 134].

Моделирование риска развития ЭЯП у детей с патологией ПТ позволяет дифференцировать подходы к ведению и лечению таких пациентов, в частности при повышении расчетного прогностического риска в 2-3 раза рекомендуется чаще на 1 раз, чем это предполагается по стандартной схеме наблюдения, проводить осмотры детей, возможно, назначать углубленное обследование даже при небольшом наборе жалоб. При повышении

риска возникновения ЭЯП в 4-5 раз и более лечащему доктору рекомендуется проводить осмотры на 1-2 раза чаще в течение года, рассмотреть вопрос о назначении пациенту пролонгированных курсов терапии, физиотерапевтических методах воздействия, профилактическом противорецидивном и санаторно-курортном лечении.

## **10.2. Прогностическая оценка риска развития тяжелого течения хронического пиелонефрита у детей с ДСТ**

В аналогичном ключе, как в предыдущем разделе, проведено моделирование расчёта вероятности (риска) развития у детей тяжёлого течения ХрПН с учетом признаков ДСТ. Был применен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмана, множественная логистическая регрессия.

Случаи ХрПН расценивались как тяжелые у пациентов с ПМР 3-4 степени и/или аномалиями развития МВС (особенно их комбинацией), способствующими частому рецидивированию ХрПН (несколько раз в год), требующие многократного оперативного вмешательства, с появлением выраженных очагов нефросклероза, временным нарушением функций почек. Пациенты с существенными и постоянными нарушениями функции почек, находящиеся на диализе в исследование не включались.

Установлена корреляционная взаимосвязь между тяжелым вариантом ХрПН и наличием ДСТ ( $\rho=0,391$ ,  $p<0,001$ ), особенно ДСТ 3 степени ( $\rho=0,662$ ,  $p<0,001$ ), эктодermalными признаками (при учете их в совокупности ( $\rho=0,391$ ,  $p<0,001$ ), а также по отдельности – стрии ( $\rho=0,362$ ,  $p<0,001$ ), грыжи ( $\rho=0,353$ ,  $p<0,001$ )). Ранговый анализ подтвердил взаимосвязь средней силы между тяжелым ХрПН и количеством стигм дисэмбриогенеза: при наличии 6 и более стигм  $\rho=0,331$  ( $p<0,001$ ), 8 и более стигм  $\rho=0,377$  ( $p<0,001$ ), 10 и более стигм  $\rho=0,419$  ( $p<0,001$ ). Кроме того установлена корреляция слабой силы между тяжелыми вариантами ХрПН и нефроптозом ( $\rho=0,244$ ,  $p=0,015$ ), наличием кист ( $\rho=0,271$ ,  $p=0,005$ ), плоскостопия ( $\rho=0,278$ ,  $p=0,004$ ).

Ранговый корреляционный анализ свидетельствует о том, что наличие ДСТ, особенно ДСТ 3 степени, ряда эктодермальных признаков является важным фактором, указывающим на повышенный риск развития тяжелых вариантов ХрПН у детей. Использование множественной логистической регрессии позволило провести поправку на множественность сравнений и создать математическую модель для расчета риска возникновения тяжелых форм ХрПН у детей с ДСТ.

Отношения шансов развития тяжелых форм ХрПН у детей в зависимости от наличия отдельных признаков ДСТ представлены в таблице 45 и на рисунке 110.

Таблица 45 – Коэффициенты множественной логистической регрессии между наличием тяжелого ХрПН и отдельными фенотипическими признаками ДСТ у детей

Переменная	B	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
			от	до
Наличие ДСТ	0,599935	1,822	1,497	2,217
ДСТ 3 степени	0,971915	2,643	1,749	3,994
Плоскостопие 2-3 ст	1,337629	3,810	1,472	9,856
Стрии	2,503238	12,222	2,510	59,507
Кисты	1,475221	4,372	1,462	13,069
Грыжи	2,03862	7,680	2,262	26,075
Нефроптоз	1,07875	2,941	1,214	7,125
Эктодермальные признаки в целом	1,59777	4,942	2,073	11,784
Стигмы 7 и более	2,777887	16,085	2,066	125,262
Стигмы 9 и более	3,041184	20,930	2,702	162,135

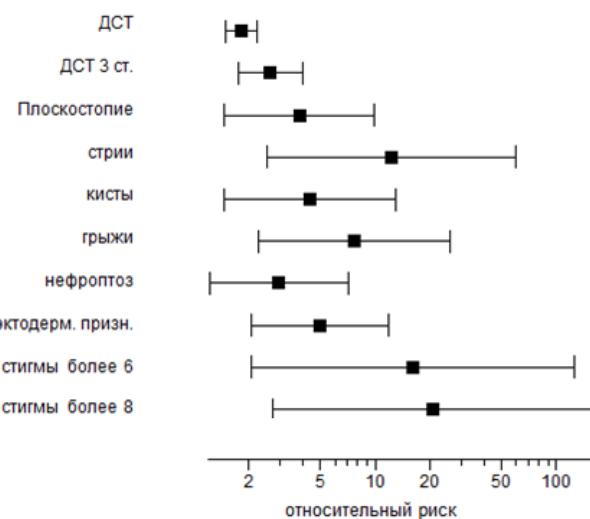


Рисунок 110 – Относительный риск развития тяжелых форм ХрПН у детей в зависимости от наличия отдельных признаков ДСТ

Моделирование вероятности развития тяжёлого поражения МВС у детей с ХрПН, логит (9) и уравнение регрессии (10) выглядят следующим образом:

$$\text{logit} = 2,491 + 0,600 \times x_1 + \dots + 3,000 \times x_{10} \quad (9)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (10)$$

Итак, приведенные выше расчеты свидетельствуют о том, что риск возникновения тяжелых форм ХрПН у детей повышается в 1,8 раз при наличии ДСТ и еще больше – в 2,6 раза при наличии ДСТ 3 степени. Такие маркеры ДСТ как стрии (в 12,2 раза), грыжи (в 7,7 раз), кисты (в 4,4 раза), эктодермальные признаки в целом (в 4,9 раз), плоскостопие 2-3 ст (в 3,8 раз)

также указывают на повышенный риск развития тяжелого ХрПН. При наличии большого количества стигм ДСТ риск развития тяжелых вариантов ХрПН резко возрастает: если имеются 7 стигм и более – в 16 раз, 9 стигм и более – в 20,9 раза.

В ходе работы предпринята попытка выявить отдельные маркеры ДСТ у пациентов с разными диспластическими фенотипами, ассоциированные с тяжелыми вариантами ХрПН. Так, для детей с МФ установлена прямая корреляционная взаимосвязь с наличием деформации желчного пузыря ( $\rho=0,285$ ,  $p<0,05$ ), ГМС 3 ст ( $\rho=0,537$ ,  $p<0,001$ ), эктодермальных признаков ( $\rho=0,468$ ,  $p<0,05$ ). По нашим расчетам, если ребенок с МФ не отличается пониженным весом, то риск тяжелого течения ХрПН у него уменьшается ( $\rho=0,722$ ,  $p=0,001$ ). В таблице 46 и на рисунке 111 представлены результаты проведения множественной логистической регрессии между наличием тяжелых форм ХрПН и отдельными признаками ДСТ для детей с МФ.

Таблица 46 – Коэффициенты множественной логистической регрессии между наличием тяжелых вариантов ХрПН и отдельных признаков ДСТ у детей с МФ

Переменная	B	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
			от	до
Деформация желчного пузыря	0,65723	1,452	1,317	4,894
ГМС 3 степени	2,70805	11,000	2,258	99,639
Эктодермальные признаки в целом	1,686399	5,400	0,437	66,671
Нехудые дети	-2,48891	0,083	0,013	0,544

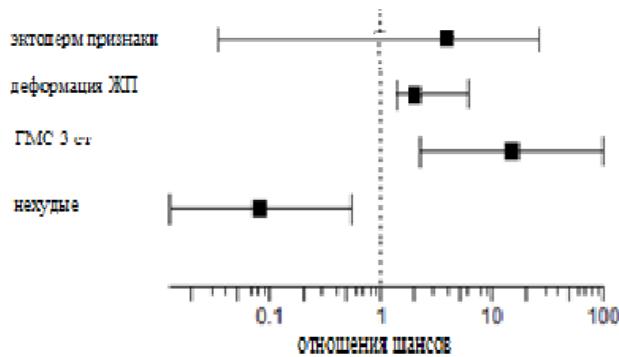


Рисунок 111 – Относительный риск возникновения тяжелых форм ХрПН при наличии отдельных признаков ДСТ у детей с МФ

Для детей с МФ и ХрПН расчет вероятности развития тяжёлого варианта поражения МВС, логит (11) и уравнение регрессии (12) следующие:

$$\text{logit} = 16,085 + 0,657 \times x_1 + 2,708 \times x_2 - 2,489 \times x_3 \quad (11)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (12)$$

Регрессионный анализ продемонстрировал, что риск тяжелых вариантов ХрПН у детей с МФ резко увеличивается (в 11 раз) при наличии у них ГМС 3 ст и в 1,4 раза, если имеется

деформация желчного пузыря. При данном способе статистической обработки данных существенная роль эктодермальных признаков как предиктора тяжелого течения ХрПН у детей с МФ не подтвердилась.

Для пациентов с ЭФ и ХрПН корреляционный анализ выявил прямую корреляционную взаимосвязь с наличием грыж ( $\rho=0,468$ ,  $p<0,01$ ), кист ( $\rho=0,285$ ,  $p<0,05$ ), spina bifida ( $\rho=0,537$ ,  $p<0,01$ ). Кроме того установлена отрицательная связь средней силы в отношении косоглазия ( $\rho=-0,456$ ,  $p=0,049$ ), т.е. тяжелые формы ХрПН у нашей группы пациентов с ЭФ не сопровождались наличием косоглазия. Результаты проведения множественной логистической регрессии для указанных признаков у детей с ЭФ представлены в таблице 47, на рисунке 112.

Таблица 47 – Коэффициенты множественной логистической регрессии между наличием тяжелых вариантов ХрПН и отдельных признаков ДСТ у детей с ЭФ

Переменная	B	$\beta$ (ОШ)	Доверительный интервал для $\beta$	
			от	до
Грыжи	0,84415	1,9638	1,609	3,585
Кисты	0,73407	1,5496	1,265	3,147
Spina bifida	1,14508	3,2146	2,758	4,891
Spina bifida в пояснично-крестцовой зоне	2,89652	6,7132	4,973	9,382
Косоглазие	-1,78976	0,167	0,059	0,462

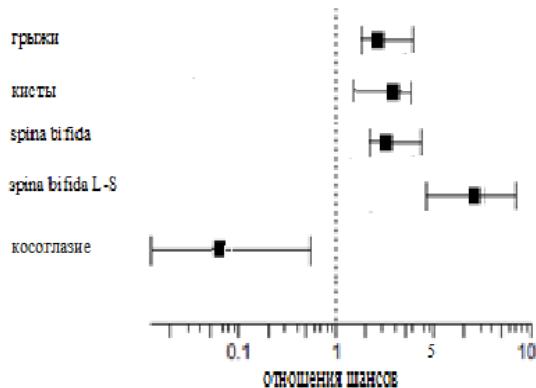


Рисунок 112 – Относительный риск возникновения тяжелых форм ХрПН при наличии отдельных признаков ДСТ у детей с ЭФ

Расчет вероятности развития тяжёлого поражения МВС у детей с ЭФ и ХрПН, логит (13) и уравнение регрессии (14) выглядят следующим образом:

$$\text{logit} = 1,399 + 0,944 \times x_1 \dots - 1,790 \times x_4 \quad (13)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (14)$$

Итак, у детей с ЭФ риск развития более тяжелых вариантов ХрПН повышается в 2 раза при наличии грыж, в 1,5 раза, если у ребенка есть кисты, в 3,2 раза при наличии *spina bifida* и в 6,7 раз, если *spina bifida* локализуется в пояснично-крестцовом отделе.

Для детей с НФ установлена прямая корреляционная взаимосвязь с наличием только одного признака – большим количеством маркеров несостоятельности СТ (более 8) ( $\rho=0,305$ ,  $p<0,01$ ). Коэффициенты множественной логистической регрессии для этого случая составили: В – 0,894,  $\beta$  – 2,763, ОШ 1,214–4,567. Логит (15) и уравнение регрессии (16) следующие:

$$\text{logit} = 1,845 + 0,894 \times x_1 \quad (15)$$

$$y = \exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})] \quad (16)$$

Следовательно, при наличии более 8 маркеров ДСТ риск тяжелого варианта ХрПН у детей с НФ повышается в 2,8 раза.

Таким образом, оптимизация лечебно-диагностического подхода к ведению детей с патологией ПТ, МВС и ДСТ обуславливает необходимость расчета риска развития тяжелых вариантов описываемых заболеваний. На основании проведенных исследований разработан алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов с ДСТ. Так, при наличии симптомов, повышающих прогностический риск в 2-3 раза, рекомендуется проводить диспансерное обследование ребенку на 1 раз чаще, чем в стандартных случаях, в 4 и более раз – на 2 раза чаще, т.е. не 2 раза в течение года, а 4. Объем обследования определяет врач в каждой конкретной ситуации. Подробные схемы наблюдения пациентов с ХГД, ХрПН и ДСТ с учетом стадии заболевания приведены в главе 9.3 и в практических рекомендациях по диспансерному наблюдению детей с указанной патологией, утвержденных региональным министерством здравоохранения.

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.

### **10.3. Динамика развития диспластических проявлений у детей в онтогенезе**

В данной работе приводятся результаты обследования детей разного возраста с разной патологией. Объединяющим и новым моментом для всех них является учет наличия ДСТ и диспластических фенотипов. Наблюдение за пациентами продемонстрировало, что никто из них не родился с полным набором маркеров ДСТ, обнаруженных позднее, в подростковом возрасте. Все дети менялись с годами, у них появлялись новые симптомы ДСТ, а какие-то, наоборот, нивелировались. Состояние 78-84% обследованных детей прослежено в анамнезе (по данным истории развития ребенка, выпуск из стационарного обследования) и катамнезе в

течение 3-7 лет наблюдения. В результате проведена оценка степени выраженности симптомов ДСТ у одних и тех же детей в 3 года, 6 и 14 лет. Данные сроки были выбраны в связи с тем, что именно в этом возрасте дети проходили расширенное обследование, в том числе перед поступлением в детский сад и школу, и имелась объективная медицинская информация. У большинства наших пациентов удалось проследить динамику появления симптомов со стороны различных систем и органов, сравнить группы с ДСТ и без ДСТ. Отличия между ними по срокам возникновения симптомов и заболеваний были существенными. Частично они описаны в главах 3-6. Здесь приведем еще несколько примеров, иллюстрирующих прогредиентные изменения различных систем и органов.

Показательными являются изменения со стороны костной системы. У многих детей в 2-3 года диагностировалось плоскостопие. Затем в группе детей без ДСТ физиологические процессы развивались, оно проходило, возникая вновь у части детей уже в возрасте 8-10 лет как реакция на повышенную физическую нагрузку, неподходящую обувь и пр. У детей с ДСТ часто наблюдалась другая динамика: в 4-6 лет плоскостопие сохранялось, далее ортопеды замечали вальгусное искривление стоп и голеней. В школьный период у части детей плоскостопие прогрессировало до 2 ст, в том числе даже у некоторых детей, которые использовали специальные стельки в обувь. Похожая ситуация складывалась и в отношении искривления позвоночника: у детей с ДСТ сколиотическая осанка и сколиоз возникали раньше (в 5-7 лет) и быстрее прогрессировали. Хотя надо отметить, что в настоящее время данная патология является крайне распространенной и без участия ДСТ.

Дети не рождались с ВДГ. У детей с ДСТ чаще всего на 2-3 году жизни формировалось легкое вдавление грудины, которое у части пациентов в 6-9 лет увеличивалось, формируя ВДГ разной глубины. В школьном возрасте у представителей этой группы возникали асимметричные вдавления на ребрах или, наоборот, разрастания костной ткани на груди, голове, конечностях. Такие изменения костей грудной клетки были характерны именно для детей с ДСТ. Многие стигмы были врожденными или возникали в ранние сроки (spina bifida, ДИ ШОП), но нередко диагностика данных состояний осуществлялась намного позднее – в подростковом возрасте, при обращении за медицинской помощью по поводу головной боли, нарушения зрения и пр.

У детей рано диагностировались эктодермальные проявления ДСТ. На 1-ом году это гемангиомы, грыжи, фимоз, в 2-3 года – пятна пигментации. Сроки обнаружения кист зависели, в первую очередь, от их локализации, нередко они были случайной находкой. Манифестация атопического дерматита у детей с ДСТ и без ДСТ происходила одновременно, обычно на 1-ом году жизни. Помимо того, что атопический дерматит в группе с ДСТ возникал чаще и протекал тяжелее, у части пациентов с ДСТ его проявления сохранялись и в школьный период. В

подростковом возрасте в 12-14 лет в основной группе появлялись угревая болезнь, атрофические стрии, не связанные с ожирением.

У пациентов с ДСТ раньше, чем в группе сравнения возникала миопия: обычно в 5-8 лет в отличие от 10-12 лет в группе без ДСТ. В ряде случаев у пациентов с ДСТ наблюдалось быстрое ухудшение остроты зрения с 0,8-0,9 до 0,2-0,3 за 1-2 года, что не было типично для детей без ДСТ. Миопия нередко прогрессировала, несмотря на лечение у окулиста. У школьников с ДСТ часто диагностировали астигматизм, ангиопатию сетчатки, у некоторых гиперметропию.

Диагностика изменений со стороны внутренних органов во многом определялась сроками проведения инструментальных исследований. В целом для детей с ДСТ на 1-ом году жизни были характерны неравномерные прибавки массы тела, длительно функционирующее ООО; в дошкольном возрасте – носовые кровотечения, запоры, нарушения уродинамики на фоне врожденных аномалий развития МВС; позднее, в школьный период – ЭЯП ПТ, усиление ПМК; в 14-16 лет – ГЭРБ, формирование осложнений патологии МВС.

В результате к подростковому возрасту у большинства детей с ДСТ имелось по 10-15 и более маркеров со стороны 5 и более систем, т.е. для таких пациентов характерна полисистемность вовлечения СТ. В группе детей без ДСТ в том же возрасте чаще всего выявлялось 4-5 маркеров со стороны 2-3 систем и органов.

В Российских рекомендациях по ДСТ у детей приводятся определения состояний повышенной висцеральной и внешней стигматизации [208]. Повышенный порог диспластической стигматизации диагностируется при наличии 3-5 внешних малых костно-суставных, мышечных признаков вовлечения СТ, а также единичных внутренних признаков. Повышенная висцеральная стигматизация определяется при выявлении не менее 3 признаков, к которым относятся симптомы со стороны соматических органов, в том числе МАРС, патология зрения, геморрагический синдром, а также единичные внешние признаки. На основании данных анамнеза и катамнеза у обследованных детей оценены проявления ДСТ и варианты диспластической стигматизации в 3, 6 и 14 лет. Эти результаты представлены на рисунке 113.

Оказалось, что в группе детей без ДСТ в 3 года у большинства выявлено 1-2 или 3-4 маркера ДСТ. В подростковом возрасте вариант с единичными стигмами стал редким. У половины детей определялась повышенная внешняя, у 1/3 – повышенная висцеральная стигматизация. В группе с ДСТ уже в 3 года количество маркеров было выше: 82% детей имели повышенную стигматизацию в той или иной форме. У каждого десятого ребенка по совокупности баллов можно было диагностировать ДСТ. В дальнейшем наблюдалась трансформация состояний с повышенной стигматизацией в полноценные проявления ДСТ 2 или 3 степени выраженности. При тяжелой ДСТ манифестация симптомов происходила

раньше, и раньше функциональные нарушения переходили в заболевания с морфологическими изменениями, например, функциональная диспепсия – в хронический гастрит.

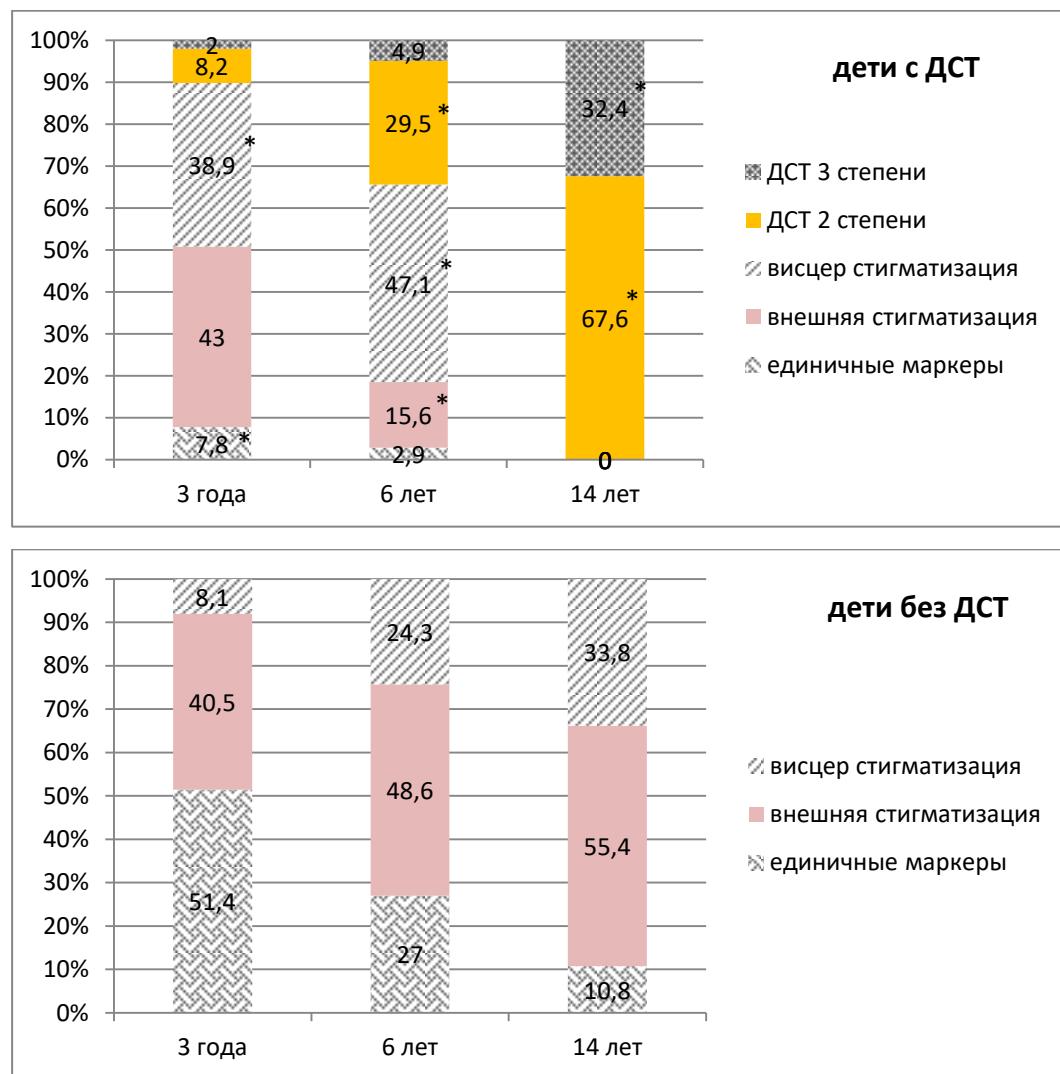


Рисунок 113 – Динамика стигматизации у детей с ДСТ и без ДСТ в зависимости от возраста

*Примечание: \* – p<0,05 при сравнении детей с ДСТ и без ДСТ*

Таким образом, можно говорить о континууме переходных состояний от наличия единичных маркеров через варианты с повышенной внешней или висцеральной стигматизации к развитию полисистемных проявлений ДСТ различной степени выраженности. Данное заключение можно представить в виде схемы (рисунок 114).

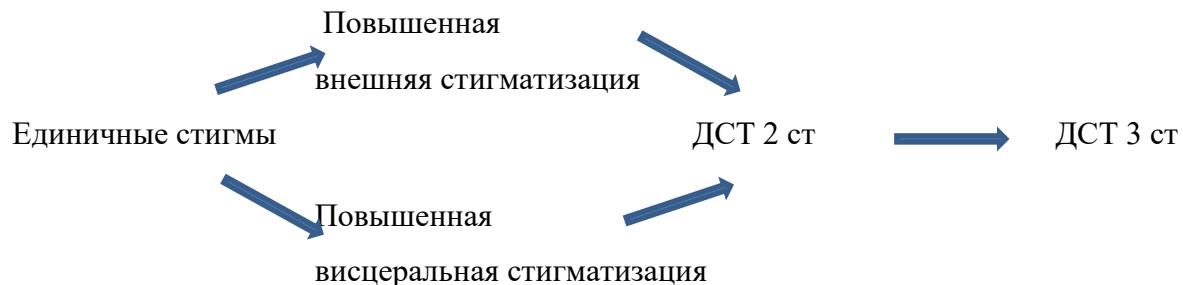


Рисунок 114 – Трансформация проявлений ДСТ у детей в процессе онтогенеза

Конечно, нас заинтересовала динамика манифестации диспластических симптомокомплексов у детей с разными фенотипами. У пациентов с МФ на 1-2 году жизни обычно выявлялись АРТр и другие МАРС. ПМК 1 ст в большинстве случаев формировался не позднее 4-6 лет, в этом же возрасте чаще всего диагностировались миопия, легкое вдавление грудины, готическое небо, долихоколон. В период вытяжения в 5-7 лет вдавление грудины превращалось в ВДГ, начинали формироваться килевидные изменения грудины, усиливались проявления долихостеномелии. Позднее в 10-12 лет появлялись экзостозы, асимметричные вдавления на грудной клетке, прогрессировала миопия. У подростков уже нередко обнаруживались пролапсы нескольких клапанов, ПМК 2 ст, комплекс МАРС. Период вытяжения в 11-14 лет сопровождается появлением гастро- и нефроптоза. При склонности пациентов к заболеваниям ПТ в 13-14 лет могут возникать ЭЯП ПТ, в 15-16 лет – патология желудочно-пищеводного перехода, кислый ГЭР и эрозивный эзофагит. В 15-17 лет проявляется остеохондроз, у некоторых гидронефроз.

Таким образом, формирование МФ чаще всего происходит через этап повышенной висцеральной стигматизации.

У детей с ЭФ очень рано на 1-2 году жизни выявляются такие признаки ДСТ как гемангиомы, грыжи, гипоплазия почки, косоглазие, атопический дерматит, ЭКХ. В 3-5 лет часто обнаружаются другие МАРС, кисты, пятна пигментации, носовые кровотечения, плоскостопие, функциональные запоры. В 7-11 лет типично быстрое формирование ВДГ, сколиоза, эпизоды анемии. Для многих подростков с ЭФ характерны ДИ ШОП, множественные невусы, стрии, угревая болезнь, изменение формы желчного пузыря, структурные нарушения ЧЛС. ПМР обнаруживается в раннем и дошкольном возрасте. В периоды вытяжения в 5-7 лет присоединяются повышенная подвижность почек и их ротация. Раньше, чем при других фенотипах, в 11-12 лет, в 1/3 случаев в 8-10 лет возникают ЭЯП ПТ. В 14-16 лет могут встречаться спаечная болезнь и рубцовые изменения кожи при угревой болезни.

Формирование ЭФ происходит чаще всего через стадию повышенной внешней стигматизации.

Дети с НФ также не рождаются в таком состоянии. Они проходят свой путь развития, который во многом схож с описанными выше, но имеет свои особенности. Так, многие симптомы здесь формируются позднее: сколиотическая осанка и плоскостопие в 6-8 лет, миопия и ПМК 1 ст – в раннем школьном возрасте. Позднее формируется сколиоз 1 ст, другие изменения костей грудной клетки. ПМР обычно проявляется в раннем возрасте. В 11-14 лет возможны ЭЯП ПТ, образование полипов, патологический ДГР, в 15-17 лет – ГЭР и эрозивный эзофагит. Формирование НФ происходит через этапы повышенной внешней или висцеральной стигматизации.

Неожиданным открытием были случаи трансформации одного фенотипа в другой. Так, наблюдение в катамнезе за ребенком с НФ показало, что на каком-то этапе у него увеличилось количество эктодермальных проявлений, присоединились типичные висцеральные маркеры – в результате у него сформировался ЭФ. В обследованной группе детей было 2 похожих случая. Мы не наблюдали трансформацию НФ в МФ, но, вероятно, это также возможно.

Динамика формирования диспластических фенотипов у детей представлена на рисунке 115.

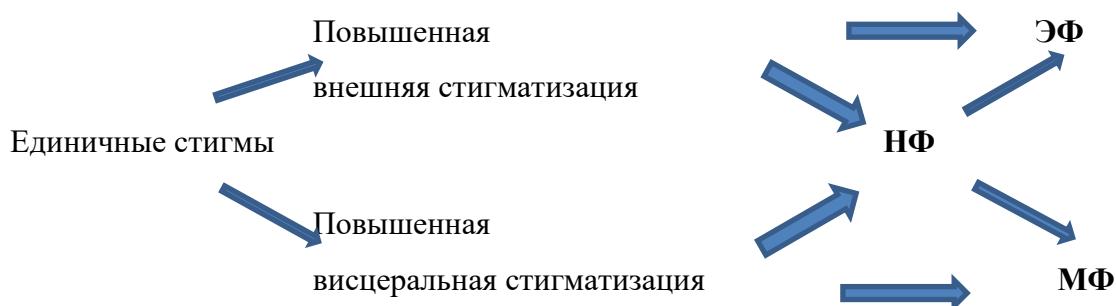


Рисунок 115 – Динамика формирования диспластических фенотипов у детей в процессе онтогенеза

Таким образом, для детей с ДСТ типично прогредиентное развитие симптомокомплексов во времени. У пациентов с разными фенотипами имеются различные по возрасту потенциально опасные периоды для возникновения тех или иных симптомов и проблем. Знание таких периодов поможет лечащему врачу иметь диагностическую настороженность, провести соответствующее обследование и принять лечебные меры.

Созданная математическая модель прогностической оценки риска развития тяжелых вариантов патологии ПТ и МВС у детей с ДСТ позволяет дифференцировать подходы к ведению пациентов с разным уровнем прогностического риска. Впервые выделены наиболее значимые маркеры такого риска у детей с разными диспластическими фенотипами. Выявление высокого прогностического риска развития более тяжелых вариантов соматической патологии позволит врачам своевременно назначить комплексное обследование и оптимизировать лечебно-реабилитационные мероприятия при ведении ребенка с ДСТ.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соединительная ткань (СТ), являясь самой распространенной тканью в организме, создает основу строения и, в конечном итоге, функционирования многих систем и органов. Чем сложнее система, тем чаще и легче в ней возникают нарушения большей или меньшей степени выраженности. Большие нарушения приводят к серьезным поломкам, возникновению тяжелых заболеваний. Если перейти от обобщающих аналогий к деятельности человеческого организма, то это дифференцированные формы ДСТ, обусловленные мутациями в определенных генах. Малые нарушения в строении и функциях СТ (собственно ДСТ) в целом не препятствуют деятельности всей системы – организма, но, безусловно, оказывают на нее свое модифицирующее влияние. Наиболее важным временным интервалом здесь является период детства, когда происходит формирование и становление всех структур и функций организма. Изучению данной проблемы и посвящено это исследование.

В качестве модели выбраны заболевания ПТ и МВС. Данный выбор обусловлен несколькими причинами. С одной стороны, в этих системах СТ является одной из ключевых. По сведениям литературы установлена связь ДСТ и многих заболеваний данных систем органов [296, 309, 325, 316, 340]. Среди заболеваний ПТ у детей одним из самых частых является ХГД, он нередко сочетается с другой патологией верхних и нижних отделов ПТ [313, 346]. ЭЯП являются опасным осложнением воспалительных процессов, их возникновение ряд авторов также связывает с наличием ДСТ [122, 325]. В структуре патологии МВС у детей значимое место занимает ХрПН, который может приводить к развитию серьезных осложнений со стороны почек (нефросклероз, артериальная гипертензия и пр.), со временем – возникновению хронической болезни почек. Еще одной причиной, побудившей нас сделать такой выбор, является отсутствие ясности в механизмах взаимосвязи указанной патологии и ДСТ, в настоящий момент не раскрыты многие детали патогенеза этих состояний, в т.ч. учитывающие наличие разных диспластических фенотипов. Данная работа направлена на уточнение ряда механизмов и особенностей патологии, определение роли ДСТ в развитии и течении часто встречающихся заболеваний у детей.

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

В ходе работы обследовано 960 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет. I этап

представлял собой простое одномоментное обследование 564 человек методом Бейтона на наличие ГМС. Кроме того, у них оценивалось наличие и степень выраженности ряда фенотипических признаков ДСТ, росто-весовые показатели. Все обследованные дети посещали один детский сад и одну среднеобразовательную школу в одном из «спальных» районов города с компактным проживанием населения, что позволяет сделать вывод об эпидемиологической представленности указанных параметров в детской популяции Тверского региона.

На II этапе работы обследовано 396 детей, проходивших стационарное и/или амбулаторное обследование и лечение по поводу различных соматических заболеваний, в первую очередь, ХГД и ХрПН, выбранных в качестве моделей исследования. У всех пациентов оценено наличие и степень выраженности проявлений ДСТ, определен диспластический фенотип, проведен комплекс лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с их основной патологией. Диагнозы ХГД, ХрПН, др. ставились в соответствии с общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными критериями с использованием утвержденных классификаций данных заболеваний у детей [23, 41, 55, 103, 213].

В целях осуществления комплексной оценки состояния пациентов с ДСТ и соматическими заболеваниями анализ результатов исследования проводился в нескольких плоскостях: сравнивалось состояние детей с наличием/отсутствием ДСТ, характер и течение заболеваний с учетом степени выраженности данного синдрома, а также в зависимости от вида диспластического фенотипа у пациентов, что является безусловной новизной исследования. Диспластические фенотипы устанавливались в соответствии с критериями, приведенными в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения» [208]. Рассматриваемые контингенты на каждом этапе сравнения были сопоставимы по полу и возрасту.

III этап включал углубленное инструментальное и биохимическое обследование 180 детей с учетом степени выраженности ДСТ и вида диспластического фенотипа с использованием иммуноферментных методик, жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии, МРТ и других методов.

На IV этапе использовались медикаментозные и немедикаментозные методы лечения 175 детей с ДСТ и заболеваниями ПТ, МВС, оценивалась их эффективность. Длительные клинические наблюдения с учетом результатов различных методов исследования позволили предложить схемы диспансерного наблюдения и ведения детей с ДСТ и указанной соматической патологией. Предложен алгоритм определения прогностического риска развития ЭЯП ПТ и тяжелых вариантов ХрПН у детей с ДСТ и дифференцированного ведения детей с соматической патологией в зависимости от уровня риска.

В настоящее время для диагностики ДСТ у детей используются различные авторские

методики, все они включают выявление ГМС чаще всего по способу, предложенному Бейтоном [24, 74]. Данные разных исследований по распространённости ГМС у детей имеют очень большой разброс результатов (от 7% до 40% и более) [20, 56, 76, 384, 388]. В связи с этим в данной работе была поставлена задача оценить частоту встречаемости и степень выраженности ГМС у детей и подростков г. Твери. Из 564 детей и подростков, обследованных на I этапе, 115 человек были дошкольниками, 449 человек – учениками 1-11 классов. Возраст обследованных детей составлял от 3 до 17 лет включительно. Среди них было 53,5% мальчиков и 46,5% девочек.

Установлено, что в целом ГМС встречалась у 71,4% детей дошкольного возраста и 31,1% школьников. С возрастом она пропорционально уменьшалась. По нашим данным ГМС выявлена у 100% детей в 3 года, примерно двух третей в 7 лет (63,3%), одной трети в 12 лет (36,5%) и лишь у каждого восьмого в 17 лет (12,2%). Такая высокая распространенность ГМС среди дошкольников, может иметь только одно объяснение: она является физиологической нормой для данного возраста. По нашим данным, ГМС встречалась у девочек в среднем на 20% чаще, чем у мальчиков, что в целом подтверждается результатами других исследований [56, 76, 325, 384]. У детей с ГМС чаще встречались симптомы «запястья» и «большого пальца», признаки долихостеномелии были более выражеными (отношение размаха рук к росту более 1,03 встречалось у 25% детей с ГМС 3 ст).

Оценка особенностей физического развития детей показала, что выраженная ГМС характерна для высоких и худых подростков, как мальчиков, так и девочек, что вполне согласовывается с традиционными представлениями о внешнем виде детей с ДСТ [110, 218, 355, 366]. В младших возрастных категориях более гибкими являются дети, которые по сравнению со сверстниками меньше по росту и массе. Это можно объяснить тем, что периоды вытягивания у разных детей наступают в разном возрасте, и данные дети ещё сохраняют возрастные особенности младших групп.

У детей, имеющих ГМС, нарушения со стороны костно-суставной системы (сколиоз, плоскостопие, неправильный рост зубов, клинодактилия, пр) встречались в 1,43 раза чаще по сравнению со сверстниками без данного синдрома, причем в половине случаев (52%) выявлено несколько симптомов у одного ребенка. Гиперрастяжимость кожи встречалась в одной трети случаев (30%) у детей с выраженной ГМС и редко у детей без ГМС и с ГМС 2 ст (0,4%-6,6%), что еще раз подчеркивает взаимосвязь состояния кожи и связочного аппарата.

I этап работы позволил сделать вывод о том, что ГМС и ДСТ далеко не идентичные понятия, их распространенность в популяции различна, для постановки диагноза ДСТ требуется выявление целого ряда других фенотипических и висцеральных маркеров. ГМС не должна служить единственным или главным критерием наличия ДСТ особенно у детей

младших возрастных групп, для которых повышенная подвижность в суставах является физиологической.

Приведенные в литературе данные по частоте встречаемости ДСТ у детей очень разнообразны, что обусловлено не только разным контингентом обследованных пациентов, но и использованием разных методов диагностики ДСТ [45, 74, 120, 349, 428, 431]. В результате перед нами встала задача выбора и использования в работе оптимальной методики. Для этого у одной и той же группы детей (340 чел.) наличие и степень выраженности ДСТ оценивалось параллельно несколькими способами – по Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашеву, по Л.В. Аббакумовой, по Т.И. Кадуриной [1, 109, 192]. Оказалось, что среди одного и того же контингента детей в целом ДСТ выявляется в 1,5 раза чаще при использовании таблиц Т.И. Кадуриной, чем методов Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой; выраженная ДСТ – соответственно в 2,8 раза чаще. Конечно же, здесь правомочен вопрос: «Чаще – это правильнее или имеет место гипердиагностика данного состояния?» Комплексное обследование указанного контингента детей, наблюдение за ними в катамнезе позволили сделать вывод о том, что более полное обследование детей позволяет точнее сформировать мнение о состоянии органов и систем, в том числе СТ, правильнее отражает наличие и степень выраженности ДСТ. При использовании скрининговых методик имеет место гиподиагностика ДСТ, т.к. не учитываются висцеральные маркеры. При малом количестве определяемых признаков отмечается большая зависимость результатов постановки диагноза от наличия ГМС. Выше было показано, что это не идентичные состояния. Практически у всех детей при скрининговом обследовании ДСТ диагностировалась при наличии стандартного набора из 3 симптомов: ГМС (чаще всего умеренной за счет повышенной гибкости в суставах рук), нарушений осанки и зрения. Совокупность данных признаков в наше время типична не только для пациентов с ДСТ, но и для детей без ДСТ, проводящих большое количество времени с гаджетами. Ограниченнное количество определяемых симптомов без включения висцеральных маркеров в настоящее время не позволяет полноценно дифференцировать данные состояния. По результатам проведенного анализа можно сделать вывод о том, что методы Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой подходят для скрининговых исследований, амбулаторного приема, ограниченного по времени; метод Т.И. Кадуриной рекомендуется для использования в условиях стационара или специализированного приема.

К сожалению, с нашей точки зрения, данный метод также имеет свои недостатки, а именно использование симптомов, в трактовке которых высока доля субъективизма; объединение в одну графу признаков с одинаковой балльной оценкой, но разных по диагностической значимости; включение заболеваний, которые в большей степени характерны для взрослых, и отсутствие состояний, типичных для детей, некоторые другие. В связи с этим

появилась задача – разработать способ диагностики ДСТ и оценки её степени выраженности у детей, учитывающий как внешние, так и внутренние маркеры, включающий объективные критерии и не требующий больших временных затрат. Для этого создана новая авторская модификация диагностической таблицы (таблица 8). Среди всех признаков, указывающих на наличие ДСТ у ребенка, были выбраны часто встречающиеся на практике и те, что имели достоверные отличия для всех возрастных групп и разного пола. В результате обследования пациентов и расчетов выявлены новые диагностические критерии ДСТ. Ряд признаков, не подтвердивших свою значимость как маркеров ДСТ или редко встречающиеся у детей, были исключены из диагностического ряда.

Новый авторский способ по результатам диагностики ДСТ близок к методике Т.И. Кадуриной, сохраняет ее точность за счет учёта висцеральных маркеров, объективных критериев и одновременно требует меньших временных затрат. Представленная методика может быть использована как в амбулаторном, так и в стационарном звене.

Для оценки влияния ДСТ на течение соматической патологии обследовано 396 детей от 3 до 17 лет с заболеваниями ПТ и МВС. Среди них были 181 мальчик и 215 девочек. Некоторое преобладание девочек обусловлено включением в исследование значительной группы пациентов с ХрПН. Это заболевание и по данным литературы, и по нашим данным чаще встречается у представителей женского пола [213]. Комплексное обследование пациентов включало клинико-анамнестический метод, необходимые в соответствии с имеющимися проблемами лабораторные и инструментальные методики, консультации узких специалистов. Большинство пациентов находились под наблюдением в катамнезе на протяжении 3-7 лет.

Первоначальный общий анализ показал, что ДСТ различной степени выраженности диагностирована у трех четвертей обследованных пациентов (304 чел, 76,8%). Следует отметить, что данное соотношение не отражает распространенность ДСТ в популяции, т.к. для выполнения задач исследования целенаправленно велся отбор детей с признаками ДСТ.

Дети с ДСТ для дальнейшего анализа были разделены на группы в зависимости от степени выраженности диспластических проявлений: 98 человек с ДСТ 3 ст и 206 человек с ДСТ 2 ст. Дети без ДСТ составили группу сравнения, которая включала 92 человека.

Оценка физического развития детей показала, что пациенты с ДСТ в целом имели более высокий рост и меньшую массу, что отражалось не только и не столько в абсолютных цифрах, сколько в большей степени в центильных значениях для роста, веса, ИМТ. Худые высокие астеники чаще всего встречались в группе детей с выраженной ДСТ, как и в группе с выраженной ГМС на I этапе исследования. Долихостеномелия была характерна для детей с ДСТ и больше всего для пациентов с выраженной ДСТ. Интересно отметить, что наличие высокой массы тела и низкого роста не исключает диагноз ДСТ, что может быть обусловлено

различными причинами, в том числе особенностями пищевых привычек в конкретной семье, неравномерностью физического развития в онтогенезе.

По данным анамнеза у части (27,0%) детей с ДСТ выявлена нестабильность прибавок массы на 1-ом году жизни при отсутствии факторов, которые могли бы влиять на физическое развитие в этот период (заболевания, недокорм, пр). В какие-то месяца жизни дети имели ежемесячную прибавку больше нормы, в какие-то демонстрировали недостаточные прибавки. Возможно, что такая выраженная неравномерность развития сохраняется у детей с ДСТ и в последующие возрастные периоды. Известно, у всех детей по мере роста существуют периоды округления и вытяжения, но, возможно, у детей с ДСТ они более выражены. Изучение этого аспекта не входило в задачи данного исследования, и такое предположение требует дальнейшей проверки.

Безусловным, но не единственным признаком ДСТ является ГМС. В данной работе у детей с ДСТ ГМС определялась в 2/3 случаев (67,1%), среди детей без ДСТ – лишь примерно у 1/4 (26,1%) ( $p<0,01$ ), что чаще всего является проявлением возрастных особенностей. Эти цифры перекликаются с данными I этапа исследования следующим образом: частота встречаемости ГМС у детей с ДСТ близка по значениям к результатам детей дошкольного возраста; ГМС у детей без ДСТ находится примерно на том же уровне, как у школьников. Выраженная ГМС встречалась у каждого четвертого ребенка с ДСТ (24,7%) и редко (3,3%) у детей без ДСТ ( $p<0,01$ ). Некоторые дети из группы с ДСТ, особенно с ДСТ 3 ст, поражали исследователей своей способностью выполнять необычные движения, например, выраженное переразгибание в суставах пальцев и конечностей (рисунок 13). В то же время каждый пятый ребенок с ДСТ 3 ст и каждый третий с ДСТ 2 ст не демонстрировали повышенную подвижность в суставах, значит, данный признак не является абсолютным в диагностике ДСТ.

Полиоргансность изменений в большей степени была характерна для детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст. В большинстве случаев у одного ребенка с ДСТ обнаруживалось 10-15 маркеров со стороны 5 и более систем организма, в группе сравнения – 4-5 маркеров со стороны 2-3 систем. Такие изменения свидетельствуют о системной несостоительности СТ и подтверждаются мнением других авторов [6, 113, 132, 158, 220, 239].

Дети с ДСТ и без ДСТ отличались по наличию и количеству маркеров со стороны кожи, костной и сердечно-сосудистой систем. Различия между группами с ДСТ 3 ст и 2 ст касались, в первую очередь, частоты встречаемости симптомов со стороны кожи, органа зрения, МВС. Многие стигмы ДСТ встречаются у половины детей с ДСТ 3 ст и лишь у четверти детей с ДСТ 2 ст. В то же время целая серия симптомов у пациентов с разной степенью выраженности ДСТ, по нашим данным, встречается с одинаковой частотой: гемангиомы, невусы, spina bifida, аномалия Киммерли, экзостозы, вальгусные голени, неправильный прикус, ЭКХ, ПМК 1 ст,

аллергические реакции и др. С другой стороны, у части детей ДСТ диагностирована при отсутствии типичных маркеров (высокий рост, низкая масса тела, ГМС, многочисленные проявления на коже и пр.), поэтому для диагностики данного состояния важно учитывать не отдельные признаки, а их совокупность со стороны различных систем и органов, внешние и внутренние симптомы.

Все эктодермальные признаки встречались чаще у детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст, что вполне логично, т.к. их наличие наряду с другими симптомами лежит в основе диагностики данного состояния. К наиболее распространенным относятся гиперрастяжимость кожи, пятна пигментации, стрии. Множественные стрии выявлены только у пациентов с ДСТ 3 ст. У них же на коже обычно сохранялись последствия перенесенной угревой болезни, травм в виде выраженных втянутых и выпуклых рубцов. Дело в том, что кожа богата СТ, в случае ее несостоятельности и склонности к склерозированию возникают такие симптомы. Другие симптомы со стороны кожи и сосудов (грыжи, кисты, синяки, рубцовый фимоз, пр.) встречались только у 5-15%, что нечасто, детей основной группы. У них же особенно при ДСТ 3 ст чаще встречался атопический дерматит как в раннем, так и в школьном возрасте. По отдельным признакам имелись различия только при сравнении групп с ДСТ и без ДСТ, по другим – только при сравнении групп с разной степенью выраженности ДСТ. Все это подчеркивает необходимость комплексного подхода к пациенту.

Помимо частоты встречаемости тех или иных симптомов важно оценивать их качество. Интересна информация о кистозных образованиях: у детей с ДСТ и ХрПН кисты встречались в 2,4 раза чаще, чем в группе с ДСТ и ХГД, и в 1,5 раза чаще в органах мочеполовой системы, в то время как кисты ПТ выявлены только в группе с ХГД у каждого пятого пациента с данной патологией. При обоих заболеваниях в одной трети случаев кисты локализовались в костях и суставах. Только при ДСТ 3 ст встречалось сочетание нескольких кист у 1 ребенка, что еще раз подтверждает системность несостоятельности СТ особенно при выраженной ДСТ. По нашим данным, частота встречаемости и локализация кист у детей с разной соматической патологией и ДСТ отличалась. Подобная информация в доступной нам литературе ранее не встречалась.

По мнению ряда авторов для детей с ДСТ характерна миопия [11, 77, 170, 264,], наше исследование это также подтвердило. У детей с ДСТ миопия встречалась в 2,5 раза чаще, чем в группе без ДСТ, степень тяжести ее была больше особенно при ДСТ 3 ст. Косоглазие выявлено только у детей с ДСТ, в первую очередь, у детей с ЭФ. Наблюдение за пациентами на протяжении нескольких лет продемонстрировало трансформацию миопии в более тяжелые варианты у детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст. Для них было характерно более раннее возникновение патологии зрения.

Изменения со стороны костной системы были распространенными и в 2-3 раза чаще

встречались у детей с ДСТ: готическое небо, ВДГ, сколиоз, плоскостопие, ДИ ШОП, в т.ч. аномалия Киммерли, экзостозы, *spina bifida*, асимметрия грудной клетки, др. Последние образования редко связывают с патологией СТ, но, по нашим данным, такие симптомы вполне могут расцениваться как маркеры ДСТ. *Spina bifida* чаще встречалась у детей с ХрПН, чем с ХГД. Типичными для детей с ДСТ были воронкообразное и килевидное изменения грудины. По данным анамнеза плоскостопие появлялось у детей с ДСТ рано, нередко до 3 лет. В этом возрасте оно расценивалось как физиологическое, но в дальнейшем у многих детей с ДСТ сохранялись изменения стопы даже при использовании ортопедических стелек.

Большого внимания, по нашему мнению, заслуживает состояние зубочелюстной системы у детей с ДСТ. Скученное расположение зубов, трещины, нарушения прикуса – эти симптомы известны как маркеры ДСТ. В нашей работе у каждого третьего (32,8%) из обследованных стоматологом школьников с ДСТ выявлена дисфункция ВНЧС. Её проявлениями были щелканье и хруст, смещение нижней челюсти при открывании рта, неполное открывание, боль. Удивительные результаты получены при МРТ ВНЧС у таких пациентов: уже в детском возрасте у них выявлены подвыпихи мениска, его отрыв или деструкция, изменения костной части головки нижней челюсти (эррозии, деформация, пр). Все это свидетельствует о необходимости обязательного включения осмотра стоматолога в комплексное обследование детей с ДСТ.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по данным ДоЭхоКГ в целом имели место чаще у детей с ДСТ, но и ПМК, и ЭКХ, и ряд других МАРС очень часто встречались у детей без ДСТ. Соответственно, доказательством наличия ДСТ у ребенка не может считаться ни один из этих изолированных симптомов сам по себе, только их совокупность. Сочетание пролапсов нескольких клапанов сердца, множественные АРТр и ЭКХ, комплекс МАРС – вот настоящие проявления диспластического сердца. Комбинация ультразвуковых феноменов со стороны сердца была отмечена у 41,4% у детей с ДСТ в целом, 70,4% детей с ДСТ 3 ст в отличие от 9,8% в группе без ДСТ ( $p<0,01$ ). У детей с ДСТ чаще зафиксированы эпизоды анемии, как по данным анамнеза, так и при текущем осмотре.

Новизной данного исследования является анализ состояния и заболеваний у детей в зависимости от вида диспластического фенотипа. Для решения этой задачи все дети с ДСТ разделены на группы с марfanоподобным (26,0%), элерсоноподобным (28,9%) и неклассифицируемым фенотипами (45,1%) в соответствии с критериями, изложенными в Российских рекомендациях [208]. Эти группы получили соответствующие буквенные обозначения МФ, ЭФ, НФ.

Клиническое обследование показало, что дети с МФ являются самыми высокими и худыми, имеют выраженные признаки долихостеномелии, низкий ИМТ и умеренно

выраженную ГМС. Возникает вопрос, почему не у 100% детей с МФ данные признаки имеют крайнюю выраженность. Видимо, часть детей были обследованы во время периодов округления, а не вытяжения, что сказалось на их физических параметрах. Со стороны костной системы у них чаще, чем у представителей групп с другими фенотипами встречаются килевидные изменения грудины, ИНП, экзостозы, возникали признаки остеохондроза; патология ЛОР-органов, одной из причин которой может быть относительно часто встречающееся ИНП. Килевидная грудь встречалась реже, чем вдавления грудины, чаще всего у детей с МФ. При обследовании детей следует обращать внимание на наличие легкого вдавления грудины, т.к. оно может являться этапом формирования ВДГ в будущем. Такие случаи были зафиксированы в группе с МФ. У детей с МФ чаще отмечались ангиопатия сосудов сетчатки, миопия. Последняя дебютировала обычно на 2-3 года раньше, чем у сверстников, уже в дошкольном или даже раннем возрасте. Для детей с МФ типичны пролапсы различных клапанов сердца, в большинстве случаев в комбинации, АРТр и другие МАРС.

Самыми гибкими были дети с ЭФ, т.к. у них чаще, чем в других группах выявлялась ГМС 3 ст (43,2%) и в целом ГМС (84,1%). Они чаще демонстрировали способность выполнять необычные движения, например, полное разгибание в лучезапястном суставе с касанием пальцами наружной поверхности предплечья, т.п. Особенностями строения костной системы у детей с ЭФ являются ВДГ, ДИ ШОП, ранний остеохондроз, искривление костей конечностей (у 70%) и грудной клетки (38,6%) различной степени выраженности.

Имелась четкая тенденция к большей частоте встречаемости сколиоза у пациентов с ЭФ и МФ, но случаи сколиоза 2 ст чаще выявлялись у пациентов с ЭФ – примерно у каждого четвертого в отличие от их небольшого количества в других группах, хотя традиционно принято считать, что поражение костей – признак, свойственный, в первую очередь, детям с МФ. ВДГ больше всего была характерна для пациентов с ЭФ, килевидная грудь – для пациентов с МФ. Хруст в суставах был типичен, в первую очередь, для детей с ЭФ, экзостозы различной локализации – для детей с МФ. Со стороны сердечно-сосудистой системы АРТр в большей степени характерны для детей с МФ, ЭКХ – для детей с ЭФ и НФ. Дети с ЭФ отличались большей частотой встречаемости всевозможных маркеров со стороны кожи, с МФ – со стороны костной системы и зрения, что соответствует критериям деления детей на группы по фенотипам.

У детей с ЭФ чаще, чем при других фенотипах, встречались всевозможные маркеры со стороны кожи: пятна пигментации, множественные стрии, гиперрастяжимость кожи, гемангиомы, выраженная сосудистая сеть. Угревая болезнь в подростковом возрасте у них возникает чаще и протекает тяжелее, нередко со стойкими косметическими дефектами, что требует раннего обращения к дерматологу и длительного лечения. Для детей с ЭФ типичны

кисты, в том числе множественные, с локализацией в 2/3 случаев в костной системе, реже – во внутренних органах. В этой группе чаще встречаются множественные невусы, что, по данным литературы, является маркером повышенного риска возникновения злокачественных новообразований кожи с возрастом и предусматривает необходимость своевременного обращения к онкологам для профилактических осмотров [148, 185, 308].

У пациентов с ЭФ чаще возникает атопический дерматит, нередко с сохранением его проявлений в подростковый период. Одной из причин этого, наряду с особенностями строения СТ, возможно, является выявленная склонность данных пациентов к аллергическим реакциям, в первую очередь, на пищевые продукты.

У пациентов данной группы чаще по сравнению с детьми с другими диспластическими фенотипами чаще выявляются кровотечения и синяки, косоглазие, единичные и множественные ЭКХ левого желудочка, анемия. У всех пациентов отмечалось снижение гемоглобина 1-2 степени тяжести, случаев тяжелой анемии не было. Эпизоды анемии фиксировались на фоне острого воспалительного заболевания и/или дефицита железа; случаи гемолиза не зафиксированы.

У детей с НФ несколько реже и в меньшем количестве встречаются внешние фенотипические маркеры ДСТ, чем у представителей с другими фенотипами, но изменения со стороны внутренних систем и органов для них также характерны, типичны для ДСТ и встречаются чаще, чем в группе сравнения. Со стороны костно-суставной системы самыми частыми признаками были сколиоз 1 степени или сколиотическая осанка, искривление костей конечностей и грудной клетки, умеренная ГМС. Для детей с НФ характерны средние по значениям возрастные показатели массы и роста, эктодермальные признаки, единичные ЭКХ. Доля детей с астеническим телосложением и признаками выраженной долихостеномелии составляла примерно 3/4 при МФ, 1/2 при ЭФ и 1/3 при НФ. Такие антропометрические закономерности согласуются с общепринятыми представлениями о диспластических фенотипах.

Таким образом, проведенный анализ показал гетерогенность группы детей с ДСТ. Наборы маркеров несостоятельности СТ, по которым отличаются разные подгруппы пациентов с ДСТ, различны. Кроме того, у детей с разной соматической патологией выявлены особенности проявлений ДСТ даже при одинаковой степени её выраженности. Так, например, более тяжелые варианты грыж, spina bifida и кисты, локализованные в органах мочеполовой системы, чаще встречались у пациентов с ХрПН, кисты в органах ПТ, гемангиомы – у детей с ХГД. Указанные особенности, скорее всего, определяются формированием эктодермальных маркеров несостоятельности СТ и патологии соответствующей системы органов в одни и те же временные периоды в ходе онтогенеза на его разных этапах.

Одной из задач исследования было выявление особенностей течения заболеваний ПТ у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ, а также с учетом диспластических фенотипов. Для ее решения в работу включены 224 пациента с ХГД, у 166 из которых выявлены признаки ДСТ, у 58 они отсутствовали. Среди детей с ДСТ, в свою очередь, выделена группа пациентов с ДСТ 3 ст (48 чел). У большинства детей помимо ХГД встречались также и другие проблемы со стороны ПТ.

У всех пациентов отмечались стандартные для данной патологии жалобы без существенных различий между группами. Из отличий можно отметить тот факт, что у пациентов с ДСТ, обычно у подростков, чаще возникали изжога и отрыжка кислым.

Первые проявления патологии верхних отделов ПТ в группах с ДСТ и без ДСТ отмечались в один и тот же период, в среднем в 10 лет, но ЭЯП возникали раньше во всех группах детей с ДСТ в отличие от группы сравнения. Разные варианты ЭЯП ПТ манифестирували в разные возрастные периоды. Из них раньше всего возникала язвенная болезнь ДПК, позднее всего по времени – эрозивный эзофагит. Эрозивный эзофагит возникал раньше у представителей основной группы особенно при ДСТ 3 ст. Для язвенной болезни ДПК такая тенденция не зафиксирована, что, видимо, обусловлено сложным патогенезом данного заболевания, в котором большую роль играют также факторы наследственности, стресс и пр. Кроме указанных состояний у пациентов встречались эрозивный гастрит и эрозивный дуоденит; именно с них нередко манифестирували ЭЯП ПТ в группе сравнения.

Частота встречаемости ЭЯП ПТ была выше у детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст. Этот тезис поддерживается и данными других авторов [3, 23, 94, 121]. Такой вариант патологии отмечен у половины детей с ДСТ (50,6%-52,1%) и лишь у каждого шестого (15,5%) из группы сравнения ( $p<0,05$ ), что демонстрирует склонность детей с ДСТ к развитию ЭЯП ПТ. Интересно отметить, что степень выраженности ДСТ, по нашим данным, мало влияла на частоту встречаемости ЭЯП. Модифицирующее влияние ДСТ на течение заболеваний верхних отделов ПТ проявлялось также в тенденции к возникновению множественных эрозий и язв, в том числе «зеркальных» в одном или нескольких отделах ПТ. Эти дефекты возникали одновременно или последовательно у одного и того же пациента. Только у детей с ДСТ в нашем исследовании встречались множественные эрозии в пищеводе и язвы в ДПК. Упорное течение ЭЯП ПТ с их повторным многократным возникновением в том же или другом отделе было характерно для половины детей (52%) с ЭЯП и ДСТ 3 ст и 39,3% среди группы с ЭЯП и ДСТ в целом.

У пациентов с ДСТ представленность разных вариантов ЭЯП верхних отделов ПТ была примерно одинаковой (в пределах 38-45%). У пациентов с ДСТ 3 ст в структуре ЭЯП ПТ доминировали эрозивный эзофагит и эрозивный гастродуоденит, а также разные комбинации патологии верхних отделов ПТ нередко с вовлечением всех 3 участков. У детей с выраженной

ДСТ язвенная болезнь встречалась не чаще, чем у детей с ДСТ 2 ст, но чаще наблюдались случаи множественных язв и сопутствующих эрозий, в том числе эрозий полипов. Вопреки нашим ожиданиям, оказалось, что среди обследованных пациентов эрозии встречались при ДСТ относительно чаще, чем язвенные дефекты. Причиной этого является тот факт, что в целом поверхностные дефекты слизистой оболочки ПТ встречаются чаще, чем глубокие. Язвенная болезнь имеет многокомпонентный патогенез, который включает не только ДСТ, но и многие другие факторы.

Для пациентов с ХГД и ДСТ 3 ст типично присоединение в подростковом возрасте ГЭРБ, склонность к возникновению эзофагитов, в том числе эрозивных, появление полипов в верхних отделах ПТ. Патологический ГЭР представлен у них в основном кислыми забросами (52,1%), но также нередко встречаются щелочной (27,1%) и смешанный (12,5%) варианты. ГЭРБ у детей с диспластическим фоном чаще сопровождается эзофагитом и обычно реализуется в эндоскопически положительной форме (94,7-96,9%), что свидетельствует о меньшей устойчивости у них слизистой пищевода к неблагоприятным воздействиям.

Патологические забросы в пищевод у детей с ХГД без ДСТ регистрируются реже, преимущественно в кислом варианте (81,8%). У таких пациентов может встречаться эндоскопически отрицательная форма ГЭРБ в 1/3 случаев (36,4%), подтверждая относительно высокий уровень факторов защиты слизистой оболочки ПТ у представителей этой группы.

У детей с ДСТ и особенно у детей с ДСТ 3 ст больше выраженность ДГР, что проявляется как в их общем числе за сутки, так и в максимальной длительности. На практике для анализа данного вида нарушений моторной функции рекомендуется использовать удобную авторскую методику с определением баллов для ДГР в ночной период времени по результатам pH-метрии.

Другие специфичные для ДСТ изменения включают деформацию желчного пузыря, слоистое строение его стенки, билиарный сладж, патологию желудочно-пищеводного перехода. В то же время дети разных групп не отличались по частоте обнаружения *H. pylori* и такого ультразвукового феномена как перегиб желчного пузыря.

Особенностями патологии нижних отделов ПТ у детей с ДСТ является склонность к запорам функционального и/или органического генеза, спаечной болезни, в том числе не связанной с ранее перенесенными оперативными вмешательствами в брюшной полости. Склонность к запорам у пациентов с ДСТ отмечена и в работах других авторов [50, 135, 273, 346, 424].

Таким образом, особенностями проявлений заболеваний ПТ у детей с ДСТ являются склонность к деструктивным процессам, в том числе к возникновению множественных дефектов слизистой, что в большей степени выражено у пациентов с ДСТ 3 ст. ЭЯП возникают

раньше и чаще, могут носить распространенный характер, вовлекая несколько отделов ПТ, имеют склонность к рецидивированию, длительному торpidному течению, хуже поддаются лечению, что требуется учитывать при назначении терапии. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь ЭЯП ПТ с высокими значениями СТТ коллагена 1 типа, что свидетельствует о высоком уровне метаболизма коллагена у таких пациентов. Патологические варианты ГЭР, ДГР у детей с ДСТ отмечаются чаще, в том числе за счет патологии желудочно-пищеводного перехода. Для детей с ДСТ в большей степени характерна эндоскопически положительная форма ГЭРБ с развитием эзофагитов, в том числе эрозивных.

Для пациентов с ХГД без ДСТ характерны более редкие нарушения моторной функции ПТ на разных уровнях. Среди ЭЯП ПТ эрозии и язвенные дефекты встречаются примерно с одинаковой частотой, обычно они располагаются только в одном отделе ПТ, являются единичными, рецидивирование не характерно.

Все дети с ДСТ и патологией ПТ были разделены на группы с учетом диспластического фенотипа: 42 ребенка с МФ, 46 с ЭФ и 78 с НФ. По нашим данным у детей с разными фенотипами имелись свои особенности возникновения и течения заболеваний ПТ.

У пациентов с МФ и патологией ПТ чаще, чем при других вариантах диспластических фенотипов встречаются кислый ГЭР, эрозивный эзофагит, в том числе с возникновением множественных эрозий в пищеводе и желудке, патология желудочно-пищеводного перехода, слоистая стенка и деформация желчного пузыря, гастроптоз, долихоколон. Дебют ХГД и возникновение ЭЯП ПТ у них наблюдаются примерно в те же сроки, что у детей без ДСТ, т.е. отсутствует склонность к раннему дебюту деструктивных нарушений. Наибольший риск возникновения ЭЯП ПТ в данной группе в 14-16 лет. В этот период высока вероятность возникновения эрозивного эзофагита, причем в каждом пятом случае (21,4%) с множественными эрозиями в пищеводе.

Для детей с ЭФ и патологией ПТ в большей степени характерны относительно раннее возникновение ХГД и ЭЯП ПТ – на 2-3 года раньше, чем у детей с другими фенотипами, в основном в виде язвенной болезни ДПК и эрозивного гастродуоденита. Практический вывод из этого следующий: детям с ЭФ при наличии жалоб на боли в животе, диспепсию для исключения ЭЯП ПТ показано проведение ЭГДС уже в раннем школьном возрасте. Наибольший риск дебюта ЭЯП ПТ в данной группе в 11-14 лет. Другие особенности патологии ПТ у пациентов с ЭФ включают часто встречающиеся изменения формы желчного пузыря (69,6%), билиарный сладж, функциональные запоры, спаечную болезнь.

У пациентов с НФ чаще, чем при других фенотипах, встречались щелочной вариант ГЭР, выраженный ДГР. Такие нарушения моторной функции, вероятно, провоцируют появление полипов в пищеводе и желудке, которые встречались в этой группе чаще, чем у детей с другими

фенотипами. В целом для детей с НФ характерны патологический ГЭР (щелочной и кислый), патология желудочно-пищеводного перехода, эрозивный эзофагит, ДГР, полипы верхних отделов ПТ, в том числе с эрозированием слизистой, сочетанные варианты ЭЯП с вовлечением нескольких отделов ПТ. Наибольший риск возникновения ЭЯП ПТ в 12-15 лет.

Итак, особенностями нарушений моторной функции у пациентов с ХГД и ДСТ является большая частота встречаемости патологического кислого ГЭР при МФ, щелочного ГЭР и ДГР – при НФ. В целом нарушения моторной функции выявлены у 59,5% с патологией ПТ и МФ, 34,8% с ЭФ и 42,3% пациентов с НФ, хотя типичные жалобы периодически встречались у большей части подростков с заболеваниями ПТ.

ЭЯП ПТ возникают раньше у детей с ЭФ чаще всего в виде язвенной болезни ДПК и эрозивного гастродуоденита. В старшем подростковом возрасте эрозивный эзофагит на фоне патологии желудочно-пищеводного перехода типичен для детей с МФ и НФ, в том числе с развитием множественных дефектов слизистой. При НФ характерно появление полипов в пищеводе и желудке. Выявлена закономерность: чем раньше возникает ХГД, тем выше вероятность развития у пациента ЭЯП ПТ.

Проведенное обследование показало, что несостоительность СТ оказывает влияние на характер и течение патологии ПТ у детей. При ведении пациентов важно учитывать её наличие, причем не только степень выраженности ДСТ, но и диспластический фенотип, корректируя при этом сроки, объём обследования и длительность терапии. По результатам данного исследования впервые предложены расширенная схема диспансерного наблюдения пациентов с ХГД, имеющих ДСТ, а также лечебно-реабилитационные мероприятия для данной группы пациентов для разных этапов заболевания. Данные алгоритмы утверждены региональным Министерством здравоохранения и нашли свое применение на практике.

Для оценки особенностей течения заболеваний МВС в качестве модели выбран хронический вторичный пиелонефрит как одно из наиболее часто встречающихся заболеваний данной системы у детей и, по мнению многих авторов, имеющий связь с ДСТ [49, 104, 165, 182, 209, 239]. В данный раздел исследования включено 142 пациента с ХрПН, у 108 из которых выявлены признаки ДСТ, в т.ч. у 41 чел. ДСТ 3 ст, у 34 они отсутствовали. В исследование не включались пациенты с проявлениями почечной недостаточности.

Обструктивная форма ХрПН выявлена у большинства пациентов с ХрПН, чаще при наличии диспластического фона (73,1% и 44,1% в группах с ДСТ и без ДСТ), у остальных диагностирована дисметаболическая форма. Обструктивная форма в большей степени характерна для пациентов с выраженной ДСТ (95,1% и 59,7% при ДСТ 3 ст и 2 ст соответственно). Эти данные подчеркивают предрасполагающую роль ДСТ к возникновению, в первую очередь, обструктивных нарушений в МВС.

Обменные нарушения выявлены примерно у 2/3 пациентов с ХрПН (60,2% – 79,4%), чаще в группе сравнения. Это были пациенты с обменной формой ХрПН, а также часть детей с обструктивной формой. Сочетание у одного пациента обструктивных и обменных нарушений встречалось у одной трети детей с ДСТ (33,3%), чаще при ДСТ 3 ст (41,4%), реже при ДСТ 2 ст (28,4%) и в группе без ДСТ (23,5%). Дисметаболические нарушения могут усугублять течение ХрПН у детей с обструктивной формой заболевания.

Сроки и характер манифестации ХрПН отличались у детей с ДСТ и без ДСТ. Так, в группе сравнения первые проявления патологии МВС возникали на 1-2-ом году жизни в виде эпизода ИМВС или в 7-9 лет с дисметаболических нарушений. Латентное начало (38,2%) и в дальнейшем скрытое течение заболевания для них характерны в большей степени, чем для представителей основной группы, хотя у большинства детей без ДСТ ХрПН манифестирувал с симптомов интоксикации. В группе сравнения рецидивы ХрПН наблюдались в 1,5 раза реже на протяжении года и в 2,1 раз реже, чем у детей основной группы при оценке в течение 5 лет. При необходимости оперативного лечения обычно достаточно однократного вмешательства.

Для половины пациентов с ДСТ в целом и 2/3 пациентов с выраженной ДСТ характерна манифестация процесса в почках в раннем возрасте. В большинстве случаев первый эпизод расценивался как острый пиелонефрит, а не ИМВС. У двух третей пациентов с ДСТ (67,6%) заболевание начиналось клинически ярко. Латентное начало у детей с выраженной ДСТ отмечалось в 2 раза реже (19,5%) по сравнению с пациентами с ДСТ 2 ст и без ДСТ. У детей с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст рецидивирование ХрПН происходило намного чаще (в 2,1 и 3,1 раза соответственно), чем у пациентов группы сравнения.

Потребность в оперативном лечении при патологии МВС отличалась в разных группах, она была выше в 4,6 раз у детей с ДСТ и в 5,9 раз у пациентов с ДСТ 3 ст по сравнению с группой без ДСТ. Отличались и виды операций: всем пациентам из группы сравнения проводилась только эндопластика по поводу ПМР. Детям с ДСТ в половине случаев также выполнялся данный вид операций, но нередко однократное вмешательство было недостаточным для устранения ПМР, поэтому эндопластика повторялась 2-3-4 раза и/или проводились радикальные операции (по Коэну, Грегуару). Кроме того, выполнялись пластика прилоханочного сегмента, стентирование мочеточника и пр. Причиной повторных операций у 1 пациента (61% среди оперативных вмешательств у детей с ДСТ) чаще всего были комбинации ПМР и ВАРМС, требующие разных операций в разные сроки, а также неэффективность эндопластики при ПМР. Следовательно, при выборе хирургической тактики нужно обязательно учитывать наличие у пациента ДСТ.

Самым частым возбудителем ХрПН у пациентов была кишечная палочка, это соответствует данным литературы. Она встречалась примерно в половине случаев в группе с

ДСТ и 2/3 случаев в группе без ДСТ. Спектр микроорганизмов был в 1,5 раза шире у пациентов с ДСТ, что можно расценивать как особенность бактериальной флоры в данной группе. Существенных различий в результатах бакпосева мочи у детей с разной степенью выраженности ДСТ не было.

ПМР наблюдался у трети детей с ДСТ (30,6%) и реже в группе сравнения (23,5%). Степень ПМР была выше у детей с выраженным проявлением несостоительности СТ, например, ПМР 3-4 ст зафиксирован только у пациентов с ДСТ 3 ст (14,3%), ПМР 1-2 ст составлял 50% в группе без ДСТ и лишь 14,3% при ДСТ 3 ст. При ДСТ 3 ст в большинстве случаев рефлюкс был двухсторонним.

Особый интерес представляла частота встречаемости ВАРМС при ДСТ. Оказалось, что в большей степени они характерны для детей с ДСТ (66,7%) и особенно с ДСТ 3 ст (97,6%), чем для группы сравнения (11,8%). Большинство ВАРМС (нефроптоз, гипоплазия почек, структуры на разном уровне) встречались только у детей с ДСТ и чаще при ДСТ 3 ст. При ДСТ нефроптоз диагностировался чаще, чем повышенная подвижность почек. Видимо, ДСТ в МВС во многом проявляется и реализуется через ВАРМС.

По данным сцинтиграфии у детей с ХрПН выявлялось диффузно неравномерное распределение радиофармпрепарата с очагами его сниженного накопления на 10-22%, иногда на 30-36%. Очаги нефросклероза определялись в 5,9 раза чаще при ДСТ 3 ст, в 2,1 раза чаще при ДСТ 2 ст по сравнению с группой без ДСТ. Эпизоды артериальной гипертензии зарегистрированы в 5,7 раз чаще при ДСТ 3 ст, чем 2 ст.

У детей с ХрПН и ДСТ анемия встречалась в 3,4 раза чаще, при ДСТ 3 ст – в 3,8 раза чаще, чем в группе сравнения. Возможно, это связано с мезенхимальным происхождением эритроидного ростка, в результате при несостоительности СТ нарушения строения и функции соединительнотканых структур могут касаться и красных клеток крови, что обуславливает необходимость регулярного контроля анализов.

Таким образом, ДСТ – фактор, способствующий формированию структурных изменений МВС, в том числе значительных, приводящих к нарушению уродинамики и в результате более тяжелому течению ХрПН у детей. При ДСТ активнее идет формирование нефросклероза, чему могут способствовать особенности обмена веществ.

Для установления особенностей течения заболеваний МВС у детей с разными диспластическими фенотипами в группе с ДСТ выделены МФ (31 чел.), ЭФ (33 чел.) и НФ (44 чел.). У всех пациентов имелся вторичный ХрПН в виде обструктивной формы у большинства детей с МФ (90,3%) и двух третьих детей с другими фенотипами (69,7% и 63,6% с ЭФ и НФ соответственно). У остальных диагностирована дисметаболическая форма, хотя обменные нарушения встречались чаще – у половины пациентов с МФ, ЭФ (51,7%, 54,5%) и 2/3 детей с

НФ (70,5%), усугубляя течение ХрПН при обструктивной форме заболевания.

Значительных различий по срокам дебюта ХрПН у детей с разными фенотипами не отмечалось. Манифестное начало клиники в дебюте заболевания было характерно для большинства детей с ЭФ и НФ. У пациентов с МФ латентное начало встречалось в 1,5 раза чаще, чем дебют с яркой клинической картиной. Жалобы, изменения в анализах крови и мочи у обследованных детей были типичными для ХрПН. Интересно отметить, что анемия в анамнезе и в ходе наблюдения за пациентами наблюдалась в 3-4 раза чаще у детей с ЭФ, чем у представителей других фенотипов, достигая 78,8%. Результаты бакпосевов мочи у пациентов с разными фенотипами существенно не отличались.

Разные варианты ВАРМС или их комбинация выявлены у абсолютного большинства пациентов с МФ (87,1%), двух третей детей с ЭФ (66,7%) и половины пациентов с НФ (52,3%). По нашим данным такие ВАРМС как нефроптоз (45,2%), гидронефроз (32,3%), стриктуры МВС на разном уровне (22,6%) в большей степени ассоциированы с МФ, гипоплазия почек (24,2%), удвоение ЧЛС – с ЭФ; при НФ чаще и тяжелее ПМР. Для детей с ЭФ характерны разнообразные анатомические особенности строения ЧЛС (удвоение, экстраваренально расположенные лоханки, др.), а также гипоплазия и повышенная подвижность почек (21,2%), нередко сопровождающаяся их ротацией. Пиелоэктазия чаще встречалась в группе с НФ (38,6%), гидрокаликоз – с ЭФ (24,2%). При МФ отмечена тенденция к большей частоте возникновения артериальной гипертензии.

Главной причиной хронизации воспалительного процесса у детей с НФ являлся ПМР (40,9%). У детей с МФ он встречался реже (19,4% при МФ, 30,3% при ЭФ). Для НФ характерны более тяжелые степени ПМР. Так, ПМР 3-4 ст выявлен только у пациентов с НФ (11,1%); ПМР 1-2 ст наблюдался в 83,3% случаев при МФ и реже в других группах (30% при ЭФ и 16,7% при НФ). Выявлена склонность детей с ХрПН и НФ к развитию кистозного цистита в рецидивирующих случаях. Явные очаги нефросклероза по данным сцинтиграфии определялись у каждого десятого ребенка во всех группах без существенной разницы между фенотипами, но с тенденцией к большей частоте встречаемости у детей с НФ.

При наличии выраженных нарушений уродинамики многим пациентам требовалось оперативное вмешательство: каждому пятому из групп с МФ и НФ и в 2 раза чаще пациентам с ЭФ (39,4%). Однократной операции для достижения требуемого результата было достаточно у большей части прооперированных пациентов с МФ (57,1%), половины детей с НФ (44,4%) и реже при ЭФ (23,1%). У детей с МФ проводились операции по устранению стриктуры мочеточников с помощью стентов и пластика прилоханочных сегментов, у пациентов с другими фенотипами – эндопластика (примерно 50% при ЭФ и 80% при НФ). После этого при НФ в половине случаев (55,6%) для устранения ПМР потребовалось её повторение, в том числе

многократное; при ЭФ в дальнейшем выполнялись антирефлюксные операции по Коэну, Грегуару. Кроме того пациентам с ЭФ проводились уретеропластика, стентирование мочеточника, наложение временной пиелостомы, пр.

Таким образом, наличие ДСТ влияет на характер течения ХрПН у детей, реализуясь в особенностях строения, нарушениях уродинамики, клинической картины. Для детей с МФ в подавляющем большинстве случаев характерна обструктивная форма ХрПН, обусловленная наличием ВАРМС чаще всего в виде структур мочевыводящих путей на разном уровне, ПМР играет меньшую роль. При ЭФ и НФ ХрПН в 2/3 случаев представлен обструктивной формой, в 1/3 дисметаболической. ПМР является основной причиной нарушения уродинамики в половине случаев при обструктивной форме ХрПН у детей с ЭФ и в 2/3 случаев (64,6%) при НФ. У пациентов с ДСТ выше шансы на более тяжелое течение воспалительного процесса с частыми рецидивами, нарушением функции почек, и, возможно, с отдаленным итогом в виде хронической болезни почек. На наличие ДСТ и диспластический фенотип необходимо обращать внимание при консервативном ведении и оперативном лечении пациентов с патологией МВС.

Клинические наблюдения пациентов сопровождались лабораторными исследованиями. В данной работе оценены биохимические показатели, которые отражают обмен веществ в СТ: белковые компоненты коллагена и других структур, гликопротеины межуточного вещества, ряд ферментов и магний, участвующие в регуляции этих процессов.

Одним из таких ферментов была ЩФ, активность которой в значительной степени связана с клеточными мембранами. В большинстве работ определяют только общую ЩФ [105, 130]. У наших пациентов она превышала норму в 1/3 случаев (31,7%) у детей с ДСТ. В данном исследовании отдельно оценивались её костная и печеночная фракции. Оказалось, что более чем у половины пациентов с ДСТ (59%) повышена костная фракция ЩФ, что, видимо, отражает процесс активного деления остеобластов в костной ткани. Печеночная фракция остается в пределах нормы. По нашим данным уровень костного изофермента не зависел от степени выраженности ДСТ, но отличался у детей с разными диспластическими фенотипами. Так, самым высоким он был у пациентов с МФ, у детей с ЭФ и НФ ниже и близок по значениям.

Исходя из опыта анализа значений данного маркера, рекомендуется осуществлять подсчет соотношения костной и общей ЩФ, за пороговое значение принять уровень в 12%. У пациентов без ДСТ он был превышен лишь в 10% случаев, у детей с ДСТ – в большинстве. У детей с МФ соотношение составляло 14,5%, с ЭФ 13,2%, с НФ 10,6% ( $p<0,05$  для пары МФ-НФ). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем костной фракции ЩФ и ростом пациентов, а также между превышением порогового значения в 12% соотношения фракций ЩФ и рядом фенотипических проявлений ДСТ со стороны костно-суставной системы (сколиоз,

изменение формы грудной клетки, пр). Относительно высокий уровень остаты у детей с МФ, видимо, отражает типичные для них изменения в костях, в том числе деление остеобластов, усиленный рост. Эти процессы идут достаточно активно, ведь именно дети с МФ самые высокие и имеют выраженные признаки долихостеномелии. Расчет соотношения костной и общей ЩФ дополняет информацию об обменных процессах в организме и может быть рекомендован к практическому использованию как новый критерий оценки имеющихся результатов анализов.

Другим маркером обмена веществ в костной ткани служит остеокальцин, белок внеклеточного костного матрикса. Его уровень в крови отражает метаболическую активность остеобластов, т.е. процессы синтеза костной ткани. У детей без ДСТ во всех случаях его значения укладывались в норму. У детей с ДСТ разброс значений остеокальцина был шире, попадая в референтные пределы у 81% пациентов и превышая верхнюю границу у оставшихся 19%. Среди групп с разными фенотипами уровень данного белка был самым высоким у детей с МФ. Корреляционный анализ установил прямую связь между уровнем остеокальцина и остатой, а также высокими значениями соотношения фракций ЩФ, отражая активность процессов ремоделирования костной ткани, её одновременного синтеза и деструкции. Такой вариант метаболизма костной ткани наиболее характерен для детей с МФ, создавая предпосылки для высокого уровня физического развития.

Состояние самого распространенного белка межуточного вещества СТ коллагена изучено путем оценки СТТ коллагена 1 типа, прямого маркера костной резорбции, и содержания ряда аминокислот, входящих в его состав. Границы референтных значений СТТ существенно отличаются в зависимости от возраста и пола ребенка, что создавало трудности при сравнении результатов разных пациентов. В итоге для оценки уровня СТТ использованы приведенные показатели, рассчитанные в каждом отдельном случае в процентах к медиане нормальных значений (таблица 4). По нашим данным, уровень СТТ имел четкую зависимость от возраста – был ниже у старших детей. Такая закономерность является, по-видимому, отражением физиологических процессов у детей – более активных темпов роста и обменных процессов в костной ткани в младших возрастных группах. Степень снижения СТТ с возрастом была ниже у детей с ДСТ (в 2 раза и в 1,5 соответственно), что отражает более высокие значения СТТ у пациентов с ДСТ. Различия в уровнях СТТ между основной группой и группой сравнения в младших возрастных группах были выражены в меньшей степени, чем в старших, значит, в младшем возрасте обменные процессы в межуточном веществе СТ в большей степени схожи по своей активности у детей с ДСТ и без ДСТ. Диагностическая значимость определения СТТ для выявления патологии обмена СТ возрастает в подростковом периоде.

Повышенные значения СТТ в большей степени характерны для детей с ЭФ. Выявлена

прямая корреляционная связь между уровнем СТТ и степенью ГМС. Это соответствует нашим клиническим данным, с одной стороны, о повышенной гибкости представителей младших возрастных групп, с другой стороны, выраженная ГМС типична для детей с ЭФ. Высокие показатели СТТ отражают активный метаболизм коллагена. Этот процесс, видимо, типичен и для пациентов с ЭЯП ПТ, т.к. подтверждена прямая корреляционная взаимосвязь высоких значений СТТ с наличием деструктивных изменений ПТ.

С помощью хроматомасс-спектрометрии и биохимических методик оценено содержание в биологических жидкостях 16 аминокислот, большинство их которых входит в состав коллагена. Их уровень в крови было разным: от 10 мкмоль/л (Мет) до 250-300 мкмоль/л (Ала, Вал, Гли, Про). У всех пациентов абсолютное большинство аминокислот находилось в пределах референтных значений. У пациентов с ДСТ уровень пролина, одной из основных аминокислот коллагена, был выше нормы в 1/3 случаев (35,6%), еще примерно у половины (45,8%) – относительно высоким, находясь в интервале 75-100% от верхней границы нормы. У детей без ДСТ уровень пролина не выходил за пределы референтных значений, в интервале 75-100% по отношению к верхней границе нормы он зафиксирован лишь у 11,1%, т.е. пролин в крови был выше у детей с несостоительностью СТ, особенно с её выраженным проявлением. У детей основной группы зафиксированы повышенный уровень аспарагиновой кислоты, оксипролина крови (у 70,6%), гидроксипролина мочи и тенденция к более высоким значениям аргинина по сравнению с детьми без ДСТ. Высокий уровень пролина, который, по нашим данным, находится в прямой корреляции с уровнем СТТ и степенью ГМС, а также других аминокислот подтверждают повышенную деградацию коллагена у пациентов с ДСТ.

У представителей разных фенотипов содержание большинства аминокислот было примерно одинаковым. При сравнении с детьми без ДСТ отмечена тенденция к понижению части аминокислот и повышению других, т.е. встречались разнонаправленные изменения в содержании аминокислот, возможно, отражающие разные патогенетические механизмы развития диспластических изменений. У большинства детей с ЭФ и НФ повышенено содержание пролина, оксипролина, у части – аргинина, аспарагиновой кислоты, что, возможно, связано с активным распадом коллагена. Наиболее высокие значения данных аминокислот выявлены у детей с ЭФ и выраженной ГМС, наиболее низкие – при МФ. Выявленная в нашей работе тенденция к более низким значениям тирозина у детей с ДСТ перекликается с результатами другой работы, где данная аминокислота была достоверно ниже в группе с ДСТ [137].

В настоящее время большой интерес вызывают ММП, необходимость оценки которых при изучении СТ подчеркивают многие исследователи [39, 79, 124, 194, 302, 378]. Существует более 20 видов данных ферментов, в этой работе оценены значения ММП-1 и ММП-9. По нашим данным, уровень ММП-1 был в 2,3 раза выше у детей с ДСТ, чем без ДСТ, и в 1,7 раза

выше при 3 ст ДСТ по сравнению с 2 ст. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем СТТ и степенью ГМС. Максимальные значения ММП-1 наблюдались у детей с ЭФ, были ниже и примерно равными при МФ и НФ. Высокие значения ММП-1 при ЭФ и ГМС 3 ст логически согласуются, т.к. именно выраженная ГМС является одной из основных характеристик детей с ЭФ. Уровень ММП-9 в большинстве случаев находился в пределах референтного коридора, но внутри этого интервала более высокие значения выявлены у детей с ДСТ без существенных различий между группами с ДСТ 2 и 3 ст. Уровень ММП-9 был выше в 1,5 раза у детей с МФ по сравнению с другими фенотипами.

В целом у пациентов с ДСТ выявлена повышенная активность как ММП-1, так и ММП-9. Наиболее высокий уровень ММП-1 наблюдался у детей с выраженной ДСТ и ГМС 3 ст. Сравнение детей с разными диспластическими фенотипами показало, что уровень ММП-9 выше у детей с МФ, уровень ММП-1 – у детей с ЭФ. При индивидуальном анализе относительно высоких значений ММП-1 и ММП-9 оказалось, что в 81,2% случаев отмечалось изолированное повышение одного из ферментов, что отражает активность разных обменных процессов, возможно, разные пути деградации коллагена и разные механизмы реализации повышенной гибкости пациентов с ДСТ. Исследования в этом направлении являются перспективными.

Выявлено повышенное выделение ГАГ с мочой у пациентов с ДСТ и особенно с ДСТ 3 ст, что может быть расценено как маркер усиленного катаболизма межклеточного вещества СТ и соответствует данным литературы. Уровень ГАГ был выше у детей младших возрастных групп, это говорит о необходимости определения их норм с учетом возраста. Среди пациентов с разными фенотипами наиболее высокие значения ГАГ выявлены у детей с НФ. Можно предположить, что у них активизация обменных процессов в большей степени связана с протеогликанами межуточного вещества СТ.

В литературе встречаются сведения о том, что для пациентов с ДСТ характерна гипомагниемия [71, 83, 196, 314]. Учитывая существенную роль данного элемента в формировании нормальной структуры СТ, в нашей работе был оценен его уровень. Использовались разные методики: определение магния в слюне, плазме крови, общего магния эритроцитов. Последний вариант оказался наиболее информативным, в том числе при расчете содержания магния в 1 клетке. Все способы определения магния продемонстрировали четкую тенденцию к его более низким значениям у детей с ДСТ и особенно с выраженной ДСТ. Так, магний в эритроцитах был ниже 1,65 ммоль/л у двух третей обследованных пациентов (67,2%), ниже 1,2 ммоль/л – почти у половины (47,1%). Эти данные свидетельствуют о широкой распространенности гипомагниемии в популяции детей. Такие изменения характерны для большинства, но не для 100% детей с несостоятельностью СТ, поэтому нормальные значения

магния не должны служить основанием для отказа от установления диагноза ДСТ, при постановке которого важна совокупность внешних и висцеральных особенностей. Среди детей с разными диспластическими фенотипами гипомагниемия зафиксирована чаще у детей с МФ (57,9%) и ЭФ (37,5%), включая низкие значения общего магния эритроцитов (менее 6 ммоль/л) и рассчитанное содержание магния в одной клетке.

Результаты нашего исследования, выявленная корреляционная взаимосвязь гипомагниемии и высокого уровня СТТ подтверждают один из наиболее вероятных механизмов воздействия дефицита магния на СТ – усиление деградации коллагеновых волокон на фоне гипомагниемии. В литературе встречается упоминание о роли гипомагниемии в других процессах, связанных с СТ: синтезе дефектного коллагена из-за нарушения структуры и сборки коллагеновых волокон, нарушении соотношения коллагеновых и эластических волокон в сторону увеличения последних, замедлении синтеза всех структурных молекул СТ. Следовательно, нарушение гомеостаза магния является одним из этиопатогенетических факторов формирования ДСТ. Изучение данной проблемы является перспективным предметом дальнейших исследований.

По данным литературы у пациентов с ДСТ нередко нарушается обеспечение клеток энергией, которое, в первую очередь, происходит в митохондриях [31, 183, 212, 290]. Для выявления его особенностей у наших пациентов 77 подросткам (59 чел с ДСТ и 18 без ДСТ) с ХГД и ХрПН в период ремиссии проведено определение содержания в крови карнитина и его фракций методом хроматомасс-спектрометрии.

У детей с ДСТ уровень карнитина и общего, и отдельных фракций (свободный и связанный карнитин), а также карнитиновый коэффициент (отношение связанного к свободному карнитину) были ниже. Общий карнитин был менее нормы (41-149 мкмоль/л) более чем у половины детей с ДСТ (55,9%), в пределах нормы на невысоких цифрах до 50 мкмоль/л – у 1/4 пациентов с ДСТ и 2/3 детей без ДСТ. Свободный карнитин в группе с ДСТ встречался на низком и очень низком уровне у 28,8% детей, но, в то же время, у каждого десятого ребенка он был выше нормы 19-45 мкмоль/л. В пределах средних значений 25-40 мкмоль/л свободный карнитин выявлен у подавляющего большинства представителей группы сравнения и лишь у половины детей с ДСТ. Связанный карнитин был ниже у пациентов с ДСТ, его уровень более 15 мкмоль/л зафиксирован у 38,9% детей без ДСТ и в единичных случаях в группе с ДСТ. Выявлена диспропорция в разновидностях ацилкарнитинов у детей с ДСТ: более низкие значения C2, C3, C4, C16, C18, что показывает, за счет каких именно фракций наблюдается снижение связанного карнитина у детей с ДСТ. Непосредственная физиологическая роль каждого из этих ацилкарнитинов в энергетическом обмене клетки требует дальнейшего изучения.

Индивидуальный анализ показал, что при ДСТ 3 ст чаще встречаются как низкие и очень низкие значения карнитина и его подвидов, так и относительно высокие, т.е. для детей с ДСТ 3 ст характерен разброс значений показателей карнитина. В работе других авторов отмечается высокий уровень свободного карнитина у детей с ГЭР [98]. Такие данные свидетельствуют о том, что группа пациентов с ДСТ не однородна; у части из них встречается выраженная диспропорция в показателях клеточного энергетического обмена.

Сниженные показатели карнитина и его фракций у пациентов с ДСТ свидетельствуют о более низком уровне энергетического обмена в клетках, изменение соотношения разновидностей ацилкарнитинов и фракций карнитина – о его дисбалансе. Такие нарушения у детей с ДСТ в большинстве случаев протекают латентно, находятся на доклиническом уровне. Результаты нашего исследования дают основание говорить о скрытом энергодефиците у детей с ДСТ.

Интересны результаты оценки карнитина и фракций у детей с разными диспластическими фенотипами. Из всех групп у пациентов с МФ общий карнитин был ближе к уровню детей без ДСТ за счет высоких значений свободного карнитина, который у 35,3% был больше условной нормы 45 мкмоль/л. Соответственно карнитиновый коэффициент имел значения менее нормы 0,2 в 41,2% случаев у детей с МФ, т.е. был существенно ниже по сравнению с другими группами (0,353 и 0,331 при ЭФ и НФ). Это свидетельствует о диспропорции в соотношении фракций карнитина в пользу относительного увеличения свободного и снижения связанного карнитина в составе общего, характерной для детей с МФ. Причиной таких результатов может быть активное освобождение свободного карнитина из эндогенного пула и какие-то потенциальные нарушения в процессах его связывания, что может быть предметом дальнейшего исследования.

У детей с ЭФ по сравнению с другими фенотипами отмечались самые низкие значения общего карнитина, почти у всех (94,7%) ниже нормы. Это обусловлено, в первую очередь, низким уровнем свободной фракции. Так, ее значения менее 25 мкмоль/л встречались у 2/3 детей с ЭФ (68,4%), ниже нормы 19 мкмоль/л – только у детей с ЭФ в каждом пятом случае (21,1%). У детей с ЭФ связанный карнитин был ниже, чем в других группах за счет невысоких значений ацилкарнитинов С2, С3, С4 и С16.

Дети с НФ по многим параметрам энергетического обмена занимают промежуточное положение между группами с МФ и ЭФ. У половины детей с НФ общий карнитин находится на нижней границе нормы, у 52,2% немного снижен при сохранении правильного соотношения свободной и связанной фракций, т.е. снижение обеих фракций карнитина у представителей данной группы происходит равномерно. Пациенты с НФ по разновидностям ацилкарнитинов среди всех фенотипов наиболее близки к детям без ДСТ.

Таким образом, предположительные особенности патогенетических механизмов формирования несостоительности СТ у детей заключаются в следующем. У пациентов с ДСТ повышена активность ряда обменных процессов СТ. На примере серии показателей, отражающих разные звенья обмена веществ в СТ, показано, что при ДСТ активизированы как процессы её резорбции, так и одновременно протекающего синтеза. Об этом свидетельствуют повышение костной фракции ЩФ, СТТ коллагена 1 типа, ММП-1 крови, ГАГ мочи при ДСТ в целом, а также увеличение остеокальцина крови и еще более высокие значения ГАГ мочи при ДСТ 3 ст. Эти процессы затрагивают и белки, и аморфную часть межуточного вещества СТ. Высокий уровень ряда аминокислот, входящих в состав коллагена (пролин, оксипролин, гидроксипролин, др), прямая корреляционная взаимосвязь пролина с уровнем СТТ и степенью ГМС подтверждают повышенную деградацию коллагена у пациентов с ДСТ. Гипомагниемия усиливает этот процесс. Кроме того, для детей с ДСТ характерен латентный клеточный энергодефицит, о чем свидетельствуют пониженные уровни как общего карнитина, так и его фракций. При ДСТ 3 ст в большинстве случаев указанные изменения более выражены, чем при ДСТ 2 ст.

Для ряда показателей у обследованных пациентов определялись изменения разной направленности и степени выраженности, что, видимо, отражает неоднородность группы детей с ДСТ. Одним из объяснений этого могут служить выявленные отличия между детьми с разными диспластическими фенотипами. Так, для пациентов с МФ, в первую очередь, характерны активные процессы ремоделирования костной ткани, что подтверждается высокими значениями костной ЩФ, остеокальцина, ММП-9 крови. Для детей с ЭФ в большей степени свойственны процессы деградации коллагена, являющегося основным белковым компонентом межуточного вещества СТ. Об этом свидетельствуют высокие значения СТТ, ММП-1, аминокислот – пролина, оксипролина, аргинина и др у представителей данной группы. У пациентов с НФ по сравнению с другими фенотипами отмечается повышенная экспрессия ГАГ с мочой, что отражает имеющиеся у них обменные нарушения, связанные с состоянием протеогликанов и аморфного межуточного вещества СТ. Гипомагниемия в большей степени характерна для детей с МФ и ЭФ и, в свою очередь, способствует деградации коллагена.

Процессы резорбции и формирования СТ, как и других тканей организма, в норме должны находиться в сбалансированном состоянии. У детей с разными диспластическими фенотипами отмечается дисбаланс этих процессов, как и дисбаланс во внутриклеточном энергетическом обмене. Ведущими особенностями у детей с МФ является диспропорция в соотношении фракций карнитина, с ЭФ – существенное снижение общего карнитина и его разновидностей, с НФ – умеренное снижение общего карнитина при правильном соотношении фракций. Выявленные различия у пациентов с разными диспластическими фенотипами,

возможно, отражают различные механизмы формирования у них патологии СТ, что требует дальнейшего изучения.

На основании результатов данного исследования впервые предложена программа ведения детей с ДСТ и патологией ПТ, МВС, включающая расширенную схему диспансерного наблюдения таких пациентов и лечебно-реабилитационные мероприятия, образовательные материалы для пациентов и их родителей. Учитывая полисистемность несостоительности СТ, особенности обмена веществ, пациенты с соматической патологией и ДСТ требуют особого подхода, отличающегося от стандартной ситуации. Дополнительно им рекомендуется регулярный контроль состояния костной, сердечно-сосудистой систем, зрения, оценка уровня магния, карнитинов в крови, а также скорригированные алгоритмы диспансерного наблюдения у специалистов соответствующего профиля. Детальные схемы наблюдения и ведения пациентов с ДСТ представлены в главе 9.

Учитывая важную патогенетическую роль магния в поддержании нормального обмена СТ, 42 детям с гипомагниемией и ДСТ проведен курс лечения препаратами магния (Магнерот®, МагнийВ6®) в возрастных дозах в течение 4 недель. Выбор препарата для назначения осуществлялся по случайному принципу. Пациенты с ХГД и ХрПН получали его в период ремиссии по соматическому заболеванию. Через 2-5 дней после окончания курса 31 ребенку проведено повторное определение уровня магния эритроцитов.

Использование указанных препаратов привело к повышению содержания общего магния эритроцитов на 1-3 ммоль/л в 2/3 случаев (61,3%). У меньшей части детей (19,4%) отмечалось значительное увеличение уровня магния на 4-7 единиц по сравнению с первоначальными значениями, до 10,2-12,96 ммоль/л. Различий по эффективности разных препаратов магния не обнаружено. При исходно более низких значениях уровня магния, что типично для детей с ДСТ 3 ст, МФ и ЭФ, значения магния эритроцитов после 4-недельного курса терапии были у них также ниже. У таких пациентов, а также при лабораторном подтверждении выраженной гипомагниемии курсы приема препаратов магния должны быть пролонгированными до 6 недель и повторными (до 2-3 раз в течение года).

В соответствии с результатами нашего исследования патогенетически оправданным является назначение препаратов, улучшающих энергетический обмен в тканях. К ним относится витаминоподобное вещество L-карнитин. Его в виде препарата Элькар® получили 77 подростков с ХГД и ХрПН (56 чел с ДСТ и 21 без ДСТ), курс составлял 30 дней. Эффективность энерготропной терапии оценивалась комплексно по клиническим, функциональным и биохимическим данным. Тест 6-минутной ходьбы показал улучшение переносимости физической нагрузки у 60,7% пациентов с ДСТ и 66,7% детей без ДСТ, правда, дети с ДСТ показали меньшее увеличение пройденной дистанции (7,1% и 3,9%). Различий в

результатах между пациентами с разными фенотипами здесь не наблюдалось.

48 детям проведено повторное исследование содержания карнитина и фракций по окончании курса энергетропной терапии. Оно продемонстрировало, что у всех пациентов уровень карнитина как общего, так и его фракций увеличился, достигнув референтных значений. Прирост общего карнитина произошел за счет увеличения обеих фракций, но при исходно более низких значениях показателей карнитина степень их увеличения после лечения была выше – на 8-10% в группе без ДСТ и на 18-26% у детей с ДСТ за исключением меньшего увеличения связанного карнитина у детей с ДСТ 3 ст (на 9%) и МФ (на 11%). Похожие данные получены в других работах при назначении препаратов L-карнитина пациентам с тяжелыми наследственными нарушениями СТ: после курса терапии прирост показателей был выше у детей с исходно более низкими их значениями [31, 264]. Тем не менее, уровень общего карнитина в группе с ДСТ после лечения оставался ниже, чем у детей из группы сравнения. Особенно это проявилось у пациентов с ДСТ 3 ст и ЭФ, для которых характерны исходно наиболее низкие значения показателей карнитина, что говорит о необходимости более длительных и повторных курсов препарата таким детям. Дальнейшие исследования могут прояснить особенности формирования энергетического дефицита у детей с ДСТ, вероятно, отличающиеся у разных пациентов.

Значительное место в данной работе отведено заболеваниям верхних отделов ПТ. У детей с ДСТ возникновению функциональных расстройств желчевыводящих путей способствуют имеющиеся морфологические особенности (перегиб и деформация желчного пузыря), затрудняющие отток желчи. Использование лекарственной терапии в таких случаях традиционно дополняется физиотерапевтическими методами. Наличие гипокинетической и гиперкинетической форм ДЖВП требует прямо противоположных подходов особенно в случае назначения физиотерапии. Нами разработан способ лечения различных клинических форм ДЖВП с помощью одного аппарата «Кивихол» (Патент на изобретение № 2659146 от 28.06.2018). Метод относится к электролечению. Работа прибора в разных режимах оказывает расслабляющее или тонизирующее действие на мускулатуру желчевыводящих путей, что позволяет использовать его при разных клинических формах ДЖВП. Преимуществами данного устройства является компактность, небольшая стоимость, возможность применения как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Существенной помощью для педиатров и узких специалистов было бы выделение маркеров несостоятельности СТ, ассоциированных с неблагоприятными вариантами течения соматической патологии у детей. Такая попытка предпринята в нашей работе. На основании анализа полученных в исследовании данных с помощью корреляционного анализа (ранговая корреляция Спирмана, множественная логистическая регрессия, др.) проведено моделирование

расчёта вероятности такого развития событий. За более тяжелые варианты ХГД принято появление ЭЯП, особенно рецидивирующих и множественных с вовлечением нескольких отделов ПТ, для ХрПН – случаи с частыми рецидивами, возникновением выраженных очагов нефросклероза, требующие многократного оперативного вмешательства.

Моделирование риска развития ЭЯП у детей с патологией ПТ показало, что факторами, повышающими вероятность более тяжелых вариантов патологии верхних отделов ПТ, являются нарушения моторной функции (при ГЭР, ДГР в 3,7-7,2 раза), полипы в желудке и пищеводе (в 4,3 раза) что чаще бывает у детей с ДСТ, ранний дебют ХГД. Наличие маркеров несостоятельности СТ со стороны костной системы (искривление позвоночника, др.) повышает риск ЭЯП в 1,7-3,1 раза, комплекса МАРС – в 2,6 раза (при НФ). У детей с ЭФ риск возникновения ЭЯП увеличивается в 4,7 раза при наличии воронкообразной или килевидной деформации грудной клетки, в 1,7 раза – у пациентов высокого роста, в 2,9 раза – при наличии комплекса МАРС.

Более тяжелые варианты течения патологии ПТ ассоциированы с большим количеством маркеров ДСТ (более 7), менее тяжелые – с признаками несостоятельности СТ со стороны 4 и менее систем органов. Так, риск ЭЯП в этом случае у детей с НФ и МФ уменьшается в 3-4 раза. Системное вовлечение СТ протекает у пациентов с ДСТ более тяжело, что подтверждается данными других авторов [6, 89, 132, 134].

Риск возникновения тяжелых вариантов ХрПН у детей повышается в 1,8 раз при наличии ДСТ и еще больше – в 2,6 раза при наличии ДСТ 3 степени. Такие маркеры ДСТ как стрии (в 12,2 раза), грыжи (в 7,7 раз), кисты (в 4,4 раза), эктодермальные признаки в целом (в 4,9 раз), плоскостопие 2-3 ст (в 3,8 раз) также указывают на повышенный риск развития тяжелого ХрПН. Для разных фенотипов выделены отдельные маркеры ДСТ, ассоциированные с тяжелыми вариантами ХрПН: для ЭФ это грыжи, кисты (в 1,5-2 раза), spina bifida, особенно с локализацией в пояснично-крестцовом отделе (в 6,7 раз); для МФ – ГМС 3 ст (в 11 раз) и деформация желчного пузыря (в 1,4 раза), при НФ – наличие более 8 маркеров ДСТ (в 2,8 раза).

В целом можно сделать заключение о том, что наличие ДСТ, особенно её выраженных и полиорганных форм существенно повышает вероятность ЭЯП у детей с ХГД и осложняет течение ХрПН, что еще раз подтверждает необходимость диспансерного наблюдения и ведения пациентов с ДСТ по особым алгоритмам.

Проведенное моделирование прогностических рисков у детей с ДСТ позволяет дифференцировать подходы к ведению и лечению таких пациентов. При повышении расчетного риска в 2-3 раза рекомендуется чаще на 1 раз, чем в стандартных случаях, проводить осмотры детей, назначать углубленное обследование даже при небольшом наборе жалоб. При повышении риска в 4-5 раз и более лечащему доктору рекомендуется проводить осмотры на 1-2

раза чаще в течение года. При этом врач должен рассмотреть вопрос о необходимости назначения пациенту пролонгированных курсов терапии, дополнительных физиотерапевтических методов воздействия, профилактическом противорецидивном и санаторно-курортном лечении. Предложенные алгоритмы ведения детей впервые комплексно учитывают степень выраженности ДСТ, вид диспластических фенотипов, длительность и стадию ремиссии.

Наблюдение за нашими пациентами продемонстрировало постепенное появление у них маркеров несостоятельности СТ в процессе онтогенеза. Используя результаты объективного обследования детей в 3, 6 и 14 лет прослежена динамика возникновения симптомов со стороны разных систем и органов у детей с разными фенотипами и степенью выраженности ДСТ. Состояние детей в группе без ДСТ в 3 года в большинстве случаев можно было охарактеризовать как наличие единичных маркеров ДСТ (1-2) или внешнюю стигматизацию (3-4 маркера). В подростковом возрасте дети этой группы чаще всего имели 4-5 маркеров со стороны 2-3 систем и органов; у половины детей определялась повышенная внешняя, у 1/3 – повышенная висцеральная стигматизация.

Диагностика изменений со стороны внутренних органов во многом определялась сроками проведения инструментальных исследований. При тяжелой ДСТ манифестация большинства симптомов происходила раньше и быстрее (миопия, сколиоз, пр). В целом для детей с ДСТ на 1-ом году жизни характерны неравномерные прибавки массы тела, длительно функционирующее ООО; в дошкольном возрасте – носовые кровотечения, запоры, нарушения уродинамики на фоне врожденных аномалий развития МВС; позднее, в школьный период – ЭЯП ПТ, усиление ПМК; в 14-16 лет – ГЭРБ, формирование осложнений патологии МВС.

В группе с ДСТ уже в 3 года большинство детей (82%) имели симптомокомплекс повышенной внешней или висцеральной стигматизации. У каждого десятого ребенка по совокупности баллов можно было диагностировать ДСТ. В дальнейшем в этой группе наблюдалась трансформация состояний с повышенной стигматизацией в полноценные проявления ДСТ 2 или 3 степени выраженности. К подростковому возрасту у большинства детей с ДСТ имелось по 10-15 и более маркеров со стороны 5 и более систем, что подтверждает полисистемность вовлечения СТ.

Таким образом, можно говорить о континууме переходных состояний от наличия единичных маркеров через варианты с повышенной внешней или висцеральной стигматизацией к развитию полисистемных проявлений ДСТ различной степени выраженности. Для детей с ДСТ типично прогредиентное развитие симптомокомплексов во времени. Наши наблюдения подтверждаются цитатой Г.И. Нечаевой: «Подобно изображению на фотобумаге признаки ДСТ проявляются в течение жизни» [214].

Анализ манифестации диспластических симптомокомплексов у детей с разными фенотипами позволил впервые сформулировать следующие закономерности. Формирование МФ чаще всего происходит через этап повышенной висцеральной стигматизации, ЭФ – через стадию повышенной внешней стигматизации, НФ – по обоим путям. В единичных случаях может наблюдаться трансформации одного фенотипа в другой, например, НФ в ЭФ.

Разные дети имели разные «слабые звенья» в цепи событий развития и взросления. Так, у кого-то большинство признаков ДСТ наблюдалось со стороны костной системы, у кого-то со стороны МВС или ПТ. Причины этого не известны. Есть мнение специалистов об огромном разнообразии генетических изменений при ДСТ, мозаичности общей картины [317, 319, 417, 419]. У детей с разными фенотипами, возможно, существуют разные механизмы реализации наследственной предрасположенности, и сама предрасположенность также отличается. По мнению ряда авторов, неполные мутации, например, частичная деплекция митохондриальной ДНК, может проявляться не на 1-ом году жизни, а позднее, когда увеличиваются метаболические потребности организма [290, 389]. Динамика развития симптомокомплексов ДСТ частично может быть объяснена различной метаболической активностью органов и тканей в процессе онтогенеза [290]. На современном этапе развития науки генетики пока не берутся за расшифровку деталей нарушений при ДСТ.

Возраст дебюта того или иного симптома ДСТ не является постоянным, определяется множеством внешних и внутренних факторов. Возникает ассоциация с деревом, у которого есть множество корней (причин) разной длины и значимости. В зависимости от питания, освещённости и других факторов развитие веток (проявления ДСТ) происходит по-разному: с одной стороны дерева активно, с другой, возможно, ограниченно. На формирование проявлений ДСТ у конкретного ребенка также влияет множество факторов: генетическая предрасположенность, биохимические особенности обмена веществ, экзогенные воздействия и более поздние по времени обстоятельства (условия проживания, питание, нагрузки, контакты и пр.). В результате «ветвиться» дерево жизни ребенка может по-разному. У него будут свои «слабые» ветви, готовые обломиться в какой-то момент, реализуя болезнь. У него будут свои сильные стороны, на которых основывается здоровье.

Такое многообразие состояний приводит порою к трудностям в диагностике ДСТ. Оценка ярко выраженных симптомов ДСТ и, наоборот, их отсутствие обычно не вызывают никаких сомнений у врача. Но существует большая группа детей, у которых проявления ДСТ выражены не так ярко, или имеются изменения в одной сфере и отсутствуют в другой, что в целом делает неопределенным и неоднозначным общее заключение о наличии ДСТ у ребенка. Числовые критерии балльной системы помогают врачу, но не являются абсолютными. Например, по методике Т.И. Кадуриной 20 баллов свидетельствует об отсутствии ДСТ у

ребенка, 21 балл – о ее наличии. При этом не всегда возможно учесть результаты всех доступных методов обследования, что может оказаться и на итоговом заключении. Соответственно для диагностики ДСТ правильнее использовать комплексный подход с оценкой как фенотипических, так и висцеральных проявлений, личный опыт специалиста, наблюдение в динамике. Таким образом, наряду с прогредиентным развитием симптомокомплексов во времени можно говорить о том, что степень выраженности диспластических изменений у детей также представляет собой континuum переходных состояний от единичной стигматизации до явных проявлений ДСТ.

Современный подход к проблеме ДСТ у детей включает определение диспластического фенотипа у пациента, т.к. такие знания помогают предполагать особенности течения различных соматических заболеваний у ребенка, определять правильную тактику ведения больного.

Перспективы исследований несостоительности СТ заключаются в дальнейшем изучении полиморфизма генов коллагена, матриксных белков и их взаимосвязи с соматической патологией у пациентов с ДСТ, в том числе с учетом разных диспластических фенотипов. Для поиска генов-кандидатов возможно использование метода полногеномного сканирования однонуклеотидных полиморфных замен.

Важным представляется продолжение работы по выявлению маркеров ДСТ, в том числе биохимических, ассоциированных с тяжелыми вариантами различной соматической патологии, а также изучение патогенетических основ такой взаимосвязи. Предпринятая нами попытка сравнения проявлений ДСТ у детей с патологией ПТ и МВС позволила установить ряд закономерностей. Интересно было бы в продолжение данной темы изучить дифференцированный вклад в клиническую ситуацию как соматических заболеваний, так и ДСТ. На основании результатов данного исследования и других работ перспективно создание комплексной компьютерной программы для повседневного использования врачами. Её предназначение – выработка персонифицированной тактики наблюдения и ведения пациентов с учетом имеющихся клинических особенностей, рассчитанного прогностического риска, возраста, пола и других факторов. Для подготовки данных для такой разработки необходимо проведение серии исследований, оценивающих влияние ДСТ на течение разных заболеваний у пациентов разного возраста.

Интересными видятся эпидемиологические исследования с оценкой истинной распространенности ДСТ в популяции. Для получения достоверных результатов следует пользоваться едиными подходами в диагностике ДСТ.

Выявленная зависимость содержания ММП-1, ММП-9, ГАГ от возраста пациентов предусматривает необходимость уточнения референтных значений для данных показателей с учетом возраста и пола. Кроме того, учитывая высокое распространение в популяции

гипомагниемии, следует провести широкомасштабное мультицентровое исследование по оценке уровня магния у детей для уточнения нормативов и разработки точных показаний к назначению лекарственных препаратов.

Выявленная корреляция уровней пролина, СТТ коллагена 1 типа с наличием ЭЯП ПТ предполагает дальнейшее изучение взаимосвязи данных показателей у детей с учетом стадийности течения и вида деструктивных изменений в ПТ.

Важным потенциальным предиктором и маркером ДСТ представляется патология ВНЧС. Эта проблема требует углубленного изучения с использованием современных инструментальных методов для выработки подходов к лечению таких пациентов.

Перспективным направлением в изучении проблем, ассоциированных с ДСТ, является патология крови, в частности состояние эритроидного и тромбоцитарного звеньев, системы гемостаза. Актуальна оценка карнитинового статуса у детей с анемией, а также ранжированная оценка влияния на него соматической патологии, анемии и других факторов.

Необходима расшифровка патогенетических механизмов формирования несостоятельности СТ у детей с разными фенотипами и на разных этапах онтогенеза. Данное направление представляет собой широкое поле для проведения многочисленных исследований.

По итогам проведения данной работы можно сделать вывод о том, что установление патогенетических механизмов реализации ДСТ, расшифровка генетического кода – одни из самых сложных разделов медицинской науки и педиатрии в частности. Соединительнотканная дисплазия должна рассматриваться в пространстве системогенеза, с позиций онтогенетических и тканевых отношений, которые реализуются в диспластикозависимых нарушениях функций органов и систем. Дальнейшее накопление знаний в области диагностики ДСТ, проведение многоцентровых рандомизированных исследований, основанных на определении диспластических фенотипов, направленных на поиск эффективных методов лечения и профилактики, станут основанием для дальнейшего углубления наших знаний в области медицины, охватывающей проблемы СТ.

## ВЫВОДЫ

1. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) оказывает модифицирующее влияние на течение патологии пищеварительного тракта и мочевыделительной системы, оно отличается у детей с разными диспластическими фенотипами, зависит от выраженности несостоительности соединительной ткани.
2. Для детей с патологией пищеварительного тракта и ДСТ типичен эндоскопически положительный вариант гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, деформация желчного пузыря, слоистое строение его стенки, запоры, рецидивирующий и распространенный эрозивно-язвенный процесс, сопровождающийся повышенной деградацией коллагена, высоким содержанием С-терминального телопептида (СТТ) и пролина в крови. Данные изменения более выражены у пациентов с ДСТ 3 степени. Для детей с марfanоподобным фенотипом (МФ) характерны кислый ГЭР, эрозивный эзофагит, деформация желчного пузыря, с элерсоноподобным фенотипом (ЭФ) – раннее возникновение эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта, эрозивный гастродуоденит, перегибы и деформация желчного пузыря, функциональные запоры, спаечная болезнь; с неклассифицируемым фенотипом (НФ) – щелочной и кислый ГЭР, ДГР, эрозии, полипы в верхних отделах пищеварительного тракта, сочетанное поражение его разных отделов.
3. ДСТ способствует формированию обструктивных нарушений в мочевыделительной системе. Врожденные аномалии её развития выявлены у 66,7% пациентов с хроническим пиелонефритом 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 структуры 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 пузырно-мочеточниковый рефлюкс, в т.ч. высоких степеней, энурез, пиелоэктазия. У детей с ДСТ спектр возбудителей хронического пиелонефрита 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 пузырно-мочеточниковый рефлюкс 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 соединительной ткани (повышенные уровни матриксных металлопротеиназ 1 типа (ММП), гликозаминогликанов, СТТ, пролина, соотношение костная/печеночная фракция щелочной фосфатазы 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 остаты, остеокальцина, ММП-9. При ЭФ отмечается повышенный распад белкового компонента межуточного вещества соединительной ткани, отражающийся в высоких значениях СТТ, ММП-1. У пациентов с НФ обменные нарушения в большей степени связаны с состоянием протеогликанов и аморфного межуточного вещества соединительной ткани, что проявляется высокой экскрецией гликозаминогликанов с мочой.

6. Выраженная гипермобильность суставов сопряжена с процессами деградации коллагена, сопровождается повышенными значениями СТТ, ММП-1 и оксипролина с синхронно более высокими уровнями у детей младших возрастных групп. Гипермобильность суставов 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 пищеварительного тракта, мочевыделительной системы 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 соединительной ткани.

10. Прогностический риск возникновения эрозивно-язвенных поражений у детей с хроническим гастродуоденитом 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 хронического пиелонефрита 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 прогредиентное развитие проявлений несостоительности соединительной ткани: 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 пищеварительного тракта, мочевыделительной системы 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 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 ст и НФ; 2-3 курса в год длительностью 4-6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст, МФ и ЭФ. Препарат L-карнитина 1 курс в год длительностью 4 недели показан пациентам с ДСТ 2 ст, МФ и НФ; 2 курса в год длительностью 6 недель – пациентам с ДСТ 3 ст и ЭФ.

6. Педиатрам, детским гастроэнтерологам и нефрологам при наблюдении и ведении пациентов рекомендуется использовать «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с хроническим гастродуоденитом и ДСТ» (И.И. Иванова, 2022), «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с пиелонефритом и ДСТ» (И.И. Иванова, Н.Ю. Коваль, 2022).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АКСМ – антикристаллообразующая способность мочи  
Ала – аланин  
Арг – аргинин  
АРТр – аномально расположенная трабекула  
Асп – аспарагиновая кислота  
Вал – валин  
ВАРМС – врожденные аномалии развития мочевыделительной системы  
ВДГ – воронкообразная деформация грудины  
ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав  
ВСД – вегетососудистая дистония  
ГАГ – гликозаминоугликаны  
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза  
Гли – глицин  
Глу – глутаминовая кислота  
ГМС – гипермобильность суставов  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс  
ДИ ШОП – диспластические изменения шейного отдела позвоночника  
ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей  
ДМН – дисметаболическая нефропатия  
ДоЭхоКГ – допплерэхокардиография  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ДСТ – дисплазия соединительной ткани  
Илей – лейцин/изолейцин  
ИМВС – инфекция мочевыделительной системы  
ИМТ – индекс массы тела  
ИНП – искривление носовой перегородки  
ЛВГ – легкое вдавление грудины  
Лей – лейцин  
МАРС – малая аномалия развития сердца  
МВС – мочевыделительная система  
Мет – метионин

ММП – матриксные металлопротеиназы  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МФ – марfanоподобный фенотип  
НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса  
НФ – неклассифицируемый фенотип  
ООО – открытое овальное окно  
Орн – орнитин  
ПМК – пролапс митрального клапана  
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс  
ППП – повышенная подвижность почек  
Про – пролин  
ПТ – пищеварительный тракт  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков  
СТ – соединительная ткань  
СТТ – С-терминальный телопептид  
Тир – тирозин  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
Фен – фенилаланин  
ХГД – хронический гастродуоденит  
ХрПН – хронический пиелонефрит  
Цит – цитруллин  
ЧЛС – чащечно-лоханочная система  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭКХ – эктопически крепящаяся хорда  
ЭФ – элерсоноподобный фенотип  
ЭЯП – эрозивно-язвенные поражения

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумова, Л.Н. Клинические формы ДСТ у детей / Л.Н. Аббакумова. – Санкт-Петербург : ГПМА, 2006. – 36 с.
2. Абрамова, М.Ф. Оценка клинических и гемодинамических нарушений при синдроме дисплазии соединительной ткани с аномалиями рефракции глаза у детей / М.Ф. Абрамова, С.Н. Новоселова, И.А. Степанова, А.С. Петрухин // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 31-34.
3. Апенченко, Ю.С. Гастроэзофагеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / Ю.С. Апенченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 89-95.
4. Апрелев, А.Е. Распространенность и структура миопии среди школьников г. Оренбурга / А.Е. Апрелев, В.В. Суменко, Е.В. Апрелева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 333-334.
5. Арсентьев, В.Г. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани / В.Г. Арсентьев, М.В. Асеев, В.С. Баранов, Н.П. Шабалов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 27-30.
6. Арсентьев, В.Г. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей / В.Г. Арсентьев, В.С. Баранов, Н.П. Шабалов. – 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. – 239 с.
7. Ахметшина, А.Б. Эндоскопическая диагностика гастроинтестинальной формы дисплазии соединительной ткани у детей / А.Б. Ахметшина, А.П. Шалимова // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 145-148.
8. Бабаян, М.Л. Особенности состояния соединительной ткани при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хроническом гастродуодените у детей / М.Л. Бабаян, М.П. Магомедова, В.М. Делягин, С.В. Бельмер // «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» : материалы VII конференции, Москва, 2-3 марта 2000 г. – Москва, 2000. – С.118-119.
9. Баедилова, М.Т. Клиническая эффективность энерготропной терапии у детей с синдромом хронической усталости при дисплазии соединительной ткани / М. Т. Баедилова, С.Е. Лебедькова, В.В. Суменко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2, вып. 2. – С. 294-298.
10. Балдаев, А.А. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией / А.А. Балдаев, Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, Е.В. Шниткова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 56-59.
11. Балль, А.А. Миопия и синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.А.

- Балль // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2, № 3 (22). – С. 11-14.
12. Балыкова, Л.А. Дисплазия соединительной ткани у детей и занятия спортом / Л.А. Балыкова // Авторские лекции по педиатрии. Т. 10 : Детская спортивная медицина – Москва, 2017. – С. 348-363.
  13. Баранов, А.А. Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению / А.А. Баранов. В.Ю. Альбицкий, Н.В. Устинова // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 184-189.
  14. Баранов, В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани / В.С. Баранов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4. – С.19-26.
  15. Баркаган, З.С. Геморрагические ангиопатии и гематомезенхимальные дисплазии. // Руководство по гематологии : в 3 томах / под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – С. 43-45.
  16. Басалаева, Н.В. Клинико-патогенетические особенности формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Басалаева Наталья Васильевна. – Тверь, 2013. – 22 с.
  17. Басаргина, Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Е.Н. Басаргина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – 129-133.
  18. Бедяева, М.В. Морфофункциональные особенности эритроцитов и бета-адренэргическая активность у лиц молодого возраста с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Бердяева Марина Викторовна. – Иваново, 2005. – 19 с.
  19. Белан, Ю.Б. Нарушения ритма при дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Ю.Б. Белан // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 25-28.
  20. Беленький, А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространённость и клинико-инструментальная характеристика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.39 / Беленький Андрей Георгиевич. – Москва, 2004. – 51 с.
  21. Белозеров, Ю.М. Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков / Ю.М. Белозеров, И.М. Османов, Ш.М. Магомедова // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 3. – С. 63-67.
  22. Белоусова, Т.И. Минеральная плотность костной ткани у лиц молодого возраста с пониженной массой тела и марфанOIDной внешностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Татьяна Игоревна Белоусова. – Санкт-Петербург, 2015. – 21 с.
  23. Бельмер, С.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (международные и отечественные рекомендации) / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, Д.В. Печкуров. – М. :ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 224 с.

24. Бескровная, Е.В. Особенности газового состава гемоглобина у больных дисплазией соединительной ткани / Е.В. Бескровная, А.В. Глотов, С.В. Добрых [и др.] // Вестник Омского университета. – 2007. – № 1. – С. 19-22.
25. Блинникова, О.Е. Гипермобильность суставов в детском возрасте / О.Е. Блинникова, В.А. Румянцева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2001. – Т. 80, № 1. – С.68-77.
26. Богмат, Л.Ф. Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у подростков с системной дисплазией соединительной ткани сердца / Л.Ф. Богмат, В.М. Савво // «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» : материалы VIII конференции, Москва, 15-16 марта 2001 г. – Москва, 2001. – С. 3-4.
27. Богомолец, А.А. Избранные труды : в 3 т. Т. 2 / А.А. Богомолец. – Киев : Изд-во Акад. наук УССР, 1957. – 480 с.
28. Больбот, Ю.К. Рецидивирующий бронхит у детей с системной дисплазией соединительной ткани / Ю.К. Больбот, Т.А. Бордий // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник научных трудов. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2. – С. 264-270.
29. Бородина, Г.В. Роль пищевых паттернов в формировании клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков с различными показателями индекса массы тела / Г.В. Бородина, С.В. Морозов, С.И. Эрдес // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 15-23.
30. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – Москва : Медицина, 1997. – 288 с.
31. Брин, Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика / И.Л. Брин, Е.В. Неудахин, М.Л. Дунайкин. – Москва : Медпрактика-М, 2015. – 112 с.
32. Брызгалин, М.П. Сравнительная характеристика фенотипических и метаболических особенностей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани и оптимизация терапевтических подходов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Брызгалин Михаил Петрович. – Иркутск, 2018. – 23 с.
33. Бугаева, И.В. Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Бугаева Ирина Владимировна. – Тюмень, 2010. – 39 с.
34. Буланкина, Е. В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Буланкина Елена Валентиновна. – Иваново, 2002. – 24 с.
35. Булатова, Е.М. Особенности клиники бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани с разной длительностью стероидной терапии / Е.М. Булатова, З.В. Нестеренко // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7. – С. 69-73.

36. Быков, И.Л. Молекулярные механизмы и патогенетическая роль нарушений обмена L-карнитина : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.16 : 03.00.04 / Быков Игорь Леонидович. – Новосибирск, 2006. – 33 с.
37. Вальцова, Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Вальцова Елена Даниловна. – Москва, 1998. – 24 с.
38. Васильев, А.О. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (сакут-синдром) / А.О. Васильев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь // Вестник урологии. – 2015. – №2. – С. 47-60.
39. Васильева, Е.М. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы при патологии легких / Е.М. Васильева, Ю.В. Соловьевна, М.И. Баканов, В.М. Санфирова // Российский педиатрический журнал. – 2012. – №1. – С. 29-35.
40. Вейн, А.М. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана / А.М. Вейн, А.Д. Соловьевна, А.В. Недоступ // Кардиология. – 1995. – № 2. – С. 55–58.
41. Вельтищев, Ю.Е. Наследственные и врожденные болезни почек и мочевыводящих путей / Ю.Е. Вельтищев, М.С. Игнатова // Наследственная патология человека / под ред. Н.П. Бочкина. – М. : Медицина, 1992. – Т. 2. – С. 3-7.
42. Верещагина, Г. Н. Почки при системной дисплазии соединительной ткани / Г.Н. Верещагина, Д.А. Махмудян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 87-89.
43. Вершинина, М.В. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.25 / Вершинина Мария Вячеславовна. – Санкт-Петербург, 2015. – 42 с.
44. Викторова, И.А. Лечение больных с синдромом гипермобильности суставов / И.А. Викторова, Д.С. Киселева, Д.В. Коншу // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100, № 1. – С.167-170.
45. Викторова, И.А. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И.А. Викторова, Г.Н. Нечаева, В.П. Конев [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 76-85.
46. Виноградов, А.Ф. Детская поликлиника / А.Ф. Виноградов, Ю.А. Алексеева, М.А. Борисова [и др.]. – Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 522 с.
47. Виноградова, Т.В. Влияние биоэнергетических нарушений на функцию иммунокомпетентных клеток при различных заболеваниях в детском возрасте / Т.В. Виноградова, В.С. Сухоруков, Н.В. Клейменова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, №4, вып 2. – С. 119-123.
48. Вьюшкова Н.В. Хронический пиелонефрит у лиц молодого возраста с дисплазией

- соединительной ткани: клинико-морфологические особенности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Вьюшкова Нэлля Владимировна. – Омск, 2010. – 22 с.
49. Выхристюк, О.Ф. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии полиорганной патологии у детей / О.Ф. Выхристюк, З.А. Рахматуллина // Вопросы детской диетологии. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 62-64.
50. Гасан Абу Джабаль. Хронический гастродуоденит у детей на фоне дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Гасан Абу Джабаль. – Москва, 1997. – 24 с.
51. Гавалов, С.М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С.В. Гавалов, В.В. Зеленская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 1999. – Т. 78, № 1. – С. 49-52.
52. Гаврилова В.А. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей с заболеваниями органов мочевой системы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Гаврилова Валерия Аркадьевна. – Москва, 2002. – 55 с.
53. Галактионова, М.Ю. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры / М.Ю. Галактионова, Д.А. Майсеенко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2, вып 2. – С. 283-286.
54. Гальцова, Л.Г. Клиническая и структурно-функциональная характеристика состояния цереброваскулярной системы у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11, 14.01.04 / Гальцова Лариса Геннадьевна. – Москва, 2014. – 28 с.
55. Гастроэнтерология детского возраста : руководство для врачей / под ред. проф. Н. П. Шабалова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 792 с.
56. Генова, О.А. Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Генова Оксана Алимовна. – Хабаровск, 2010. – 24 с.
57. Герасимова Т.С. Клинико-фенотипическая характеристика и состояние системного кровотока у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Герасимова Татьяна Сергеевна. – Ставрополь, 2005. – 23 с.
58. Гладких, Л.Н. Клиническое и диагностическое значение молекул адгезии при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Гладких Любовь Николаевна. – Ставрополь, 2015. – 22 с.
59. Гладких, Н.Н. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Гладких Наталья Николаевна. – Ставрополь, 2009. – 40 с.

60. Глотов, А.В. Патогенетические парадигмы иммуногенетически детерминированных клинических синдромов дисплазии соединительной ткани / А.В. Глотов, С.В. Добрых // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 346.
61. Глотов, А.В. Влияние восстановительного лечения в условиях санатория на показатели качества жизни у подростков с дисплазией соединительной ткани / А.В. Глотов, С.В. Добрых, Е.А. Белус [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2008. – № 3. – С. 38-40.
62. Гнусаев, С.Ф. Значение малых аномалий сердца у здоровых детей и при сердечно-сосудистой патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Гнусаев Сергей Федорович. – Москва, 1996. – 48 с.
63. Гнусаев, С.Ф. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 13-18.
64. Голованова, Н.Ю. Минеральная плотность костной ткани при системных заболеваниях соединительной ткани у детей / Н.Ю. Голованова // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 4-9.
65. Горбунова, В.Н. Коллагены и коллагеновые гены / В.Н. Горбунова, Т.И. Кадурина // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 3-10.
66. Городецкий, В.В. Препараты магния в медицинской практике / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов. – М. : Медпрактика-М, 2007. – 44 с.
67. Городкова, Е.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / Е.Н. Городкова, И.А. Утц // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 117-119.
68. Горяннова, А.В. Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей: клинико-генетические маркеры : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Горяннова Анастасия Васильевна. – Москва, 2019. – 23 с.
69. Григорьев, К.И. Язвенная болезнь – историческая динамика взглядов на этиопатогенез и лечение с позиции педиатров / К.И. Григорьев, А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1 (161). – С. 155-165.
70. Громова, О.А. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина / О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 35-50.
71. Громова, О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков / О.А. Громова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 20-30.
72. Гульнева, М.Ю. Микробиоценоз кишечника при системных заболеваниях соединительной

- ткани / М.Ю. Гульнева, Н.П. Шилкина, Э.В. Малафеева // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 8. – С. 50-54.
73. Дакуко, А.Н. Особенности течения цеко-илеального рефлюкса у детей на фоне дисплазии соединительной ткани, современные методы реабилитации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Дакуко Анастасия Николаевна. – Сургут, 2014. – 23 с.
74. Дакуко, А.Н. Новые критерии диагностики степени тяжести дисплазии соединительной ткани у детей / А.Н. Дакуко, Л.А. Кривцова, М.А. Плеханова, В.П. Конев // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7 (33). – С. 102-107.
75. Дворниченко, М.В. Клеточные и молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани в норме и при патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03, 03.03.04 / Дворниченко Марина Владимировна. – Томск, 2017. – 43 с.
76. Дедова, В.О. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / В.О. Дедова, Н.Я. Доценко, С.С. Боев [Электронный ресурс] // Медицина и образование Сибири. – 2011. – № 2. – URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=478](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478) (дата обращения: 29.07.2018).
77. Демидова, М.Ю. Близорукость, сочетающаяся с соединительнотканной дисплазией у детей (обоснование и эффективность нового метода лечения) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09, 14.00.08 / Демидова Мария Юрьевна. – Москва, 2009. – 27 с.
78. Демин, В.Ф. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста / В.Ф. Демин, С.О. Ключникова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 1. – 50-56.
79. Джазаева, М.Б. Клинико-диагностическое и прогностическое значение матриксных металлопротеиназ при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Джазаева Мадина Балуаевна. – Ставрополь, 2019. – 22 с.
80. Джулай, Г.С. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом / Г.С. Джулай, Т.Е. Джулай, И.А. Зябрева, Е.В. Секарёва // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 3 (151). – С. 47-52.
81. Джулай, Г.С. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Г.С. Джулай, И.А. Зябрева, Т.Е. Джулай, Е.В. Секарёва // Медицинская сестра. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 22-25.
82. Джулай, Т.Е. Клинико-патогенетические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Джулай Татьяна Евгеньевна. – Тверь, 2017. – 24 с.
83. Дзеранова, К.М. Сократительная способность сердца у подростков с пролапсом митрального

- клапана и влияние на нее препаратов магния : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Дзеранова Кристина Михайловна. – Москва, 2014. – 24 с.
84. Дробышева, О.В. Функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при отсутствии дисплазии / О.В. Дробышева, О.В. Ботвиньев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 39-43.
85. Друк, И.В. Диастолическая функция левого желудочка и толерантность к физическим нагрузкам у больных с воронкообразной деформацией грудной клетки / И.В. Друк, Г.И. Нечаева, С.Л. Морозов, Д.В. Черкащенко // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5, приложение. – С. 53-55.
86. Дубилей, Г. С. Немедикаментозные методы восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани на этапах медицинской реабилитации / Г.С. Дубилей, А.С. Исаева, О.А. Фомина [и др.] // Комплексная реабилитация : наука и практика. – 2010. – № 5 (13). – С. 52-56.
87. Дуденков, В.В. Выбор метода хирургического лечения воронкообразной деформации грудной клетки у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19 / Дуденков, Виктор Владимирович. – Омск, 2019. – 22 с.
88. Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение) : руководство для врачей / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк : ИД Заславский, 2009. – 372 с.
89. Еникеев, А.Р. Органная патология у детей со сколиозом: факторы риска, профилактика, реабилитация : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09, 14.00.35 / Еникеев Айрат Рафаэльевич. – Уфа, .2005. – 42 с.
90. Есаян, А.М. Инфекции мочевых путей у детей: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, современные подходы к терапии / А.М. Есаян, А.Н. Нимгирова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С.79-85.
91. Зайкова, Н.М. Прокальцитонин в моче как маркер повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л.А. Синицына // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 4. – С.4-12.
92. Замятиной, Ю.Е. Особенности верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / Ю.Е. Замятиной, О.А. Демченкова, А.П. Листопадова // «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи» : сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 30 ноября-1 декабря 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 271-279.
93. Зангелова, Т.Э. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста в диагностике и оценке прогноза у

- пациентов с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Зангелова Тамара Эфклитовна. – Ставрополь, 2018. – 23 с.
94. Запруднов, А.М. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 2. – С. 6-13.
95. Захарова, И.Н. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, Е.А. Соловьева [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 30-40.
96. Земцовский, Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малеев. – Санкт-Петербург : ИВЭСЭП, 2012. – 106 с.
97. Зернова, Е.С. Особенности клинического течения дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста / Е.С. Зернова, Ю.А. Кравцов, М.В. Яворская // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 21-25.
98. Зиганшина, А.А. Состояние клеточного энергообмена у детей с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Зиганшина Арина Алексеевна. – Казань, 2018. – 23 с.
99. Ибрагимова, Э.Э. Анализ частоты встречаемости гипермобильного синдрома среди студентов / Э.Э. Ибрагимова // Вестник Сургутского государственного университета. – 2018. – № 4 (22). – С. 73-79.
100. Иванникова, А.С. Особенности течения острых бронхитов у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / А.С. Иванникова, В.С. Леднёва, Л.В. Ульянова, Л.В. Мошурова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 72. – С. 40-43.
101. Иванова, А.В. Роль ассоциации полиморфизма генов в развитии дисплазии соединительной ткани при пролапсе тазовых органов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01, 03.02.07 / Иванова Анастасия Владимировна. – Москва, 2017. – 24 с.
102. Иванова, Ю.В. Клинические и фенотипические особенности детей с пиелонефритом при пузырно-мочеточниковом рефлюксе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Иванова Юлия Витальевна. – Москва, 2005. – 25 с.
103. Игнатова, М.С. Детская нефрология : руководство для врачей / М.С. Игнатова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : МИА, 2011. – 696 с.
104. Игнатова, М.С. Генетика в развитии САКУТ-синдрома / М.С. Игнатова, В.В. Длин, П.В. Новиков. В кн.: Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. – Москва: Оверлей. – 2014. – С. 223-229.
105. ИНВИТРО диагностика : лабораторная диагностика / под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медиздат, 2009. – 832 с.
106. Инзель, Т.Н. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров

- аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани / Т.Н. Инзель, Т.М. Гаглоева, С.В. Ковальский // Урология –2000. – № 3. – С. 8-12.
107. Исаев, М.Р. Клинико-эпидемиологические особенности гипермобильного синдрома у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. : 14.00.39 / Исаев Марат Равильевич. – Оренбург, 2004. – 27 с.
108. Кадурина, Т.И. Элементный статус и особенности течения дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2. – С. 39-46.
109. Кадурина, Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 15-21.
110. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : Элби-СПб, 2009. – 704 с.
111. Казанбаева, А.В. Скрининг диспластической стигматизации в студенческой среде / А.В. Казанбаева, В.А. Легостина, Е.Р. Ганеева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4. – С. 257-259.
112. Казначеева, А.А. Психологические особенности детей с дисплазией соединительной ткани / А.А. Казначеева, Ю.И. Мельник // Журнал прикладной психологии. – 1999. – №4. – С.7-12.
113. Калаева, Г.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Калаева Ганна Юрьевна. – Томск, 2018. – 24 с.
114. Калдыбекова, А.А. Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Калдыбекова Айнур Адилгалиевна. – Екатеринбург, 2008. – 24 с.
115. Калмыкова, А.С. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние у детей с заболеваниями органов мочевой системы / А.С. Калмыкова, Н.А. Федько, В.А. Бондаренко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 160-163.
116. Карпова, Е.Б. Особенности течения атопического дерматита у детей с дисплазией соединительной ткани и его прогнозирование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Карпова Елена Борисовна. – Иваново, 2008. – 21 с.
117. Карпова, Т.А. Хронический гастродуоденит в структуре синдрома дисплазии соединительной ткани у детей Республики Карелия / Т.А. Карпова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 286-287.

118. Карчевский, А.А. Морфологическая характеристика хронического гастрита у детей с дисплазией соединительной ткани / А.А. Карчевский, Я.Р. Мацюк, Н.С. Парамонова // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 190-196.
119. Карчинская, Т.В. Изменчивость эритроцитов как адаптация у лиц молодого возраста на фоне соединительнотканной дисплазии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.13 / Карчинская Татьяна Витальевна. – Саратов, 2008. – 24 с.
120. Кильдиярова, Р.Р. Предложение термина «гастроинтестинальная форма недифференцированной дисплазии соединительной ткани» / Р.Р. Кильдиярова // «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» : материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 17-19 марта 2009 г. – Москва, 2009. – С.180-181.
121. Кильдиярова, Р.Р. Соединительная ткань у детей в норме и при эрозивном гастродуодените / Р.Р. Кильдиярова // Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики : материалы Региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию профессора П. Н. Шараева, Ижевск, 4 февраля 2010 г. – Ижевск, 2010. – С. 95-98.
122. Кильдиярова, Р.Р. Основы реабилитации при дисплазии соединительной ткани / Р.Р. Кильдиярова [и др.] ; под ред. проф. Т.Е. Чернышовой. – Ижевск, 2012, 104 с.
123. Ким, Л.Б. Метаболизм коллагена и гликозаминогликанов у подростков с недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Л.Б. Ким, В.Д. Петерсон, Н.Г. Минина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4. № S2. – С. 157-157.
124. Ким, Л. Б. Возрастная динамика содержания матриксных металлопротеиназ (ММП-1, -2, -3, -9) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1, -2, -4) в плазме крови у жителей Европейской части Арктической зоны Российской Федерации / Л.Б. Ким, Г.С. Русских, А.Н. Путятиной [и др.] // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 2. – С. 223-230.
125. Кирова, Е.Г. Спектр патологии пародонта у больных с дисплазией соединительной ткани: клиника, диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Кирова Елена Геннадьевна. – Омск, 2010. – 18 с.
126. Киселева, Д.С. Программа курации пациентов с синдромом гипермобильности суставов в общей врачебной практике (семейной медицине) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Киселева Дарья Сергеевна. – Омск 2011. – 27 с.
127. Клембовский, А.И. Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте / А.И. Клембовский // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 1989. – Т. 68, № 1. – С. 53-60.
128. Клеменов, А. В. Пролапс митрального клапана: современные представления и

- нерешенные вопросы (обзор) / А. В. Клеменов // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 126-137.
129. Клименков, А.В. Первичная недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральный фенотипический маркер дисплазии соединительной ткани / А.В. Клименков, В.Д. Мартынов, Н.С. Тургушина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 83-87.
130. Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики : материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию проф. П.Н. Шираева, Ижевск, 4 февраля 2010 г. – Ижевск, 2010. – 244 с.
131. Ключников, С.О. Опыт использования различных классификаций дисплазии соединительной ткани у спортсменов в спорте высших достижений / С.О. Ключников, Д.А. Кравчук // «Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний» : сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции, Сочи, 18-20 октября 2016 г. – Сочи , 2016. – С. 350-353.
132. Ключникова, М.А. Значение соединительнотканной дисплазии в развитии некоторых соматических заболеваний у детей : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ключникова Марина Анатольевна. – М., 2003. – 22 с.
133. Кобринский, Б.А. Концепция непрерывности переходных состояний от здоровья к болезни, как основа проспективного мониторинга детей групп риска по формированию хронической патологии / Б.А. Кобринский. – Москва, 1994. – 31 с.
134. Козинова, О.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.01 / Козинова Ольга Владимировна. – Москва, 2009. – 43 с.
135. Комарова, Е.В. Дисплазия соединительной ткани как одна из причин возникновения хронических запоров у детей / Е.В. Комарова, П.С. Потапов, Н.В. Журкова, О.Б. Кондакова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 114-115.
136. Кондратюк, К.Л. Особенности иммунного статуса у больных системными заболеваниями соединительной ткани / К.Л. Кондратюк, А.К. Маслюков, К.С. Ушаков, Ю.С. Шушура // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 350.
137. Кондусова, Ю.В. Особенности течения и реабилитации бронхиальной астмы, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани у детей / Ю.В. Кондусова, А.В. Почивалов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани : российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ;Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2. – С. 271-275.
138. Коновалов, П.В. Морфологические особенности миометрия при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / Коновалов Петр

Владимирович. – Санкт-Петербург, 2015. – 20 с.

139. Конорева, Н.А. Кардио-респираторная система при внебольничной пневмонии у молодых пациентов с синдромом недифференцированной соединительнотканной дисплазии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Конорева Наталья Анатольевна. – Владивосток, 2006. – 24 с.
140. Конюшевская, А.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А.А. Конюшевская, М.А. Франчук // Здоровье ребенка. – 2012. – №7 (42). – С. 147-154.
141. Копцева, А.В. Формирование задержки внутриутробного развития, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Копцева, А.Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 84-90.
142. Коржов, И.С. Течение заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.С. Коржов // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 25-30.
143. Королев, С.М. Состояние пищеводно-желудочного перехода у детей с дисплазией соединительной ткани / С.М. Королев, Л.А. Трутнева Л.А. // «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» : материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России, Москва, 21-23 марта 2006 г. – М., 2006. – С.127-128.
144. Король, И.В. Комбинированная медикаментозная терапия дисплазии соединительной ткани в сочетании с эндокринной патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Король Инна Владимировна. – Краснодар, 2017. – 24 с.
145. Коршунов, А.С. Характеристика эмали зубов человека в различные возрастные периоды при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Коршунов Андрей Сергеевич. – Москва, 2020. – 27 с.
146. Костик, И.А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13, 14.00.09 / Костик Инна Анатольевна. – Санкт-Петербург, 2009. – 22 с.
147. Котлярова, М.С. Сочетанная патология почек и органов пищеварения немикробной этиологии у детей и факторы риска ее развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Котлярова Марина Сергеевна. – Оренбург, 2004. – 26 с.
148. Кошель, М.В. Критерии диагностики и эффективности лечения больных акне с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Кошель Марина Владимировна. – Санкт-Петербург, 2014. – 16 с.
149. Краснова, Е.Е. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у детей : (патогенетические механизмы, диагностика, прогноз, лечебно-реабилитационные мероприятия)

- / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов. – Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2008. – 304 с.
150. Краснова, Е.И. Клинико-биохимическая характеристика состояния соединительной ткани у детей с врожденным обструктивным мегауретером / Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина, Е.М. Нестерова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани : российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2. – С. 358-363.
151. Кривцова, Л.А. Особенности вегетативного статуса у детей с цекоилеальной рефлюксной болезнью на фоне дисплазии соединительной ткани : «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» : сборник трудов IV Всероссийской научно-практической конференции, Омск, 2-3 июня 2011 г. / Л.А. Кривцова, А.Н. Марьина, А.Н. Налобина. – Омск, 2011. – С. 79-80.
152. Крыганова, Т.А. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его осложнения у детей в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани / Т.А. Крыганова, М.Е. Аксенова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, №4. – С. 93-97.
153. Кудинова, Е.Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01, 14.01.21 / Кудинова Евгения Геннадьевна. – Москва, 2015. – 49 с.
154. Кузнецова, Л.В. Хронические гастродуодениты в структуре синдрома дисплазии соединительной ткани у детей / Л.В. Кузнецова, Т.А. Карпова, В.Ю. Тюкачева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2. – С. 195-204.
155. Кузьминова, О.И. Физическое и половое развитие девочек-подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани / О.И. Кузьминова, В.Д. Петерсон, Т.И. Рябиченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 47-50.
156. Кулешов, А.В. Состояние вегетативной нервной системы у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Кулешов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 3. – С. 101-106.
157. Куликов, Ю.А. Кисты внутренних органов как проблема дисплазии соединительной ткани / Ю.А. Куликов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – Т. 12, № 11. – С. 44-49.
158. Курзина Е.А. Характеристика дисплазий соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию / Е.А. Курзина, О.Б. Жидкова, Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4. – С.31-36.

159. Курков, А.В. Морфологические проявления дисплазии соединительной ткани в реберных хрящах при воронковидной и килевидной деформациях грудной клетки у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / Курков Александр Витальевич. – Москва, 2019. – 21 с.
160. Кутырло, И.Э. Сакут-синдром у детей / И.Э. Кутырло, Н.Д. Савенкова // Нефрология. – 2017. – 21(3).– С.18-24.
161. Лагутко, Н.Н. Плацентарная недостаточность при артериальной гипотонии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Лагутко Наталья Николаевна. – Волгоград, 2018. – 22 с.
162. Ларенышева, Р.Д. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца и дисплазии почек по данным аутопсий у детей с хроническим гломерулонефритом / Р.Д. Ларенышева, В.А. Гаврилова // Кремлевская медицина. – 2003. – № 4. – С. 25-26.
163. Ларионова, А.Н. Соединительнотканная дисплазия в возрастном аспекте / А.Н. Ларионова // «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» : материалы XI Российского Конгресса, Москва, 23-25 октября 2012 г. – Москва, 2012. – С. 240-242.
164. Лебеденко, Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Лебеденко Татьяна Николаевна. – Омск, 1999. – 22 с.
165. Леонова, Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15 / Леонова Людмила Васильевна. – Москва, 2009. – 54.
166. Леонтьева, Ю.А. Цинксодержащие протеиназы у детей с пиелонефритом / Ю.А. Леонтьева, С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С.162-163.
167. Летифов, Г.М. Роль метаболической энергетропной поддержки в профилактике риска развития инфекции мочевыделительной системы у детей / Г.М. Летифов, Е.П. Кривоносова, Ф.Х. Аушева // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 4. – С. 340-345.
168. Лобанов, Ю.Ф. Клинико-анамnestические особенности эрозивного гастродуоденита у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / Ю.Ф. Лобанов, Е.В. Скударнов, В.В. Гордеев, Л.А. Строзенко // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2012. – № 2. – С. 54-56.
169. Лузгина, Н.Г. Роль соматотипа и дисплазии соединительной ткани в детерминации вариантности клинического течения атопического дерматита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лузгина Наталия Геннадьевна. – Новосибирск, 2002. – 17 с.
170. Луцевич, Е.Э. Изучение синдрома гиперэластичности соединительной ткани у больных с миопией высокой степени / Н.Э. Луцевич, Л.Ю. Плехова, Н.В. Бородина // Вестник

- офтальмологии. – 2002. – Т. 118, № 6. – С. 33-35.
171. Луценко, Ю.А. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Ю.А. Луценко, Н.С. Черкасов, О.В. Давыдова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 3 (71). – С. 58-61.
172. Лыскина, Г.А., Голованова Н.Ю. Коррекция минеральной плотности костной ткани при системных заболеваниях соединительной ткани у детей / Г.А. Лыскина, Н.Ю. Голованова // Врач. – 2007. – № 1. – С. 28-32.
173. Лысова, Е.В. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей / Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова // Нефрология. – 2017. – №3 (21). – С. 69-74.
174. Лялюкова, Е.А. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии / Е.А. Лялюкова [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 67-70.
175. Лярская, Н.В. Современные методы диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н.В. Лярская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – Т. 7, № 1. – С.74-81.
176. Ляховецкий, Б.И. Кожные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Ляховецкий Богдан Иванович. – Екатеринбург, 2012. – 25 с.
177. Магомедова, Д.Н. Гипермобильный синдром в клинике внутренних болезней: кардиальные и скелетные нарушения-взаимосвязь клинико-функциональных и генетических данных : автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Магомедова Джамиля Назирхановна. – Москва, 2011. – 25 с.
178. Магомедова, Ш.М. Пролапс митрального клапана у детей и подростков (диагностика, клиническая характеристика, дифференцированная тактика лечения и наблюдения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Магомедова Шамай Магомедовна. – Москва, 2014. – 41 с.
179. Мадякин, П.В. Клинико-биохимические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с хронической болью в спине : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Мадякин Павел Владимирович. – Казань, 2012. – 21 с.
180. Маев, И.В. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных с первичным пролапсом митрального клапана / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Е.Д. Вальцова // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 11. – С.22-26.
181. Макеева, Н.И. Уровень биологических маркеров фиброгенеза и обмена коллагена в моче детей с разными вариантами коррекции везико-уретрального рефлюкса / Н.И. Макеева, О.О. Морозова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.

- 16, № 5. – С. 581-584.
182. 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 : 14.01.08 / Мамбетова Анета Мухамедовна. – Санкт-Петербург, 2012. – 34 с.
183. Мамедов, И.С. Диагностика нарушений окислительных процессов при митохондриальной дисфункции у детей / И.С. Мамедов, Ю.А. Смолина, В.С. Сухоруков // «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» : материалы IX Российского Конгресса, Москва, 19-21 октября 2010 г. – Москва, 2010. – С. 264.
184. Мартынов, А.И. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи : методические рекомендации для врачей / А.И. Мартынов, В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева [и др.]. – Омск, – 2013. – 133 с.
185. Мартынович, Н.Н., Толстикова Т.В. Современное представление о клинических маркерах синдрома дисплазии соединительной ткани у детей / Н.Н. Мартынович, Т.В. Толстикова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 121-125.
186. Марушко, Ю.В. Клиническое значение синдрома дисплазии соединительной ткани для врачебной и спортивной практики / Ю.В. Марушко, Т.В. Марушко, И.Н. Гордиенко // Спортивная медицина. – 2007. – №2. – 24-31.
187. Маслова, Е.С. Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.39 / Маслова Елена Сергеевна. – Иркутск, 2002. – 21 с.
188. Махмудова, Ф.М. Особенности кардиогемодинамики и функционального состояния миокарда левого желудочка у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца / Ф.М. Махмудова // Саратовский научно-медицинский журнал. –2011. – Т. 7, № 1. – С. 119-123.
189. Медведева, Т.В. Клинико-функциональная характеристика различных вариантов дисплазии соединительной ткани сердца у пациентов молодого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Медведева Татьяна Владимировна. – Иваново, 2013. – 23 с.
190. Мещерикова, Н.В. Клинико-функциональные особенности сенсоневральной тугоухости у детей дошкольного возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08, 14.01.03 / Мещерикова Наталья Валентиновна. – Ставрополь, 2010 – 23 с.
191. Миллер, Д.А. Патогенетические аспекты нарушения микроциркуляции при хроническом гастрите : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Миллер Дмитрий Анатольевич. – Саратов, 1990. – 22 с.
192. Милковска-Димитрова, Т. Врождена съединительнотканна малостойност у децата / Т.

- Милковска-Димитрова, А. Каракашов. – София: Медицина и физкультура, 1987. – 190 с.
193. Минько, Т.Н. Использование современных технологий в диагностике и лечении полипов пищевода у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Минько Татьяна Николаевна. – Тверь, 2005. – 18 с.
194. Митрофанов, К.Ю. Течение и исходы хронического цистита у детей с дисплазией соединительной ткани / К.Ю. Митрофанов, П.А. Кривцова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 3. – С. 60-66.
195. Мироненко, М.М. Диагностика и метаболическая коррекция митохондриальной недостаточности при кардиальных формах дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Мироненко Мария Михайловна. – Тюмень, 2006. – 23 с.
196. Моисеева, С.Л. Суточный профиль артериального давления и гомеостаза магния у девочек подросткового возраста с пиелонефритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Моисеева Светлана Львовна. – Волгоград, 2004 – 21 с.
197. Момот, А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот [и др.] ; под ред. А.П. Момота. – Барнаул : Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. – 138 с.
198. Московенко, Н.В. Хронический цистит у женщин с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.23 / Московенко Наталья Владимировна. – Омск, 2016. – 45 с.
199. Москович, Г.И. Клинико-морфологические особенности синдрома раздраженного кишечника у детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Москович Галина Исааковна. – Екатеринбург, 2009. – 26 с.
200. Московский, С.Н. Качественные показатели костной ткани в диагностике дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / Московский Сергей Николаевич. – Омск, 2016. – 22 с.
201. Мудрая, И.С. Функциональное состояние верхних мочевых путей при урологических заболеваниях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.40, 14.00.16 / Мудрая Ирина Сергеевна. – Москва, 2002. – 50 с.
202. Мурга, В.В. Обоснование выбора методов диагностики и хирургического лечения врожденных и приобретенных заболеваний костно-мышечной системы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17, 14.01.19 / Мурга Владимир Вячеславович. – Тверь, 2018. – 42 с.
203. Мухсинова, М.Х. Значение определения оксипролина в крови для оценки тяжести острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста / М.Х. Мухсинова, Х.Н. Маматкулов, М.И. Каримов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – Т. 81, № 6. –

C. 115-117.

204. Нагаева, Т.А. Клиническая оценка нарушений структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови при дисплазии соединительной ткани у детей / Т.А. Нагаева, И.И. Балашева, Д.А. Пономарева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 57-60.
205. Найденова, И.А. Клинико-функциональная характеристика артериальной гипертензии и изменения липидного обмена у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Найденова Ирина Анатольевна. – Оренбург, 2006. – 21 с.
206. Назарова, М.Б. Особенности клинического течения хронических запоров у детей с дисплазией соединительной ткани / М.Б. Назарова // Авиценна. – 2018. – № 18. – С. 16-18.
207. Нарычева, И.А. Дисплазия соединительной ткани как маркер синдрома генерализованной дисплазии / И.А. Нарычева // Международный журнал по иммунореабилитации = International journal on immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 66.
208. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения : проект Российских рекомендаций, разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов / Т.И. Кадурина, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Приложение – 2014. – Т. 93, № 5, S1. – С. 1-40.
209. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / под ред. А.И. Мартынова, Г.И. Нечаевой // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1.2. – С. 137-209.
210. Нестеренко, З.В. Частота фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани и выраженность соматической патологии у детей / З.В. Нестеренко // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани : российский сборник научных трудов. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2010. – С. 62-66.
211. Нестеренко, З.В. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани / З.В. Нестеренко, А.А. Грицай. – Харьков : ТОВ «Щедра садиба плюс», 2014. – 206 с.
212. Неудахин, Е.В. Энергетропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией / Е.В. Неудахин, О.Е. Талицкая // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 77-84.
213. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2020. – 720 с.

214. Нечаева, Г.И. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Г.И. Нечаева, В.П. Конев, И.В. Друк [и др.] ; под ред. акад. РАМН, д.м.н. А.И. Мартынова. – Москва ПРЕ100, 2011. – 52 с.
215. Николаев, К.Ю. Дисплазия соединительной ткани и полиорганская патология у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев, Э.А. Отева, А.А. Николаева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2006. – Т. 85, № 2. – С. 89-91.
216. Николаева, Е.А. Коррекция недостаточности карнитина у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ / Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина, Е.С. Воздвиженская [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2003, Т. 1, № 4. – С. 1-4.
217. Николенко, Л.А. Патофизиологические закономерности развития варикозного расширения вен при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Николенко Людмила Александровна. – Екатеринбург, 2013. – 22 с.
218. Новикова, М.В. Особенности фенотипа и возможности обследования молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани и аритмическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Новикова Марина Викторовна. – Ставрополь, 2014. – 18 с.
219. Обоскалова, Т.А. Структура патологии мочеполовой системы у девочек с дисплазией соединительной ткани / Т.А. Обоскалова, И.В. Лаврентьева, Е.А. Росюк, М.А. Фомина // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 5 (138). – С. 59-63.
220. Оганов, Р.Г. Дисплазия соединительной ткани / Р.Г. Оганов Р.Г., С.Е. Лебедькова, О.Е. Челпаченко, В.В. Суменко. – Оренбург : Издательский центр ОГАУ, 2009. – 128 с.
221. Одинец, Ю.В. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей. / Ю.В. Одинец, Е.А. Панфилова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – Т. 50, № 5. – С.28-30.
222. Омельченко, В.А. Нарушения осанки при недифференцированном синдроме дисплазии соединительной ткани и оптимизация их коррекции у детей дошкольного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Омельченко, Виктория Анатольевна. – Ставрополь, 2009. – 25 с.
223. Ондрашик, М. Суставная гипермобильность в Словакской популяции / М. Ондрашик, И. Рибар, Ш. Ситяи, И. Буран // Ревматология. – 1986. – № 2. – С. 24-26.
224. Онуфрийчук, Ю.О. Дисплазия соединительной ткани: распространенность и спектры фенотипических проявлений в различных климатических поясах / Ю.О. Онуфрийчук, О.Н. Рагозин, И.В. Радыш, Ю.С. Журавлева // Экология человека. – 2009. – № 1. – С. 29-33.
225. Орлова, Н.С. Особенности проявления дисплазии соединительной ткани в челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.21 / Орлова Наталья Сергеевна. – Москва, 2000. – 23 с.

226. Осадчук, М.А. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, И.Н. Юрченко, А.М. Золотовичкая // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, №3. – С. 61-65.
227. Оsipенко, M.F. Функциональная патология билиарного тракта и недифференцированная дисплазия соединительной ткани / M.F. Osipenko, M.I. Skalinskaya, A.N. Ryjichkina // Справочник поликлинического врача. – 2011. – № 1. – С. 48-53.
228. Острополец, С.С. К проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / С.С. Острополец // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани : российский сборник научных трудов. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2010. – С. 62-66.
229. Павленко, И.В. Оптимизация лечебно-диагностического подхода к ведению детей с аномалиями мочевыделительной системы с разной выраженностью проявлений дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19 / Павленко Игорь Владимирович. – Москва, 2016. – 21 с.
230. Павленко, М.С. Состояние вегетативного статуса и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у девочек подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Павленко Марина Сергеевна. – Ставрополь, 2010. – 23 с.
231. Паничева, Е.С. Стоматологический статус, психофизические характеристики и метаболические показатели у детей с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Паничева Елена Сергеевна. – Красноярск, 2012. – 25 С.
232. Перегоедова, В.Н. Содержание метаболитов основного вещества соединительной ткани при хронических запорах у детей / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // В мире научных открытий. – 2016. – № 2 (74). – С. 68-81.
233. Перекальская, М.А. Наследственные нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса и недифференцированная дисплазия: некоторые вопросы классификации и диагностики / М.А. Перекальская // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 481-484.
234. Печенкина, Н.В. Иммунный статус и его коррекция у детей с хроническим пиелонефритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Печенкина Надежда Валерьевна. – Оренбург, 2010. – 18 с.
235. Пизова, Н.В. Патология коллагена и нарушения мозгового кровообращения / Н.В. Пизова, А.Н. Дмитриев, Д.С. Дружинин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 6. – С. 76-82.
236. Плешкова, Е.М. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы / Е.М. Плешкова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии

- и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 6. – С. 68-72.
237. Плотникова, О.В. Научно-методическое обоснование совершенствования экспертизы профессиональной пригодности подростков с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.01 / Плотникова Ольга Владимировна. – Омск, 2019. – 43 с.
238. Подоровская, О.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика синдрома гипермобильности суставов в детском возрасте : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Подоровская Ольга Николаевна. – Иваново, 1998. – 23 с.
239. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения : Российские рекомендации. Часть 2 // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 47-70.
240. Пономаренко, Ю.В. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Пономаренко // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5. – С. 15-17.
241. Пономарёва, Д.А. Морфологическая характеристика эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Д.А. Пономарёва, Т.А. Нагаева, И.И. Балашева, Н.М. Шевцова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 63-65.
242. Птицына, И. А. Возможные механизмы возникновения дисплазии соединительной ткани / И. А. Птицына // Научные итоги года: достижения, проекты, гипотезы. – 2015. – № 5. – С. 64-69.
243. Рассказов, Л.В. Комплексные подходы в диагностике и лечении плоско-вальгусных стоп у детей / Л.В. Рассказов, В.М. Крестьяшин, Ю.Н. Иванов [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 68.
244. Рассказов, Н.И. Перспективы изучения аутоантител к коллагенам / Н.И. Рассказов, В.В. Колокольцев, Д.Н. Рассказов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. – Т. 70, №3. – С.12-15
245. Рафикова, Ю.Э. Встречаемость диспластических фенотипов у детей / Ю.Э. Рафикова, А.В. Антонов, А.С. Пономаренко, Е.Е. Краснова // «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» : материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля «Молодые ученые - развитию Ивановской области», Иваново, 10-14 апреля 2017 г. – Иваново, 2017. – С. 307-308.
246. Рахматуллина, З.А. Соединительнотканые дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Рахматуллина Зульфия Альбертовна. – Москва, 2009. – 24 с.

247. Реева, С.В. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Реева Светлана Вениаминовна. – Санкт-Петербург, 2004. – 21с.
248. Рогова, Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86-89.
249. Рожкова, М.Ю. Клинико-функциональные параллели кислотопродуцирующей функции желудка и синдрома диспепсии у пациентов с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Рожкова Мария Юрьевна. – Омск, 2019. – 21 с.
250. Романов, В.А. Микрофлора организма больных при системных заболеваниях соединительной ткани / В.А. Романов, Н.П. Шилкина, М.Ю. Гульнева, Д.В. Иванов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. № 4. – С. 10-14.
251. Рудой, А.С. Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуodenальной области улиц молодого возраста с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.36 / Рудой Андрей Семенович. – Санкт-Петербург, 2005. – 19 с.
252. Румянцева, Г.Н. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хирургической патологии в детском возрасте / Г.Н. Румянцева, А.Ф. Виноградов, Л.В. Рассказов // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 27-32.
253. Румянцева, Г.Н. Маркеры дисплазии соединительной ткани и нефросклероза у детей с врожденным гидронефрозом / Г.Н. Румянцева, В.Н. Карташов, Н.В. Бурченкова // Харизма моей хирургии : материалы Всероссийской конференции с международным участием «Новые технологии в хирургии», Ярославль, 28 декабря 2018 г. – Ярославль, 2018. – С. 454-457.
254. Рябиченко, Т.И. Особенности соматического и репродуктивного здоровья юношей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.И. Рябиченко, В.Д. Петерсон, Г.А. Скосырева [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 133-136.
255. Рылова, Н.В. Особенности формирования заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей : медико-экологические аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Рылова Наталья Викторовна. – Москва, 2009. – 39 с.
256. Сависько, А.А. Клинико-иммунологические критерии хронизации пиелонефрита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Сависько Анна Алексеевна. – Ростов-на-Дону, 2009. – 24 с.
257. Садижов, Н.М. К оценке результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук :

- 14.01.17 / Садижов Насрулла Магомедович. – Тверь, 2017. – 23 с.
258. Сафина А.И. Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани у детей с пиелонефритом / А.И. Сафина, С.В. Мальцев, Н.Р. Захарова, П.Н. Шараев // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №1. – С. 44-47.
259. Светличкина, А.А. Оценка деятельности сердечно-сосудистой системы и варианты адаптации пациентов с малыми аномалиями развития сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Светличкина Анастасия Александровна. – Астрахань, 2020. – 24 с.
260. Свешников, А.А. Взаимосвязь соматотипа с минеральной плотностью костей скелета, массой мышечной, соединительной и жировой тканей / А.А. Свешников, И.А. Парфенова, Т.А. Ларионова // Гений ортопедии. – 2007. – № 2. – С. 79-83.
261. Семенкин, А.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий / А.А. Семенкин, О.В. Дрокина, Г.И. Нечаева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 29-34.
262. Семенов, М.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области / М.Г. Семенов, Н.С. Антонова, Т.И. Кадурина // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 4, № 45. – С. 46-48.
263. Семенова, Е.В. Оптимизация диагностики расширения корня аорты у лиц с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Семенова Елена Владимировна. – Омск, 2018. – 23 с.
264. Семячкина, А.Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.09 / Семячкина Алла Николаевна. – Москва, 1995. – 48 с.
265. Серов, В.В. Соединительная ткань : (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – Москва : Медицина, 1981. – 312 с.
266. Сесорова, И.С. Распространенность признаков гипермобильности суставов и синдрома гипермобильности суставов среди студентов Ивановских вузов / И.С. Сесорова, Е.В. Шниткова, Т.В. Лазоренко, Н.В. Яковенко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 435.
267. Сибуль, И.Э. Морфологические и клинические признаки мезенхимальной дисплазии у больных с нефроптозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 : 14.00.16 / Сибуль Игорь Эдуардович. – Новосибирск, 1998. – 19 с.
268. Сидоров, Г.А. Особенности состояния здоровья детей с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани : комплексное клинико-социальное исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08, 14.02.03 / Сидоров Геннадий

Александрович. – Смоленск, 2011. – 26 с.

269. Сидорович, О.В. Дисплазия соединительной ткани и заболевания почек у детей и подростков / О.В. Сидорович, В.И. Горемыкин, И.В. Королева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани : российский сборник научных трудов. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2010. – С. 284-287.
270. Сираева, Т.А. Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани и провоспалительных цитокинов MCP-1 и IL-8 при гломерулонефrite у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08, 03.01.04 / Сираева Тансылу Айратовна. – Санкт-Петербург, 2014. – 22 с.
271. Ситникова, Е.П. Метаболический профиль в оценке эффективности оздоровления детей с хроническими гастродуodenитами / Е.П. Ситникова, Ю.Г. Мухина // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 43-49.
272. Сичинава, И.В. Особенности проявлений гастродуodenальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани / И.В. Сичинава, А.Я. Шишов, Н.А. Белоусова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 6-9.
273. Скалинская, М. Дисплазия соединительной ткани и функциональное состояние билиарного тракта / М. Скалинская, М. Осипенко, С. Холин // Врач. – 2009. – № 12. – С. 73-75.
274. Скударнов, Е.В. Роль нарушений гемостаза при системных заболеваниях соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Скударнов Евгений Васильевич. – Томск, 2005. – 36 с.
275. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л.И. Слуцкий. – Москва : Медицина, 1969. – 375 с.
276. Смирнова, Е.В. Состояние системы гемостаза и особенности клинического течения хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Смирнова Евгения Владимировна. – Томск, 2007. – 24 с.
277. Смольнова, Т. Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани / Т. Ю. Смольнова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – С. 43-48.
278. Созина, А.В. Сочетанная встречаемость аутоантител у больных с диффузными болезнями соединительной ткани / А.В. Созина, Б.А. Неустроева, Т.А. Тихомирова, С.В. Лапин // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 69-76.
279. Соловьева, Е.А. Клинико-функциональное состояние верхних отделов органов пищеварения у больных целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Соловьева Елена Анатольевна. – Санкт-Петербург, 2016. – 22 с.

280. Сосновская, Е.В. Структурно-функциональная характеристика воспалительных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при дисплазии соединительной ткани / Е.В. Сосновская, Е.А. Лялюкова, М.А. Ливзан, В.Б. Колокольцев // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 127
281. Статовская, Е.Е. Анализ основных антропометрических показателей у стоматологических пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.Е. Статовская // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 45-49.
282. Статовская, Е.Е. Стоматологические фенотипы пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и дисплазией соединительной ткани / Е.Е. Статовская // Клиническая стоматология. – 2017. – Т. 84, № 4 – С. 58-63.
283. Степура, О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Степура Ольга Борисовна. – Москва, 1995 . – 48 с.
284. Стрельцова, Е.В. Клинико-генеалогическая характеристика семейных проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Стрельцова Елена Викторовна. – Ставрополь, 2011. – 22 с.
285. Стuros, В.Г. Геморрагические дифибриногенемии и другие нарушения эффективности конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазии / В.Г. Стuros, А.В. Чупрова, А.Р. Антонов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84, № 3. – С. 11-17.
286. Суворова, А.В. Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук :14.00.29 / Суворова Александра Владимировна. – Барнаул, 2000. – 39 с.
287. Суменко, В.В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.00.09 / Суменко Владимир Валерьевич. – Оренбург,2000. – 43 с.
288. Суменко, А.В. Показатели ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани / В.В. Суменко, С.Е. Лебедькова, О.Ю. Трусова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 286-289.
289. Суханова, Г.А. Мезенхимальные дисплазии : новые сочетания нарушений гемостаза / Г.А. Суханова, Е.Ф. Котовщикова, Е.И. Буевич [и др.] // Проблемы патологии системы гемостаза : сборник научных работ. – Барнаул, 2007. – С. 225-227.
290. Сухоруков, В.С. Очерки митохондриальной патологии / В.С. Сухоруков. – Москва : Медпрактика-М, 2011. – 287 с.
291. Табе, Е.Э. Эффективность диагностики и лечения патологии шейного отдела

- позвоночника у детей, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19 / Табе Евгения Эженовна. – Москва, 2020. – 23 с.
292. Такушинова, Ф.М. Клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Такушинова Фатима Магомедовна. – Ставрополь, 2013. – 24 с.
293. Тарасова, Л.Г. Роль антител к коллагену I и II типа при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с риском заболевания туберкулезом / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Н.С. Черкасов, А.Н. Тарасов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2. – С. 76-81.
294. Текутьева, Н.А. Проявления нейрогенных расстройств мочеиспускания у детей и их коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Текутьева Надежда Анатольевна. – Барнаул, 2019. – 24 с.
295. Телеева, Г.И. Морффункциональные критерии диагностики и персонификация терапии недифференцированной дисплазии соединительной ткани в гинекологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Телеева Гульнара Измитдиновна. – Самара, 2020. – 23 с.
296. Тимофеев, Е.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы / Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 34-45.
297. Тимофеев, С.И. Особенности структуры и течения грыж передней брюшной стенки у детей с различной степенью дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19 / Тимофеев Сергей Иванович. – Ростов-на-Дону, 2015. – 22 с.
298. Тимофеева, Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Тимофеева Елена Петровна. – Новосибирск, 1996. – 23 с.
299. Тимофеева, Е.П. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.П. Тимофеева, Т.В. Карцева, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 4. – 112-116.
300. Тимохина, В.Э. Адаптация кардио-респираторной системы к физическим нагрузкам у молодых спортсменов с дисплазией соединительной ткани : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Тимохина Варвара Эдуардовна. – Екатеринбург, 2020. – 27 с.
301. Тихомирова, Н. Ю. Особенности клинических проявлений и возможность реабилитации суставной патологии у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Тихомирова Надежда Юрьевна. – Ростов-на-Дону, 2019. – 25

с.

302. Торшин, И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы / И.Ю. Торшин, О. А. Громова // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 10. – С. 57-65.
303. Трисветова, Е.Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственным нарушением соединительной ткани / Е.Л. Трисветова // Международные обзоры : клиническая практика и здоровье. – 2015. – № 2 (14). – С. 80-92.
304. Трутнева, Л.А. Особенности гастродуodenальных заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / Л.А. Трутнева, В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник научных трудов с международным участием. Вып. 2 - Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – С. 213-219.
305. Узунова, А.Н. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани / А.Н. Узунова, Л.В. Глухова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2010. – С. 288-294.
306. Умалатова, М.И. Пузирно-мочеточниковый рефлюкс у детей: клиника, диагностика и подходы к терапии / М.И. Умалатова, Г.М. Летифов, Б.М. Махачев // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.– 2018. – №6. – С.230-233.
307. Фадеева, О.Ю. Фенотипические особенности детей с болезнями мочевой системы, обусловленными метаболическими нарушениями / О.Ю. Фадеева, В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 2 (98). – С. 74-80.
308. Федосеев, А.В. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни / А.В. Федосеев, Д.С. Пуяшов, С.Ю. Муравьев // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 63-66.
309. Филипенко, П.С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани / П.С. Филипенко, Е.М. Драпеза, И.Н. Долгова, Ю.С. Малоокая // Современные научноемкие технологии. – 2004. – № 5. – С. 16-18.
310. Фоменко, Е.В. Особенности ультразвукового исследования центральной гемодинамики у лиц с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Фоменко Евгения Васильевна. – Москва, 2019. – 24 с.
311. Хавкин, А.И. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами : пособие для врачей / А.И. Хавкин, Р.А. Файзуллина, С.В. Бельмер [и др.]. – Москва : Медпрактика, 2021. – 35 с.

312. Хайретдинова, Т.Б. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ у детей и подростков с различными проявлениями синдрома соединительнотканной дисплазии сердца / Т.Б. Хайретдинова, К.В. Червякова, Э.Г. Нуртдинова // Материалы Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2002». – Москва, 2002. – С.74-75.
313. Харитонова, Л.А. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии / Л.А. Харитонова, К.И. Григорьев, А.М. Запруднов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 11 (171). – С. 4-15.
314. Ходжаева, З.С. Дефицит магния, недифференцированные дисплазии соединительной ткани и истмикоцervикальная недостаточность / З.С. Ходжаева, С.Р. Гурбанова // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 97-100.
315. Хрущева, Н.А. Особенности течения патологии органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.А. Хрущева, Л.Е. Сафонова, Д.М. Андреева, Н.В. Миронова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани : российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2010. – С. 295-302.
316. Царегородцев, А.Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти / А.Г. Царегородцев // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – № 1. – С.34-39.
317. Царегородцев, А.Д. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи / А.Д. Царегородцев, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 4, вып. 2. – С. 4-13.
318. Цветкова, Л.Н. Состояние пищевода и гастроэзофагеального перехода у детей, страдающих хроническим запором / Л.Н. Цветкова, П.М. Цветков, Л.В. Нечаева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 6. – С. 30-40.
319. Цикунова, Ю.С. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома белково-энергетической недостаточности у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Цикунова Юлия Сергеевна. – Омск, 2019. – 23 с.
320. Цимбалистов, А.В. Результаты функционального анализа состояния жевательного аппарата стоматологических больных с заболеваниями пародонта на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Цимбалистов, Т.И. Кадурина, Е.Е. Статовская // Институт стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 66-68.
321. Щогоева, Т.В. Особенности цитокинового статуса и маркеры воспалительной реакции при соединительнотканной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.46, 03.00.13 / Щогоева Тамара Владимировна. – Ставрополь, 2006. – 23 с.

322. Чебышев, Н. В. Клинический анализ распространенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани среди различных групп в популяции / Н.В. Чебышев, А.А. Биндеева // «Молодежь в науке: новые аргументы» : сборник научных работ VIII Международного конкурса, Липецк, 30 марта 2018 г. – Липецк, 2018. – С. 215-218.
323. Челпаченко, О.Е. Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09, 03.00.07 / Челпаченко Ольга Ефимовна. – Оренбург, 2003. – 42 с.
324. Чемоданов, В.В. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова. – Иваново : ИвГМА Росздрава, 2009. – 140 с.
325. Чемоданов, В.В. Принципы диагностики и тактика сопровождения детей с соединительнотканными дисплазиями / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 5-14.
326. Чернозубова, Н.Ю. Комплексная оценка эффективности энерготропной терапии при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани у детей / Н.Ю. Чернозубова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2. – С. 97-103.
327. Чернуха, С.Н. Морфофункциональные особенности течения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Чернуха Сергей Николаевич. – Симферополь, 2014. – 20 с.
328. Чепурненко, С.А. Биохимические методы оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у юношей с пролапсом митрального клапана и их коррекция : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.46 / Чепурненко Светлана Анатольевна. – Саратов, 2010. – 43 с.
329. Чижевская, И.Д., Беляева Л.М., Загорский С.Э. Состояние верхних отделов органов пищеварения при системных поражениях соединительной ткани у детей и подростков// «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» : материалы XV конференции детских гастроэнтерологов, Москва, 18-20 марта 2008 г. – Москва, 2008. – С.189-190.
330. Чижов, П.А. Иммунологические особенности при дисплазиях соединительной ткани сердца / П.А. Чижов, М.А. Гурмач. – Ярославль : Изд. дом ЯГТУ, 2014. – 163 с.
331. Чичуга, Е.М. Маркеры развития хронической болезни почек у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Чичуга Екатерина Михайловна. – Воронеж, 2016. – 22 с.
332. Чухловина, М.Л. Особенности диагностики и лечения дорсопатий у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М.Л. Чухловина, А.А. Чухловин // Журнал неврологии и

- психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 43-46.
333. Шабалов, Н.П. Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практики педиатра / Н.П. Шабалов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 3-13.
334. Шадрина, А.С. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – С.266-279.
335. Шальнова, С.Н. Клинические сопоставления синдрома дисплазии соединительной ткани и формирования патологии почек у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шальнова Светлана Николаевна. – Иваново, 2004. – 25 с.
336. Шанова, О.В. Клинико-функциональные особенности кардиореспираторных нарушений у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шанова Оксана Владимировна. – Хабаровск, 2005. – 30 с.
337. Шараев, П.Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.И. Соловьева [и др.] // Лабораторное дело. – 1989. – № 5. – С. 330-332.
338. Шевчук, И.В. Cakut-синдром у детей / И.В. Шевчук, А.В. Сукало // Медицинский журнал. –2019. – №2. – С. 143-148.
339. Шестакова, О.В. Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Шестакова Ольга Васильевна. – Волгоград, 2018. – 23 с.
340. Шиляев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и её связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 61-67.
341. Шихнабиева, М.Д. Клинико-эндоскопические и иммунологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с синдромом соединительнотканной дисплазии, у лиц подросткового возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Шихнабиева Марият Даировна. – Махачкала, 2017. – 22 с.
342. Шлыкова, О.П. Диагностика диспластикоассоциированной дисфункции билиарного тракта у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Шлыкова Оксана Петровна. – Иваново, 2011. – 21 с.
343. Шовкопляс, С.В., Ромина И.А. Особенности течения вторичного пиелонефрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / С.В. Шовкопляс, И.А. Ромина // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 9(37). – С. 67-72.
344. Шостак, Н.А. Гипермобильный синдром: клиника, диагностика, подходы к терапии /

- Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Д.Н. Магомедова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С.288-290.
345. Шупина, М. И. Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М.И. Шупина, Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 2. – С. 14-17.
346. Щербакова, С.В. Дисплазия соединительной ткани в практике врача-педиатра / С.В. Щербакова, Е.В. Горовая, А.М. Жилина // «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам» : материалы научно-практической конференции с международным участием, Чита, 28 марта 2018 г. – Чита, 2019. – С. 121-123.
347. Юрина, Н.А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н.А. Юрина. А.М. Радостина. – Москва : Изд-во УДН, 1990. – 322 с.
348. Юрьева, Э.А. Ассоциированная патология у детей с дисплазией соединительной ткани / Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская [и др.] // Практика педиатра. – 2019. – № 3. – С. 32-38.
349. Ягода, А. В. Аритмический синдром у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 1. – С. 249-255.
350. Яковлев, В.М. Терминология, определение с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова [и др.] // Врожденные дисплазии соединительной ткани : тезисы симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3-5.
351. Яковлев, В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 3, вып. 2. – С. 9-11.
352. Якубовская, О.Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастродуоденита у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Якубовская Оксана Георгиевна. – Ставрополь, 2008. – 24 с.
353. Яцык, С.П. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык, Т.Б. Сенцова, Д.К. Фомин, С.М. Шарков. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – 176 с.
354. Abreu, J.G. Connective-tissue growth factor modulates cell signaling by BMP and TGF-b / J.G. Abreu, N.I. Kettura, B. Reversade, E.M. De Robertis // Nat. Cell. Biol. – 2001. Vol. 4, № 8. – P. 599-604.
355. Adib, H. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? / H. Adib, K. Davies, E. Grahame [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol. 44, № 6. – P. 703-

704.

356. Agata, H. Effective bone engineering with periosteum-derived cells/ H. Agata, M. Uchida, Y. Shinohara [et al.] // J. Dental Res. – 2007. – Vol. 86, № 1. – P. 79-83.
357. Amar, S. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease / S. Amar, L. Smith, G. B. Fields // Biochim. Biophys. Acta. – 2017. – Vol. 1874, № 11. – P. 1940-1951.
358. Antoine, C. Mitral valve prolapse: where is the missing link? / C. Antoine, H.I. Michelena, M. Enriquez-Sarano // J. Thorac. Dis. – 2016. – Vol. 8, № 9.- P. 2394-2396.
359. Apte, S.S. Metalloproteinases: a parade of functions in matrix biology and an outlook for the future // S.S. Apte, W.C. Parks // Matrix Biol. – 2015. – Vol. 44-46, № 5-7. – P. 1-6.
360. Attanasio, M. Dural ectasia and FBN1 mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: role of dural ectasia for the diagnosis / M. Attanasio, E. Pratelli, MC. Porciani [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2013; Vol. 56, № 7. – P. 356–360.
361. Basso, C. Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death / C. Basso, M.M. Perazzolo, S. Rizzo [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132, № 7. – P. 556-566.
362. Beighton, P. Hypermobility joints / P. Beighton, R. Grahame, H. Bird. – London; Berlin; New York : Springer, 1990. – 182 p.
363. Beighton, P. Hypermobility of joints / P. Beighton, R. Grahame, H. Bird. – edn. 3. – London : Springer-Verlag, 1999. – 218 p.
364. Bonnemann, C.G. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix / C.G. Bonnemann // Nat. Rev. Neurol. – 2011. – № 7. – C. 379-390.
365. Boudoulas, K.D. Floppy mitral valve (FMV) - mitral valve prolapse (MVP) - mitral valvular regurgitation and FMV/MVP syndrome / K.D. Boudoulas, A.A. Pitsis, H. Boudoulas // Hellenic J. Cardiol. – 2016. – Vol. 57, № 2. – P. 73-85.
366. Bravo, J.F. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome / J.F. Bravo, C. Wolff // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 54, № 2. – P. 515-523.
367. Broer S. Amino acid homeostasis and signaling in mammalian cells and organisms / S. Broer, A. Broer // Biochem J. - 2017. - Vol. 474 (12). - P. 1935-1963.
368. Buckingham, K.J, Bigham A.W, Dent K. M, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder / K.J Buckingham, A.W Bigham, K. M Dent [et al.] // Nature Genetics. – 2009. – № 13. – P. 127-141.
369. Cabral, W.A. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfect / W.A. Cabral, W. Chang, A.M. Barnes [et al.] // Nature Genetics. – 2007. – Vol. 39, №3. – P. 359-365.
370. Castori, M. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females:

- possible mechanisms and perspectives / M. Castori, F. Camerota, C. Celletti [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 152A, № 9. – P. 2406-2408.
371. Cieplak, P. Matrix metalloproteinases – from the cleavage data to the prediction tools and beyond / P. Cieplak, A.Y. Strongin // Biochim. Biophys. Acta. – 2017. – Vol. 1874, № 11. – P. 1952-1963.
372. Chen H.-Y. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapsed / H.-Y. Chen, Y.-W. Chung, W.-Y. Lin [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 55-58.
373. Child, A.H. Joint hypermobility syndrome: inherited disorders of collagen synthesis / A.H. Child // J Rheum. – 1986. – Vol. 13, № 8. – P. 239-43.
374. Cui, N. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R.A. Khalil [et al.] // Prog. Mol. Biol. Transl. – 2017. – Vol. 147. – P. 1-73.
375. Dombrowski, K.E. Mutations that alter the primary structure of type I procollagen have long-range effects on its cleavage by procollagen N-proteinase / K.E. Dombrowski, B.E. Vogel, D.J. Prockop // Biochemistry. – 1989. – Vol. 22–28, № 17. – P. 7107-7112.
376. Donkervoort, S. The neuromuscular differential diagnosis of joint hypermobility / S. Donkervoort, C.G. Bonnemann, B. Loeys [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2015. – Vol. 169C. – P. 23-42.
377. Dundar, M. Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 function results in adducted thumb-clubfoot syndrome / M. Dundar, T. Muller, Q. Zhang [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 85, № 6. – P. 873–882.
378. Elin, R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy / R.J. Elin // Magnes Res. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 194-198.
379. Faivre, L. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands / L. Faivre, G. Collod-Beroud, A. Child [et al.] // J. Med. Genet. – 2008. – Vol. 45, № 6. – P. 384-390.
380. Feinberg, A.P. Personalized epigenomics signatures that are stable over time and covary with body mass index / A.P. Feinberg, R.A. Irizarry, D. Fradin [et al.] // Science Transnational Med. – 2010. – № 2 (49). – P. 49-67.
381. Fingleton, B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes / B. Fingleton // Biochim. Biophys. Acta. – 2017. – Vol. 1864, № 11. – P. 2036-2042.
382. Gastro-Esophageal Reflux in Children / A. Rybak, M. Pesce, N. Thapar [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18 (8). – P. 1671.
383. Gazit, Y. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome / Y. Gazit, M. Nahir, R. Grahame, G. Jacob // Am. J. Med. – 2003. – № 15. – P. 33-40.
384. Glesby M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective

- tissue. A phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // JAMA – 1989– Vol. 262. – P.523-528.
385. Golder N. Wilson Exome analysis of connective tissue dysplasia: Death and rebirth of clinical genetics? / Golder N. Wilson // American Journal of medical genetics. – 2014. – Vol. 164A, № 5. – P. 1209-1212.
386. Grabe, M. EAU. Guidelines on urological infections / M. Grabe, T. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.] ; European Association of Urology Guidelines // The Netherlands. European Association of Urology. – 2013. – 106 p.
387. Grahame, R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children) / R. Grahame, // Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40, № 5. – P. 485-487.
388. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // Journal of Rheumatology. – 2000. – Vol. 27, № 7. – P. 1777-1779.
389. Gruber, J. The mitochondrial free radical theory of ageing – where do we stand? / J. Gruber, S. Schaffer, B. Halliwell // Frontiers in Bioscience. – 2008. – Vol. 13 (1). - P. 6554-6579 Vol.
390. Guo, H. Mutations of P4HA2 encoding prolyl 4-hydroxylase 2 are associated with nonsyndromic high myopia / H. Guo, P. Tong, Y. [et al.] // Genet. Med. – 2015. – Vol. 17, № 4. – P. 300-306
391. Habermann, C.R. MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established criteria in children, adolescents, and young adults / C.R. Habermann, F. Weiss, V. Schoder [et al.] // Radiology. – 2005. – Vol. 234, № 2. – P. 535-541.
392. Hadler-Olsen. Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease / E. Hadler-Olsen, B. Fadnes, I. Sylte [et al.] // FEBS Journal. – 2011. – Vol. 278, № 1. – P. 28-45.
393. He, T. Association between the matrix metalloproteinase-9 rs3918242 polymorphism and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis / T. He, J. Wang, X.L. Wang [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2017. – Vol. 26, № 5. – P. 1136-1143.
394. Hindorff, L.A. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits / L.A. Hindorff, P. Sethupathy, H.A. Junkins [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106, № 24. – P. 9362-9367.
395. Jobling, R. The collagenopathies: review of clinical phenotypes and molecular correlations / R. Jobling, R. D'Souza, N. Baker [et al.] // Curr. Rheumatol. Rep. – 2014 – Vol. 16, № 1. – P. 394.
396. Kapadia, C. R. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective / C. R. Kapadia // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 36, № 5 (Suppl). – P. 29–36; discussion P. 61-62.
397. Kawate, T. Hystochemical analysis of renal dysplasia with ureteral atresia / T. Kawate, R. Kawamura, T. Uchida [et al.] // Acta Hystochem. Cytochem. –2009. – Vol. 42, № 3. – P. 65-71.
398. Keer, R. Hypermobility Syndrome – recognition and management for physiotherapists / R.

- Keer, R. Grahame // Butterworth Heinemann. – 2003. – P. 68.
399. Kililea, D.W. Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts / D.W. Kililea, B.N. Ames // Proc Natl Acad Sci USA. – 2008. – Vol. 105, № 15. P. 5768-5773.
400. Kluivers, K.B. COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapsed / K.B. Kluivers, J.R. Dijkstra, J.C. Hendriks [et al.] // Int. Urogynecol. & J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2009. – Vol. 20, № 9. P. 1113-1118.
401. Koletzko, S. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children / S. Koletzko, N. L Jones, K. J Goodman [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2011. – Vol. 53 № 2. – P. 230-43.
402. Kono, A.K. Prevalence of dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls / A.K. Kono, M. Higashi, H. Morisaki [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 752-764.
403. Lek, M. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans / M. Lek, K. Karczewski., E. Minikel // Nature. – 2015. – Vol. 536. – P. 285-291.
404. Levin, M. Next generation matrix metalloproteinase inhibitors – Novel strategies bring new prospects / M. Levin, Y. Udi, I. Solomonov [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2017. – Vol. 1864, № 11. – P. 1927-1939.
405. Loeys, B.L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.CBraverman [et al.] // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47, № 7. – P. 476-485.
406. Malemud, C.J. Matrix metalloproteinases in health and disease: an overview / C.J. Malemud // Front Biosci. – 2006. – №11. – P. 1696-1701.
407. Malfait, F. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait, A.J. Hakim, A. De Paepe, R. Grahame // Journal Rheumatol. – 2006. – № 45. – P. 502-507.
408. Mao, J.R. The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens / J.R. Mao, J. Bristow // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107, № 9. – P. 1063-1069
409. McCormack, M. Joint laxity and the benign Joint Hypermobility Syndrome in Students and professional Ballet Dancers / M. McCormack, J. Briggs, A. Hakim, R. Grahame // Journal Rheumatol. – 2004. – № 31. – P.173-178.
410. Mitochondrial Disease: Clinical Aspects, Molecular Mechanisms, Translational Science, and Clinical Frontiers / B. Thornton, B. Cohen, W. Copeland [et al.] // J Child Neurol. - 2014. - Vol. 29 (9). - P. 1179-1207.
411. Mittal, R. Intricate functions of matrix metalloproteinases in physiological and pathological conditions / R. Mittal, A.P. Patel, L.H. Debs [et al.] // J. Cell Physiol. – 2016. – Vol. 231, № 12. – P. 2599-2621.

412. Myllyharju, J. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms / J. Myllyharju, K.I. Kivirikko // Trends Genetics. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 33-43.
413. Nanjundaraje Arun Urs. Peptic ulcer disease : review Article / N. A. Urs, P. Narula, M. Thomson // Paediatrics and Child Health. – 2014. – Vol. 24(11), № 1. – P. 485-490.
414. Owczarek, H. Serum and urinary hydroxyproline concentration in healthy children / H. Owczarek, L. Kopec, M. Masiak // Acta Med. Pol. – 1990. – Vol. 31, № 1/4. – P. 103-108.
415. Pacey, V. Generalized joint hypermobility and risk of lower limb joint injury during sport: a systematic review with meta-analysis / V. Pacey, L.L. Nicholson, R.D. Adams, C.F. Munns // Am. J. Sports Med. – 2010. – Vol. 38, № 7. – P. 1487-1497.
416. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) / Y. Vandenplas, C. D. Rudolph, C. di Lorenzo [et al.] // J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2009. - Vol. 49. - P. 498-547.
417. Rauch, F. Cole-Carpenter syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in P4HB / F. Rauch, S. Fahiminiya, J. Majewski // Am. J. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 96, № 3. – P. 425-431.
418. Roles of Dietary Amino Acids and Their Metabolites in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease / X. Bao, Z. Feng, J. Yao [et al.] // Mediators of Inflammation. - 2017. - P. 2017:6869259.
419. Salo, A.M. A connective tissue disorder caused by mutations of the lysyl hydroxylase 3 gene / A.M. Salo, H. Cox, P. Farndon [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 83, № 4. – P. 495-503.
420. Savica, V. Carnitine system in uremic patients: Molecular and clinical aspects / V. Savica, M. Calvani, P. Benatti [et al.] // Semin Nephrol. – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 464-468.
421. Simmonds, J.V. Hypermobility and the hypermobility syndrome / J.V. Simmonds, R.J. Keer // Manual Therapy. – 2007. – № 12. – P. 298-309.
422. Simpson, M.R. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management / M.R. Simpson // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2006. – Vol. 106, № 9. – P. 531.
423. Smits-Engelsman, B. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children / B. Smits-Engelsman, M. Klerks, A. Kirby // J. of Pediatrics. – 2011. – Vol. 158, № 1. – P. 119-123.
424. Stoieva, T.V. Collagen-associated syntropy in children with functional disorders of the digestive system / T.V. Stoieva, O.V. Dzhagiashvili, S.V. Prokhorova // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3 (108). – С. 379-383.
425. Taranta-Janusz, K. Serum and urinary concentration of selected metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with vesicoureteral reflux / K. Taranta-Janusz, W. Zoch-Zwierz, A. Wasilewska [et al.] // Polski merkuriusz lekarski. – 2010. – Vol. 29, № 170. – P. 88-92.
426. Tourneau, T. L. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse / T.L.

- Tourneau, J. Merot, A. Rimbert [et al.] // Heart. – 2018. – Vol. 104, № 12. – P. 978-984.
427. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine / S. M. Marcovina, C. Sirtori, A. Peracino [et al.] // Transl Res. - 2013. - Vol. 161 (2). - P. 73-84.
428. Usanov, D.A. The diagnostics of undifferentiated dysplasia of connective tissue by sclera colour / D.A. Usanov, V.I. Goremykin, A.P. Rytik, O.V. Sidorovich // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 116-118.
429. Yaqun Zou. P4HA1 mutations cause a unique congenital disorder of connective tissue involving tendon, bone, muscle and the eye / Yaqun Zou, S. Donkervoort, A.M. Salo [et al.] // Hum Mol Genet. – 2017. – Vol. 26, № 12. – P. 2207-2217.
430. Yen, J. L. Clinical features of Ehlers-Danlos syndrome / J.L. Yen, S.P. Lin, M.R. Chen [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. – 2006. – Vol. 105, № 6. – P. 475-480.
431. Yis, U. Differential diagnosis of muscular hypotonia in infants: the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VI) / U. Yis, E. Dirik, C. Chambaz, B. [et al.] // Neuromuscul. Disord. – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 210-214.
432. Veldhoen, S. Pediatric patients with Marfan syndrome: frequency of dural ectasia and its correlation with common cardiovascular manifestations / S. Veldhoen, V. Stark, G.C. Mueller [et al.] // RoFo. – 2014. – Vol. 186, № 1. – P. 61-66.
433. Zweers, M.C. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects / M.C. Zweers, A.J. Hakim, R. Grahame [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2004. – Vol. 50, № 9. – P. 2742-2749.

## Диагностические критерии ДСТ (по Т. Милковска-Димитровой, А. Каркашеву) [192]

Главные признаки	Второстепенные признаки
Плоскостопие	Аномалии ушных раковин
Расширение вен	Аномалии зубов
Готическое небо	Преходящие суставные боли
Гипермобильность суставов	Вывихи и подвывихи суставов
Нарушение органа зрения	Птеригодактилия
Деформация позвоночника и грудной клетки	
Увеличение растяжимости и дряблость кожи	
Длинные тонкие пальцы	

## Балльная оценка значимости отдельных фенотипических признаков в оценке степени тяжести ДСТ (по Л.Н. Аббакумовой) [1]

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Эпикант	2	Плоская грудная клетка	2
Гипертелоризм глаз	1	Воронкообразная деформация грудины	6
Патология зрения	4	Легкое вдавление на грудине	2
Голубые склеры	1	Кифоз	4
Широкое переносье	1	Сколиоз	4
Седловидный нос	2	Астеническое телосложение	1
Оттопыренные уши	2	Клинодактилия мизинцев	1
Приросшие мочки	1	Легкое возникновение гематом	3
Асимметрия носовой перегородки	2	Грыжи	3
Высокое нёбо	3	Слабость мышц живота	3
Бледность кожи	2	Поперечная исчерченность стоп	3
Повышенная растяжимость кожи	3	Плоскостопие	3
Кожа как "замша"	2	"Натоптыши"	2
Нежная кожа	2	Неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стопы	2

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Выраженный венозный рисунок кожи	3	Сандалевидная щель	2
Морщинистость кожи	2	Hallux valgus	3
Пигментные пятна	1	Полая стопа	3
Выраженная гипермобильность суставов	4	Наличие рубчиков на коже	2
Килевидная грудная клетка	5	Расширенные капилляры кожи лица, спины	2

## Приложение В

Значимость клинических маркеров при оценке степени ДСТ у детей (по Т.И. Кадуриной) [109]

№ п/п	Анализируемый показатель	Баллы
I	Физическое развитие/конституциональный тип	
	1. Индекс Кетле II* – до 25 перцентиля Индекс Кетле II – от 25 до 10 перцентиля Индекс Кетле II – от 10 до 3 перцентиля 2. Астенический тип конституции	2 3 4 2
II	Кожа, волосы, ногти, ушные раковины, роговица, мышцы	
	1. Кожа бархатистая, нежная 2. Кожа тонкая* 3. Кожа гиперэластичная: • лёгкая степень • умеренная степень • выраженная степень 4. Келоидные рубцы: • единичные • множественные 5. Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков 6. Атрофические стрии в нижнегрудном или поясничном отделе позвоночника 7. Симптом «папиросной бумаги»: • мелкие участки • крупные участки 8. Петехии/экхимозы/носовые кровотечения 9. Голубоватые/голубые склеры* 10. Волосы (тонкие/ ломкие/ участки алопеции) 11. Ногти (мягкие/ломкие/расслаивающиеся) 12. Ушные раковины (мягкие/сворачиваются в трубочку) 13. Миатонический синдром 14. Диастаз прямых мышц живота 15. Грыжи/опущение органов/послеоперационные грыжи	2 3 3 4 6 2 4 4 6 4 6 2 2 3 3 3 3 2 2 3 3 3 3 4

№ п/п	Анализируемый показатель	Баллы
III	Челюстно-лицевая область	
	1. Узкий лицевой скелет* 2. Сужение челюстей 3. Хруст, подвышихи височно-нижнечелюстного сустава 4. Готическое/высокое нёбо 5. Большие размеры/аномалия прорезывания зубов 6. Нарушение прикуса 7. Некариозное поражение эмали /типплазия/ эрозия/ клиновидные дефекты 8. Парадонтит 9. Кариес зубов	2 2 4 3 3 2 3 3 2
IV	Костно-суставная система	
	1. Долихостеномелия 2. Гипермобильность суставов: • умеренная • выраженная 3. Арахнодактилия 4. Сколиоз*: I степени II степени III степени 5. Патологический кифоз грудного отдела позвоночника 6. Патологический лордоз поясничного отдела позвоночника 7. Асимметрия стояния лопаток, «вялая осанка» 8. Плоская спина* 9. Боли в области позвоночника 10. Асимметрия костей таза 11. Воронкообразная деформация грудной клетки: I степени II степени III степени 12. Килевидная деформация грудной клетки 13. Плоскостопие: поперечное/продольное 14. Вальгусная установка стоп 15. Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей 16. «Натоптыши» на тыльной поверхности стоп 17. Макродактилия первого пальца стопы 18. Артраптоз/микротравматический преходящий синовит 19. «Хруст» в суставах	4 3 6 6 3 4 6 4 2 2 4 2 11 3 4 6 6 3 4 3 3 2 2 4 2
V	Половая система	
	1. Задержка полового развития 2. Ювенильные маточные кровотечения 3. Вялая мошонка 4. Паховые/пахово-мошоночные грыжи 5. Варикоцеле	2 2 2 3 3

Значимость клинико-инструментальных и лабораторных показателей в диагностике степени  
ДСТ (по Т.И. Кадуриной) [109]

№п/п	Анализируемый показатель	Баллы
I	Сердечно-сосудистая система	
	1. Дополнительная хорда/единичные трабекулы в левом желудочке	2
	2. Миксематозные изменения клапана/нескольких клапанов	3
	3. Пролапс митрального клапана:	
	• без регургитации/с регургитацией 1 степени	1
	• с регургитацией 2 степени	2
	• с регургитацией 3 степени	3
	• с регургитацией 1-2 степени нескольких клапанов	4
	4. Дилатация фиброзных колец	6
	5. Расширение корня аорты /лёгочной артерии/пролабирование стенки правого предсердия и др.	6
	6. Сочетание пролабирования створок клапанов с ВПС	3
	7. Ангиодисплазии (артериальные, венозные, смешанные)	2
	8. Бикиупидальный аортальный клапан	1
	9. Дистопия папиллярных мышц	2
	10. ЭКГ-изменения: синусовая аритмия/брадикардия, укорочение интервала PQ, суправентрикулярная экстраксистолия и др.	2
	11. Торако-диафрагмальный синдром	6
	12. Варикозное расширение вен нижних вен нижних конечностей:	
	• лёгкой степени	2
	• средней степени	3
	• тяжёлой степени	4
	13. Варикозное расширение сосудов малого таза	3
II	Органы зрения	
	1. Радиально-лакунарный тип радужки	3
	2. Миопия:	
	• лёгкая	2
	• средняя	3
	• тяжёлая	6
	3. Мегалокорnea*	4
	4. Плоская роговица*	4
	5. Подвыпуклых хрусталика	6
	6. Отслойка сетчатки	6
	7. Деструкция стекловидного тела	6
	8. Ангиопатия сетчатки	3
	9. Астигматизм/гиперметропия	1
III	Бронхолёгочная система	
	1. Дискинезия/пролабирование/трахео/бронхомегалия	4
	2. Бронхоэкстatische эмфизема Лешке	4
	3. Спонтанный пневмоторакс	6
	4. Буллёнзная эмфизема лёгких	5
	5. Хроническая обструктивная болезнь лёгких	3

№п/п	Анализируемый показатель	Баллы
IV	Желудочно-кишечный тракт	
	1. Дискинезия желчевыводящих путей на фоне функциональных/анатомических нарушений (перегибы, S-образная форма, мембранны и др.)	2
	2. Гастроптоз, гепатоптоз, спланхоптоз	3
	3. Мегаколон, долихосигма	4
	4. Дивертикулы пищевода, кишечника, первичная недостаточность баугиниевой заслонки	5
	5. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	5
	6. Хронический гастродуоденит в сочетании с рефлюксной болезнью:	
	• 1 степени тяжести	2
	• 2 степени тяжести	4
	• 3 степени тяжести	6
	7. Хронический эзофагит, бульбит, колит и др.	2
V	Нервная система	
	1. Синдром вегетативной дистонии	2
	2. Синкопальные состояния	3
	3. Ювенильный остеохондроз	4
	4. Ювенильный остеохондроз/грыжи Шморля	5
	5. Вертебробазилярная недостаточность на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника/аномалии Киммерли/крайнервикального отдела позвоночника	4
	6. Пояснично-крестцовая дуральная эктазия	6
	7. Врождённая мальформация сосудов головного мозга/позвоночных артерий	4
	8. Психические и поведенческие расстройства:	
	• аффективные	2
	• панические	2
	• ипохондрические	2
	• церебростенические	3
	• астенические	4
VI	Мочевыделительная система	
	Нефроптоз	3
	Атония чашечно-лоханочной системы	2
	Дисметаболическая нефропатия	2
	Пузирно-мочеточниковый рефлюкс	3
VII	Иммунная система	
	1. Рецидивирующие вирусные/бактериальные инфекции	2
	2. Данные иммунологического обследования:	
	• уменьшение/увеличение показателей до 10% от нормы	2
	• уменьшение/ показателей от 10% до 30% от нормы	3
	• уменьшение/увеличение показателей более 30% от нормы	4

№п/п	Анализируемый показатель	Баллы
VIII	Лабораторные показатели обмена соединительной ткани	
	• уменьшение/увеличение показателей до 10% от нормы	2
	• уменьшение/увеличение показателей от 10% до 30% от нормы	3
	• уменьшение/увеличение показателей более 30% от нормы	4
IX	Денситометрия	
	остеопения осевого скелета остеопороз: • до 10% от нормы	3
	• от 10% до 20% от нормы	3
	• от 20% до 30% от нормы	4
	• более 30% от нормы	5
		6

**Памятка для пациента с ДСТ**

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – состояние, при котором соединительная ткань в организме имеет особенности строения, что может приводить к изменению в функционировании многих органов и систем ребенка. ДСТ обусловлена многими причинами (наследственными, др.).

Наличие ДСТ можно заподозрить у ребенка с большим количеством её внешних и внутренних признаков. Внешние признаки ДСТ: повышенная гибкость в разных суставах, нарушение осанки, изменение формы грудной клетки, патология зубов, полосы на коже, грыжи, миопия. Внутренние признаки: рефлюксы, опущение органов, кисты, многочисленные малые аномалии сердца. ДСТ может проявляться и другими симптомами.

ДСТ способствует более тяжелому течению хронического пиелонефрита, гастродуоденита, других заболеваний у детей, в связи с чем необходимо регулярно (не реже 2-3 раз в год) посещать врача соответствующего профиля. Кроме того, обязательно не реже 1 раза в год проходить осмотры у ортопеда, окулиста, стоматолога. Большинству детей с ДСТ показаны курсы массажа спины, шеи 1-2 раза в год, общеукрепляющие мероприятия.

Детям с ДСТ рекомендуется сон не менее 8 часов, работа с гаджетами не более 2 часов в день, прогулки не менее 1 часа в день. Противопоказаны подъем тяжестей и занятия спортом, с этим связанные, большие физические нагрузки, прыжки. В питании должны быть включены в повышенном количестве мясо, рыба, орехи, гречневая крупа; показан курсовой прием витаминов с макроэлементами. Будущую работу следует выбирать с отсутствием длительных статических и тяжелых физических нагрузок, вибрации.

Выполняйте назначения вашего лечащего врача и не стесняйтесь задавать ему вопросы!

### Информационные материалы для врача по работе с пациентом с ДСТ

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков.

Наличие и степень выраженности ДСТ рекомендуется определять по методике Т.И. Кадуриной (в модификации И.И. Ивановой), при скрининговых исследованиях – по методике Т. Милковска-Димитровой, А. Каркашева, вид диспластического фенотипа (марfanоподобный, элерсоноподобный, неклассифицируемый) – по критериям, изложенным в клинических рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения», часть 1.

Частые внешние признаки ДСТ: гипермобильность суставов, нарушения осанки, воронкообразная или килевидная грудь, патология зубов, стрии, грыжи, миопия, легко возникающие синяки и кровотечения, долихостеномелия. Внутренние признаки: рефлюксы, птозы органов, кисты, многочисленные МАРС. ДСТ проявляется и другими симптомами.

ДСТ способствует возникновению и рецидивированию эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта, анемии, заболеваний мочевыделительной системы, пр. ДСТ оказывает влияние на течение многих заболеваний, информация об этом представлена во 2 части Российских рекомендаций.

Наблюдение за детьми с соматической патологией и ДСТ следует вести с учетом диспластического фона с использованием расширенных схем обследования (осмотры ортопеда, окулиста, ЛОР-врача, стоматолога не реже 1 раза в год, желательна оценка уровня магния, карнитинов крови).

Детям с ДСТ рекомендуется строго соблюдать режим дня, показаны прогулки, плавание, умеренные физические нагрузки. Противопоказаны подъем тяжестей, борьба, бокс, прыжки, большие физические нагрузки. В питании должны включаться в повышенном количестве продукты, обогащенные магнием, витаминами, белком. Рекомендуются курсовые приемы препаратов магния, L-карнитина, витаминов с макроэлементами, общеукрепляющие мероприятия, курсы массажа спины, шеи 1-2 раза в год, выполнение назначений узких специалистов.

Будущую работу ребенку с ДСТ следует выбирать с отсутствием длительных статических и тяжелых динамических нагрузок, вибрации.

#### Рекомендуемая литература:

- «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения». Российские рекомендации, часть 1. – Т.И. Кадурина, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Приложение – 2014. – Т. 93, № 5, S1. – С. 1-40.
- «Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения». Российские рекомендации, часть 2 // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 47–70.