

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская
академия

Л. Н. Аббакумова

**Клинические формы
дисплазии соединительной ткани у детей**

Санкт-Петербург

2006 г.

Аббакумова Л.Н.

Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей.

В учебном пособии представлены обзор литературы и данные исследования автора об основных клинических формах соединительнотканых дисплазий у детей. Рассматриваются причины развития дисплазии соединительной ткани, вопросы классификации, описываются клинические формы. На примере некоторых вариантов течения соединительнотканых дисплазий приводятся клинические и функционально-диагностические критерии диагностики этих форм.

Учебное пособие предназначено для участковых педиатров, студентов медицинских институтов, врачей-интернов, клинических ординаторов, ревматологов.

Введение

Одной из отличительных сторон современной медицины вообще и педиатрии в частности является стремление к раннему выявлению патологических состояний с тем, чтобы предпринять меры профилактики заболеваний, а при их возникновении – максимально препятствовать их хронизации. Определение пограничных состояний у детей возможно на основе учения о предрасположенности к болезням (Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989). В связи с этим представляется актуальным изучение наследственно обусловленной неполноценности, или дисплазии соединительной ткани у детей, признаки которой с большим постоянством встречаются при целом ряде соматических заболеваний, существенным образом отражаясь на их характере и течении.

Еще в 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А. А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту. Он писал, что организм всегда имеет возраст соединительной ткани, которая с годами теряет свою эластичность, а вместе с ней постепенно утрачивают гибкость, эластичность, сокращают амплитуду аккомодации все функции организма. По его мнению было бы правильнее строить классификацию конституций по состоянию соединительной ткани [1].

Терминология, определение дисплазии соединительной ткани

Традиционно среди наследственных болезней соединительной ткани выделяют синдромные и несиндромные формы. Достаточно изученными и известными являются синдромные формы дисплазии – синдром Марфана (СМ), синдром Элерса-Данло (СЭД), несовершенный остеогенез, синдром Стиклера и др., обусловленные врожденными структурными и метаболическими дефектами коллагена [2]. Количественные и качественные нарушения биосинтеза и деградации коллагена определяют спектр клинических симптомов заболеваний, для обозначения которых в англоязычных странах используют термин "наследственные коллагеновые болезни" (Hereditary Disorders of Collagen) или "генетические коллагеновые болезни" (Genetic Disorders of Collagen) [3].

Наряду с дифференцированными заболеваниями соединительной ткани (СМ, СЭД), имеющими фенотипические признаки, которые вызваны первичными генными нарушениями, существуют ее аномалии в виде неполных, стертых, недифференцированных форм. Эти аномалии объединяют в дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Под ними следует понимать такие изменения СТ, фенотипические и клинические проявления при которых, с одной стороны, свидетельствуют о наличии соединительнотканного дефекта, а с другой – не укладываются ни в один из известных генетически обусловленных синдромов мезенхимальной недостаточности [4].

В классификации заболеваний сердца и крупных сосудов Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1989 г.) выделены две группы состояний с врожденными соединительнотканными нарушениями [5]. Первая представлена известными синдромами: синдромом Марфана, синдромом Элерса-Данло, несовершенным остеогенезом, мукополисахаридозами и др., вторую составили аномалии: изолированный пролапс клапана сердца, пролапсы нескольких клапанов сердца, изолированная аортальная регургитация, аневризма легочной артерии и др.

В классификации, принятой на симпозиуме в г. Омске (1990), синдромы, обусловленные врожденными соединительнотканными нарушениями, были обозначены термином "дисплазии соединительной ткани сердца", который получил широкое распространение в русскоязычных публикациях.

Таким образом, пациенты с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани представляют большую гетерогенную группу как простых, так и сложных состояний. В настоящее время их различают по синдромам, в будущем, вероятнее всего, будут найдены гистологические, биохимические или молекулярные дефекты этих состояний

До сих пор многие стороны данной проблемы остаются малоизученными. Нет единого мнения о классификации и названии недифференцированных дисплазий соединительной ткани, отсутствуют достоверные диагностические критерии, определяющие степень их выраженности. Поэтому авторы, занимающиеся этой проблемой, по-разному обозначают данные состояния. Так, например, Т. Милковска-Димитрова и др. (1987) предлагают название "врожденная неполноценность соединительной ткани", подразумевая под этим 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. Glesby et al. (1989) предлагают аббревиатуру «MASS» - фенотип (англ. – "митральный клапан", "аорта", "скелет", "кожа") для характеристики нозологических форм болезней, временно не имеющих места в классификации наследственных заболеваний соединительной ткани (СТ). В отечественной литературе более распространен термин "дисплазия соединительной ткани", предложенный Д. Н. Бочковой (1983), Г. И. Сторожаковым и соавт. (1983). По определению, данному в ММЭ Д. Саркисовым, понятие «дисплазия» означает неправильное развитие (dysplasia – от греческой приставки dys – раз, означающей какое-либо расстройство, нарушение, и plasis – формирование, образование). Понятие "дисплазия" объединяет все разновидности врожденных пороков развития как органов, так и отдельных тканей. Предпосылки для возникновения дисплазии складываются во внутриутробном периоде, однако клиническое значение она может приобрести в различные периоды жизни человека. Важную стимулирующую роль в такой «клинической реализации» пороков развития могут сыграть различные факторы внешней и внутренней среды.

Определение дисплазии соединительной ткани с позиции системного подхода, по мнению В. М. Яковлева, Г. И. Нечаевой, И. А. Викторовой состоит в следующем: это состояние, при котором имеются различные по степени выраженности врожденные проявления ДСТ с определенными клиническими висцеролокомоторными поражениями в эмбриональном или постнатальном периоде, прогрессирующим течением и определенными функциональными нарушениями.

Р. Г. Оганов с соавт. (1994) предлагают заменить термин «соединительнотканная дисплазия» термином «дисфункция соединительной ткани». Однако, по мнению Э. В. Земцовского, целесообразность введения еще одного термина и замены глубоко укоренившегося понятия «дисплазия» на «дисфункция» не кажется оправданным. Вряд ли можно разделить нарушения морфологии и функции, да и введение нового термина лишь затруднит понимание и без того запуганного вопроса. Э. В. Земцовский предлагает термин "недифференцированные дисплазии СТ" (НДСТ), которые могут проявляться диспластическими изменениями как в одном, так и в нескольких органах или системах. Он предлагает называть изолированными НДСТ случаи выявления дефекта соединительной ткани, имеющего только одну четкую локализацию. К примеру, следует говорить об изолированной дисплазии позвоночника, почек или сердца, подчеркивая, что использование этого

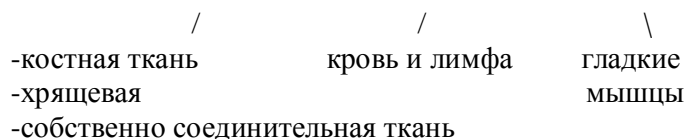
термина правомерно лишь в тех случаях, когда современные клинические и инструментальные исследования не позволяют выявить диспластических изменений со стороны других органов и систем. По его мнению, не следует говорить об изолированной дисплазии сердца в том случае, когда пролапс митрального клапана сочетается с внешними фенотипическими признаками ДСТ или признаками ДСТ со стороны других внутренних органов. В подобных случаях ДСТ сердца следует рассматривать как частное проявление системного дефекта соединительной ткани.

Общие сведения о структуре соединительной ткани

В процессе эмбрионального развития организма из среднего зародышевого листка (мезодермы) развивается так называемая зародышевая ткань – мезенхима, из которой в дальнейшем дифференцируются два зачатка. Один из них дает начало развитию крови и сосудов, другой – формированию всех видов соединительной ткани, в том числе костей, хрящей и гладких мышц. Таким образом, многие ткани и органы, имеющие при поверхностном рассмотрении мало общего, оказываются эмбриологически родственными. Более того, это внутреннее родство может проявляться тождественными повреждениями и реакциями в условиях патологии.

Схема 1. Ткани организма, образующиеся из мезенхимы

М Е З Е Н Х И М А



Соединительная ткань в человеческом организме является самой разноплановой. Она включает в себя такие непохожие друг на друга субстанции как кость и жир, кожа и кровь. Поэтому принято говорить о группе соединительных тканей.

А. Собственно соединительная ткань.

1. Рыхлая соединительная ткань (сопровождает все сосуды, т.е. находится почти везде).
2. Плотная соединительная ткань:
 - неоформленная (кожа),
 - оформленная (сухожилия, связки, апоневрозы, твердая мозговая оболочка и др.).
3. Жировая ткань (кожа, сальник, брыжейка и др.).
4. Ретикулярная ткань (красный костный мозг, лимфоузлы, тимус, селезенка).
5. Пигментная ткань (волосы, сетчатка глазного яблока, загоревшая кожа и др.).

Б. Хрящевая ткань.

1. Гиалиновый хрящ (соединение ребер с грудиной, хрящи в гортани, трахее и др.).
2. Эластический хрящ (ушная раковина, гортань).
3. Волокнистый хрящ (межпозвоночные диски, лобковый симфиз).

В. Костная ткань.

Г. Кровь.

Названные ткани объединяет не только общность происхождения, но и общность структуры и функции. Известно, что любая ткань состоит из клеток (нерв-

ная, эпителиальная, мышечная), но только соединительная ткань имеет между этими клетками межклеточное вещество.

Основные структурные элементы соединительной ткани

Клеточные элементы:

1. Фибробласты и их разновидности (остеобласты, хондробласты, одонтобласты).
2. Макрофаги (гистиоциты).
3. Тучные клетки (лаброциты).

Экстрацеллюлярный матрикс:

1. Волокна: коллаген (15 типов) и эластин.
2. Аморфное вещество: гликозаминогликаны и протеогликианы.

От содержания аморфного компонента зависит консистенция соединительной ткани. Коллагеновые волокна придают всей ткани прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения.

Функции соединительной ткани

1. Биомеханическая.
2. Трофическая.
3. Барьерная.
4. Пластическая.
5. Морфогенетическая.

Современные представления об этиопатогенезе дисплазии соединительной ткани

Этиопатогенез врожденной неполноценности соединительной ткани точно не установлен. Многочисленными исследованиями было показано, что клинические проявления дисплазий соединительной ткани обусловлены аномалией коллагеновых структур. Коллагены – семейство структурных белков экстраклеточного матрикса соединительной ткани. Коллагены являются преобладающим компонентом экстраклеточного матрикса кожи, сухожилий, костной, хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, базальных мембран, стенок кровеносных сосудов и кишечника. Они выполняют опорную функцию, активно участвуют в формировании микро-и макроархитектоники тканей, играют важную роль в процессах пре- и постнатальной дифференцировки, регенерации и старении клеток соединительной ткани [6]. Коллаген составляет более 30 % общей массы белков тела млекопитающих, причем из них 40% находятся в коже, 50% в тканях скелета, 10% в строме внутренних органов. Наиболее распространен в тканях человека коллаген I типа. В тканях подавляющая часть коллагена находится в составе коллагеновых волокон, они образуются из фибрилл, в процессе синтеза волокон принимают участие протеогликианы и гликопротеины, играющие роль интерфибрилярного цементирующего вещества [7]. Закономерное изменение рыхлой СТ в постнатальном онтогенезе, ее «созревание» характеризуются, вероятно, взаимосвязанными изменениями клеток и межклеточного вещества. Постепенное уплотнение межклеточного вещества, обусловленное нарастанием массы коллагеновых волокнистых структур, приводит к повышению механической прочности СТ, но в то же время из-за редукции пронизывающих межклеточное вещество тканевых щелей снижается его проницаемость для транспортируемых веществ, затрудняется выполнение трофической функции [8].

Исходя из данных о свойствах и строении молекулы коллагена, на сегодняшний день различают как минимум 19 генетически обособленных типов коллаген-

нов. Каждая ткань характеризуется достаточно строгим набором, строением и соотношением типов коллагена [9]. Результаты исследований подтверждают представление о специфической локализации IV типа коллагена в базальных мембранах кожи, сосудов, клубочков и канальцев почек, альвеол. До 90% коллагена гиалиновых хрящей составляют коллагены II типа; X тип выявляется в основном в местах перехода хряща в костную ткань. В капсуле суставов коллагены представлены главным образом коллагеном I типа, в синовиальной оболочке – I и III типов, в сосудах – IV, V, VI и VII типов. С наличием V типа коллагена на поверхности эндотелия сосудов связывают атромбогенные свойства сосудистой стенки, поскольку в отличие от других типов коллагенов он не вызывает агрегации тромбоцитов. Кожные структуры содержат в основном коллаген I и III типов. Интерстициальный коллаген в большинстве органов представлен коллагеном двух типов – I и III. Наиболее распространены коллагены I – IV типов, а коллагены V – XII типов – минорны. Количество коллагена I типа может достигать 90% от общего коллагена организма, а коллаген V типа составляет не более 10% в конкретной ткани, и он же по своей химической структуре занимает промежуточное положение между интерстициальными коллагенами и коллагенами базальной мембраны и ассоциирован с белками обеих групп. В ряде исследований утверждается, что разные типы коллагенов совместно существуют в тканях, образуя кофибриллы [10]. Синтез и распад коллагеновых белков многоэтапны и сложны. Синтезируются они клетками мезенхимального происхождения: фибробластами (коллагены I, III, VI типов), хондробластами (коллаген II типа), остеобластами и хондроцитами (коллагены типов VIII, IX, X), клетками гладкой мускулатуры (коллаген V типа), эпителиальными и эндотелиальными клетками (коллагены IV и VIII типов) и подчиняются общим законам синтеза гликопротеидов [11]. Один и тот же тип клетки в состоянии синтезировать одновременно несколько коллагенов или изменять их спектр под влиянием внешних воздействий [12]. Основным фактором в процессе деградации коллагена и его освобождения из тканей является действие коллагеназы. Продукты деградации коллагена и цитокины активируют синтез фибробластами коллагеназы, а α - и γ -интерфероны и кортикостероиды оказывают противоположное действие. Активаторами самой коллагеназы являются плазмин, калликреин, сериновые протеазы, а ингибиторами – α -2-макроглобулин и β -1-антиколлагеназа [13]. Тест, позволяющий судить об обмене коллагена, основан на определении гидроксипролина в биологических жидкостях, так как 12-14% аминокислотных остатков коллагена представлены гидроксипролином. Однако данная аминокислота содержится и в C-1-субкомпоненте комплемента (5% от общего состава аминокислот), в таком же количестве – в пропептидах проколлагена и в меньших количествах – в эластине и ацетилхолинэстеразе, что в известной степени может искажать получаемые результаты, тем более, что тест дает представление об обмене коллагенов в целом без учета их типоспецифической принадлежности [14].

Изучение структуры и процессинга коллагенов проводится при исследовании биологических жидкостей (моча, сыворотка), тканей (хрящ, кость, кожа) и культуры кожных фибробластов. В моче с помощью метода хроматографии и электрофореза проводится анализ экскретируемых коллагеновых пептидов, а определение зрелых сшивок коллагена (гидроксизилилпиридолин и лизилпиридолин) – с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. В сыворотке крови проводится определение N-терминального пропептида коллагена III типа (pN-III).

В отличие от многих наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, муковисцидоз, талассемии и др.), характеризующихся преимущественным накоплением

ем одной или нескольких мутаций в структуре заболевания, коллагеновые болезни, по-видимому, не включают распространенных мутаций. Чем больше расшифровывается различных мутаций в генах α -цепей коллагенов, тем очевиднее становится отсутствие «горячих точек» или влияния других факторов на частоту и спектр мутаций в коллагеновых генах. На сегодняшний день представляется вероятным, что число различных мутаций в этих генах не принципиально отличается от числа больных коллагеновыми болезнями. К настоящему времени описано более 20 различных типов коллагеновых болезней. Среди них особое место занимают синдром Марфана и синдром Элерса-Данлоса [17].

Распознавание наследственных заболеваний и врожденных дисплазий СТ сердца основывается на комплексе генетических исследований. Анализ фенотипа является первым этапом диагностики.

Наследственные заболевания соединительной ткани

Синдром Марфана

Синдром Марфана – это наиболее распространенное наследственное заболевание СТ, встречающееся в популяции с частотой 1:50000 - 1:100000. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Причиной СМ являются мутации в гене, ответственном за синтез белка соединительнотканых волокон фибриллина типа 1 с локализацией в хромосоме 15q21.1 [18].

Фенотипические признаки синдрома Марфана (V. Mc Kusik, 1994): рост – высокий, астеническая конституция; голова – долихоцефалия; глаза – вывих хрусталика, миопия, сферофакция, гетерохромия радужной оболочки, отслойка сетчатки; рот – высокое, "готическое" нёбо; зубы – дополнительные зубы; дыхательная система – пневмоторакс, легочные кисты, эмфизема; сердце – аортальная и митральная регургитация, аневризма и расслоение аорты, пролапс митрального клапана, дилатация восходящей аорты; спина – сколиоз, кифосколиоз, грудной лордоз, спинальные арахноидальные кисты и дивертикулы; грудь – вдавленная грудная клетка; кисть – арахнодактилия; суставы – разболтанность, врожденные контрактуры; кожа – стрии; живот – грыжа пупочная, бедренная.

Степень выраженности клинических симптомов варьирует, особенно при стертых формах заболевания. Высокий рост, непропорционально длинные конечности с длинными тонкими кистями, деформированная спереди грудная клетка, деформация позвоночного столба в виде сколиоза или грудного лордоза – наиболее характерные симптомы СМ. Разболтанность суставов может быть минимальной или выраженной. Часто определяется высокое или "готическое" нёбо. Глазные симптомы включают двусторонний подвывих хрусталика (в 15% случаев), который сочетается с иридодонезом, сферофакцией, высокой степенью миопии, отслойкой сетчатки, мегакорнеа, гетерохромией радужной оболочки, голубыми склерами [19].

Сердечно-сосудистые проявления отмечаются у 85 - 97% больных и определяют прогноз жизни при СМ. Характерная патология – пролапс митрального клапана, митральная регургитация, расширение и аневризма аорты, аортальная регургитация, которые приводят к развитию сердечной недостаточности. Мешотчатая аневризма локализуется в восходящем отделе аорты, распространяется на синусы Вальсальвы и разрывается чаще, чем расслаивающая. Недостаточность и пролапс митрального клапана нередко возникают из-за миксоматозной дегенерации створок, их разболтанности, возможного разрыва удлиненных хорд.

Для установления диагноза СМ необходимо ориентироваться на следующие критерии:

1) если у пробанда имеются родственники первой степени родства с СМ, и у него имеет место поражение не менее двух систем или органов и наличие хотя бы одного "большого" признака: *вывих хрусталика, расширение и (или) расслоения аорты, эктазия твердой мозговой оболочки;*

2) при отсутствии у пробанда родственников первой степени родства с СМ необходимо выявить наличие у него: а) поражения опорно-двигательной системы; б) вовлечения в патологический процесс не менее двух других систем органов; в) хотя бы одного из "больших" признаков.

Таким образом, соединительнотканые нарушения определяют фенотипические признаки СМ.

Синдром Элерса – Данло

Синдром Элерса – Данло (СЭД) – гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани, характеризующаяся гипермобильностью суставов, растяжимостью кожи и легкой ранимостью тканей [21]. Описания СЭД в отечественной литературе немногочисленны, истинная распространенность неизвестна, хотя детальное клиническое описание синдрома сделано в 1891 г. русским дерматологом А. Черногоубовым. По данным зарубежных авторов, СЭД встречается с частотой 1:50000, одинаково часто у мужчин и женщин, независимо от расы и этнической принадлежности.

Согласно классификации, принятой в 1997 г., выделяют 6 основных типов заболевания [21]:

- 1) классический тип;
- 2) гипермобильный тип;
- 3) сосудистый тип;
- 4) тип с кифосколиозом;
- 5) тип с артрохалазией;
- 6) тип с дерматоспараксисом.

Классический тип наследуется аутосомно-доминантно.

К основным диагностическим критериям этого типа относятся:

- гиперрастяжимая кожа;
- широкие атрофические рубцы (проявление тканевой ранимости);
- гипермобильность суставов.

Малые диагностические критерии:

- гладкая "вельветовая" кожа;
- моллюсковидные псевдоопухоли;
- подкожные узелки (сфероиды);
- осложнения гипермобильности суставов (растяжение связок, вывихи или подвывихи, плоскостопие);
- мышечная гипотония, задержка моторного развития;
- кровоподтеки при минимальных травмах;
- манифестация тканевой растяжимости и ранимости (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пролапс ануса в детстве, цервикальная недостаточность);
- хирургические осложнения (послеоперационные грыжи);
- наличие в семье других случаев заболевания.

При классическом типе СЭД определяется аномалия коллагена типа V (мутации генов цепей про $\alpha 1(V)$ или про $\alpha 2(V)$). Установлено сцепление с внутриинтронными маркерами генов COL5A1 или COL5A2.

Гипермобильный тип наследуется аутосомно-доминантно.

К основным диагностическим критериям относятся:

- поражение кожи (гиперрастяжимость и/или гладкая "вельветовая" кожа);

- генерализованная гипермобильность суставов.

Малые диагностические критерии:

- повторяющиеся вывихи суставов;
- хронические боли в суставах или конечностях;
- наличие в семье других случаев заболевания.

Симптомы гипермобильности суставов при данном типе СЭД часто выступают на первый план в клинической картине, изменения кожи могут быть менее демонстративными, чем при классическом типе. Избыточная подвижность отмечается как в крупных, так и в мелких суставах, часто сочетается с болями и в них, и в околосуставных тканях. Суставной синдром при гипермобильном типе СЭД способствует развитию раннего остеоартрита.

Классический и гипермобильный типы составляют 80% случаев СЭД. Тяжесть клинических проявлений варьирует от гиперрастяжимости связок до значительных смещений суставов [18].

При *сосудистом типе* СЭД выявляются структурно аномальный коллаген типа III или мутации гена COL3A1. Наследуется тип аутосомно-доминантно, в 50% случаев речь идет о новых мутациях [18].

Основные диагностические критерии:

- тонкая, прозрачная кожа;
- повышенная ранимость и разрывы артерий кишечника и матки;
- частое образование кровоподтеков;
- характерные черты лица.

Малые диагностические критерии:

- акрогерия;
- гипермобильность мелких суставов;
- разрывы мышц и сухожилий;
- стопа-качалка (эквинотическая деформация стоп);
- раннее появление варикоза вен;
- артерио-венозные, каротидно-кавернозные фистулы, аневризмы;
- пневмоторакс, пневмогемоторакс;
- рецессия десен;
- наличие в семье других случаев заболевания, внезапной смерти кровного родственника.

Представленные критерии высокоспецифичны для клинической диагностики сосудистого типа СЭД. Сосудистые манифестации характеризуются спонтанным разрывом аневризм, сосудов большого и среднего калибра. В этой группе пациентов отмечают высокую (59%) летальность в результате диагностических, лечебных манипуляций и самопроизвольных разрывов сосудов [18].

Кифосколиотический тип наследуется аутосомно-рецессивно. Определяется дефицит лизилгидроксилазы (фермента, участвующего в синтезе коллагена и мутациях гена PLOD) [20].

К основным диагностическим критериям этого типа относятся следующие признаки:

- генерализованная разболтанность суставов;
- выраженная мышечная гипотония при рождении;
- врожденный прогрессирующий сколиоз;
- ранимость склер и разрывы глазного яблока.

Малые диагностические критерии:

- ранимость тканей, образование атрофических рубцов;
- кровоподтеки при минимальных травмах;

- разрывы артерий;
- марфаноидный фенотип;
- микрокорнеа;
- выявляемая рентгенологически остеопения;
- семейный анамнез, т.е. наличие пораженных сибсов.

Для кифосколиотического типа характерно развитие деформации позвоночника с детского возраста в результате гиперсмещаемости и гипотонии мышц. Хрупкость тканей глаза проявляется при незначительных травмах в виде разрывов склеры, роговицы, отслойки сетчатки [20].

Тип с артрохалазией наследуется аутосомно-доминантно. Причиной его является дефицит про $\alpha 1(1)$ (тип А) или про $\alpha 2(1)$ (тип В) цепей проколлагена типа I, возможно частичное вырезание экзона 6 из кДНК генов COL1A1 или COL1A2 [21].

Основные диагностические критерии:

- тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с повторяющимися подвывихами;
- врожденный двусторонний вывих тазобедренных суставов.

Малые диагностические критерии:

- гиперрастяжимость кожи;
- ранимость тканей, атрофические рубцы;
- кровоподтеки при минимальных травмах;
- мышечная гипотония;
- кифосколиоз;
- "мягкая" остеопения, выявляемая рентгенологически.

Тип с дерматоспараксисом наследуется аутосомно-ре-цессивно. Выявлено повышенное содержание про $\alpha 1(1)$ или про $\alpha 2(1)$ цепей проколлагена типа I, снижение активности проколлаген I-N-концевой пептидазы [21].

Основные диагностические критерии:

- выраженная ранимость кожи;
- обвислая, "лишняя" кожа.

Малые диагностические критерии:

- мягкая, тестоватая структура кожи;
- кровоподтеки при минимальных травмах;
- преждевременные разрывы плодных мембран;
- крупные грыжи (пупочная, паховая).

Выделяют другие формы, к которым относятся четыре типа СЭД [21]:

X-цепленный, диагностическими критериями которого являются:

- выраженная растяжимость кожи;
- умеренная ранимость тканей, слабо выраженная склонность к образованию рубцов и кровоподтеков;
- наличие сфероидов и моллюсковидных опухолей;
- мягкая, тестоватая кожа;
- гипермобильность преимущественно мелких суставов (часты осложнения в виде выпота, растяжения связок, артрита);
- волосы рыжие;
- наличие в семьях пораженных мальчиков по материнской линии.

Тип с периодонтитом характеризуется следующими симптомами:

- ранимая местами кожа;
- кариес зубов;
- абсорбтивный периодонтит с ранней потерей зубов.

Выделяют *тип с недостаточностью фибронектина*, при котором определяются симптомы:

- гипермобильность мелких и средних суставов;
- рубцы по типу "рыбий рот";
- петехии, кровоподтеки;
- положительный симптом Горлина;
- пролапс митрального клапана.

Таким образом, *типы СЭД* не только отличаются по степени тяжести, но и имеют генетические различия, которые определяют морфофункциональные изменения СТ.

Соединительнотканые дисплазии сердца

Пролапс митрального клапана (ПМК) — это состояние, при котором одна или обе створки митрального клапана во время систолы прогибаются (пролабируют) в полость левого предсердия. Частота ПМК в различных популяциях составляет от 1,5 до 38%, у женщин наблюдается чаще, чем у мужчин. Описаны семьи с аутосомно-доминантной формой наследования. ПМК встречается и при других врожденных дисплазиях. Основная причина ПМК – нарушение метаболизма коллагена, прежде всего типа III. Обнаружена повышенная частота антигенов гистосовместимости системы HLA-Bw35 [22].

При гистологическом исследовании пролабирующих створок часто выявляется миксоматозная дегенерация — нарушение архитектоники коллагеновых фибрилл и их замещение гликозаминогликанами. В миксоматозно измененных створках определяются избыточное содержание коллагена типа III и изменения коллагена типа V [5].

Диагностика пролапса митрального клапана основывается на аускультативных признаках, к которым относятся средне- или позднесистолический клик и голо- или позднесистолический шум. Наиболее информативно эхокардиоскопическое исследование, которое позволяет выявить наличие, степень ПМК и другие изменения внутрисердечной структуры и гемодинамики, возникающие при данной патологии.

Гипермобильность суставов встречается при ПМК в 2 раза чаще, чем при отсутствии клапанной патологии. Повышенная подвижность суставов отмечается в 52% случаев [5]. Установлена связь ПМК и плоскостопия. Слабость связочного аппарата стопы приводит к возникновению плоскостопия.

Изменения кожи встречаются у одной трети лиц с ПМК. Отмечают стрии белого цвета, преимущественно в области спины, ягодиц, наружной поверхности бедер, не связанные с резкими колебаниями массы тела. Наблюдается повышенная растяжимость кожи.

Нарушения зрения определяют в виде миопии, астигматизма. Глубокий угол передней камеры глаза выявляется в 100% случаев. У 40% пациентов с ПМК наблюдается помутнение хрусталика [24].

Таким образом, современные данные о структуре и функции СТ объясняют системность клинических проявлений при ее врожденных дисплазиях. Генерализованный характер нарушений, обусловленный распространенностью многофункциональной СТ, свойствен не только отдельным нозологическим формам заболеваний, таким как СМ, СЭД, но и неполным аномалиям, к которым относится синдром ПМК. В зависимости от характера биохимического и генетического дефекта морфофункциональные признаки приобретают черты той или иной нозологической формы или аномалии [23].

Недифференцированные соединительнотканые дисплазии

Фенотипические особенности ДСТ

Определенные фенотипические или внешние признаки позволяют заподозрить синдром дисплазии соединительной ткани уже на стадии физического осмотра. Например, снижение прочности связочного аппарата приводит к гиперподвижности суставов, кожи – к ее гиперрастяжимости. Системное нарушение синтеза коллагена в костной, особенно в хрящевой, ткани приводит к различным патологическим нарушениям – воронкообразной или килевидной деформации грудной клетки, деформации позвоночника в виде сколиоза, кифоза. При клиническом обследовании родственников пациентов с подобными заболеваниями у них не обнаруживаются типичных признаков поражения соединительной ткани, тогда как данные родословных свидетельствуют о «накоплении» в семьях больных такой патологии, как остеохондроз, остеоартроз, гипермобильность суставов, варикозное расширение вен, геморрой, патология зрения, плоскостопие, склонность к кровоточивости и др.

Сегодня выделено множество фенотипических признаков ДСТ и микроаномалий, которые условно можно разделить на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние, то есть признаки ДСТ со стороны центральной нервной системы и внутренних органов [25].

В педиатрической практике наиболее часто для определения степени выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ) используют диагностические критерии Т. Милковской-Димитровой (3), хотя и они не являются общепринятыми и нуждаются в дальнейшей отработке, поскольку не отражают в полной мере признаки, свойственные наиболее типичным представителям группы наследственных заболеваний соединительной ткани – синдромам Марфана и Элерса-Данло. По мнению болгарских авторов, врожденная неполноценность соединительной ткани (в трактовке отечественных авторов – ДСТ) может быть диагностирована при наличии у ребенка сочетания главных и второстепенных признаков. Всего в классификации приводится 15 признаков, относящихся в основном к *главным* – гиперподвижность суставов, гиперэластичность кожи, деформация грудной клетки и позвоночника, патология зрения, высокое небо, плоскостопие и выраженная венозная сеть на коже. К *второстепенным признакам* относятся аномалии ушных раковин, аномалии зубов, грыжи и другие микроаномалии.

Легкая степень дисплазии диагностируется при наличии всего 2 главных признаков, *средняя* – при выявлении у больного 3-4 главных и двух второстепенных, *выраженная* – при наличии 5 и более главных признаков и 3-4 второстепенных.

Недостатком данной классификации, на наш взгляд, является ограниченное число второстепенных признаков, которые несомненно играют определенную роль в диагностике ДСТ. Поэтому в своем исследовании мы существенно дополнили количество признаков, не учтенных в данной классификации.

Нами проведено обследование 1200 детей (639 девочек и 561 мальчик). Среди них 640 детей с различными заболеваниями и 560 – условно здоровых. Для исследования фенотипа с целью выявления признаков ДСТ применяли составленную нами схему с использованием общепринятых критериев диагностики. Степень выраженности ДСТ определяли на основании диагностических критериев, предложенных Т. Милковской-Димитровой с соавт. [3].

Дети с первой степенью ДСТ (377 чел.) составили контрольную группу, так как практически у каждого ребенка можно обнаружить те или иные признаки ДСТ. Вторая степень ДСТ диагностирована у 580 детей, третья степень – у 243 детей.

Использованные математические модели строились на основе формально примененного регрессионного анализа, корреляционного и факторного анализа, метода Байеса в модификации Гублера [2].

На первом этапе мы проанализировали взаимосвязь некоторых фенотипических признаков у всех обследуемых детей и отдельно среди здоровых и больных детей, вне зависимости от степени ДСТ. Была составлена таблица, элементами которой являлись значения статистик χ -квадрат. Оказалось, что между некоторыми признаками существует довольно выраженная зависимость. Так, например, гипермобильность суставов коррелировала с гиперэластичностью кожи, гипертелоризм глаз – с эпикантом и широким переносьем и т.д. Следует подчеркнуть, что для признаков, наиболее ярко характеризующих ДСТ, или для так называемых главных признаков также была характерна высокая степень зависимости: выявлена связь гипермобильности суставов с гиперэластичностью кожи, выраженной венозной сетью кожи, деформацией грудной клетки, плоскостопием, слабостью мышц живота и поперечной исчерченностью стоп. Менее выраженная зависимость отмечалась с гипертелоризмом глаз и эпикантом, сандалевидной щелью стопы и морщинистостью кожи, т.е. с второстепенными признаками.

На втором этапе мы провели сравнительный анализ признаков с учетом степени выраженности ДСТ. Наши исследования показали, что статистически значимо коррелируют со степенью ДСТ лишь 39 из 65 изучаемых фенотипических признаков. Аналогичные данные были получены с использованием метода линейной регрессии и определения значений χ -квадрата. Сопоставляя результаты различных статистических методов исследования, мы пришли к выводу, что наиболее характерными признаками для ДСТ в убывающей последовательности являются следующие:

- выраженная гипермобильность суставов;
- гиперэластичность кожи;
- деформация позвоночника в виде сколиоза или кифоза;
- высокое нёбо;
- плоскостопие;
- выраженная венозная сеть на коже;
- патология зрения;
- деформация грудной клетки в виде килевидной, воронкообразной или небольшое вдавление на груди, плоская грудная клетка;
- склонность к легкому образованию "гематом";
- слабость мышц живота;
- искривление или асимметрия носовой перегородки;
- морщинистость, нежность или бархатистость кожи;
- полая стопа, hallux valgus, сандалевидная щель;
- эпикант;
- поперечная исчерченность стоп;
- "натоптыши" в области суставов;
- грыжи;
- клинодактилия мизинцев;
- гипертелоризм глаз;
- оттопыренные уши, присосшие мочки ушей;
- бледность кожных покровов;
- неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стопы;
- симптом "папиросной бумаги";
- телеангиэктазии на лице и на спине;
- пигментные пятна; стрии в области спины
- астеническое телосложение;
- седловидный нос, широкое переносье;
- неправильный рост зубов или сверхкомплектные зубы.

На основании проведенных исследований были предложены критерии диагностики степени тяжести и модификация классификации ДСТ Т. Милковской-Димитровой.

С использованием частоты встречаемости конкретного фенотипического признака у детей с выраженной ДСТ (3 степень) и частоты встречаемости этого же признака у детей, практически не имеющих признаков ДСТ (1 степень), был рассчитан прогностический коэффициент (ПК) по формуле: $ПК = 5 \ln(P1/P2)$, где P1 – частота встречаемости признака у детей с выраженной ДСТ, P2 – частота встречаемости у детей с 1-й степенью ДСТ, выраженная в процентах. Прогностические коэффициенты были рассчитаны для каждого признака. Чем больше абсолютная величина ПК, тем выше его значение для определения степени ДСТ. Сопоставляя полученные данные с результатами корреляционного анализа, мы исключили признаки, имеющие низкий ПК и слабую корреляционную связь с ДСТ из классификации.

Балльная оценка значимости отдельных фенотипических признаков в оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани

Таблица 1

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Эпикант	2	Плоская грудная клетка	2
Гипертелоризм глаз	1	Воронкообразная деформация грудины	6
Патология зрения	4	Легкое вдавление на груди	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 небо	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
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

Определение степени выраженности ДСТ у каждого конкретного ребенка проводится по сумме баллов. При первой степени тяжести ДСТ (вариант нормы) сумма баллов не должна превышать 12, при умеренной – 23. При выраженной степени тяжести она составляет 24 и более баллов. Кроме балльной оценки степени выраженности ДСТ, нами создана автоматизированная экспертная система «Дисплазия», в которой определение степени тяжести ДСТ основано на нескольких статистических методах. Полагаем, что эти разработки позволят участковым педиатрам, кардиоревматологам, а также врачу

любой специальности, даже не являющемся специалистом в области ДСТ, достаточно быстро и надежно определить степень выраженности дисплазии, что имеет важное практическое значение при проведении реабилитации этих пациентов.

Клинические формы соединительнотканной дисплазии

По мнению В. М. Яковлева, Г. И. Нечаевой, И. А. Викторовой [28], дисплазии соединительной ткани необходимо рассматривать с позиции системного подхода. Ими приводится попытка классификации ДСТ с точки зрения клинициста.

I. 1) системные наследственные заболевания – синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез, синдром «вялой кожи»;
2) болезни, связанные с дефектом деградации коллагена – дистрофический буллезный эпидермолиз;

Системные наследственные заболевания соединительной ткани с локомоторными и локомоторно-висцеральными проявлениями.

II. А. Локомоторные.

- Дефекты грудной клетки.
- Дефекты позвоночника.
- Патология мышечной системы (гипотонии, гипотрофии, диастаз прямых мышц живота, грыжи).
- Костно-хрящевые дисплазии (эпифизарные, фizarные, метафизарные, диафизарные, спондилоэпифизарные).

Б. Висцеральные.

- Со стороны сердца и сосудистой системы – пролапс митрального клапана, расширение корней аорты и легочной артерии, аневризмы сосудов сердца, сосудов среднего калибра, варикозное расширение вен.
- Со стороны органов дыхания – врожденная трахеобронхомегалия, врожденная трахеобронхомаляция, синдром Вильямса–Кемпбелла, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, гипоплазия легкого.
- Со стороны нервной системы – ВСД, нервная анорексия, гемикрания.
- Со стороны ЖКТ – дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, атрофический гастрит, дуоденит, энтерит, колит, гастроптоз, мегаколон, долихосигма.
- Со стороны почек – нефроптоз, дисплазия почек, аномалия сосудов почек.
- Со стороны глаз – миопия, астигматизм, отслойка сетчатки, вывих, подвывих хрусталика, врожденное косоглазие, нистагм, глубокий угол передней камеры глаза.
- Патология ЛОР-органов: отосклероз, искривление носовой перегородки.
- Кожа – тонкая, просвечивающаяся или легко ранимая, чрезмерно сухая или гиперэластическая, легкость образования кровоподтеков.

III. Недифференцированная патология соединительной ткани (слабовыраженная врожденная ДСТ).

Пример диагноза. Врожденная ДСТ: килевидная деформация грудной клетки, висцеро-костальный тип, II степени, привычный вывих правого голеностопного сустава, сложный миопический астигматизм, ювенильный остеохондроз L2 - L3, пупочная грыжа.

Т. Милковска-Димитрова и А. Каракашов рассматривают формы врожденной ДСТ 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.

Однако многие авторы отмечают полиорганный характер диспластических проявлений у детей с ДСТ. По данным С. М. Гавалова, сочетание поражения 7 систем (кожа, опорно-двигательная система, мышечная, мочевыделительная, дыхательная, сердечно-

сосудистая, пищеварительная) встречалось у 25% детей с бронхолегочной патологией, имеющих признаки ДСТ.

Кроме того, многие авторы отмечают особенности течения различных заболеваний у детей с выраженными признаками ДСТ. Поэтому остановимся кратко на некоторых клинических формах ДСТ и особенностях течения различных заболеваний на их фоне.

Синдром гипермобильности суставов

Гипермобильность суставов, или повышенная подвижность, выделена в качестве самостоятельной нозологической формы в отечественной "Рабочей классификации и номенклатуре ревматических болезней" 1988 года. Эта форма фигурирует там в рубрике XIII "Артропатии при неревматических заболеваниях", пункт 3 "Врожденные дефекты метаболизма соединительной ткани" вместе с синдромами Марфана и Элерса–Данло.

Гипермобильность суставов определяется как превышение объема движений в одном или нескольких суставах по сравнению со среднестатистической нормой. И хотя это состояние описано А. Черногоубовым более 100 лет назад, вопрос о том, что принимать за среднестатистическую норму объема движений и что относить к гипермобильности, окончательно не разрешен. Это особенно трудно определить у детей, поскольку им свойственна физиологическая гипермобильность ввиду незрелости соединительной ткани.

Для объективной оценки состояния подвижности суставов различными исследователями предложены диагностические критерии. Наиболее известные из них – критерии С.Сартер и J.Уилкинсон (1969), в модификации Р.Бейгтон (1973).

Критерии гипермобильности суставов:

Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны.

Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.

Переразгибание локтевого сустава свыше 10°.

Переразгибание коленного сустава свыше 10°.

Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достают до пола.

Для установления гипермобильности необходимо наличие трех из этих симптомов. Применяется также оценка в баллах: 1 балл означает переразгибание на одной стороне одного сустава. Максимальная величина показателя, учитывая двустороннюю локализацию, – 9 баллов (по 2 балла за первые 4 пункта и 1 балл – за 5-й пункт). Показатель до 2 баллов расценивается как вариант нормы, от 3 до 4 баллов – легкая гипермобильность суставов, 5-9 баллов – выраженная гипермобильность.

Эпидемиологическими исследованиями с применением клинических тестов установлена распространенная гипермобильность у 10% представителей европейской популяции, у 15 - 25% – африканской и азиатской. По данным М. Ондрашика [29], обследовавшего словацкую популяцию в возрасте 18-25 лет (1300 чел.), легкая степень гипермобильности (3-4 балла) имела место у 14,7%, выраженная (5-9 баллов) – у 12,5%, генерализованная (во всех суставах) – у 0, 7%. То есть повышенная подвижность суставов установлена почти у 30% обследованных молодых людей, соотношение лиц мужского и женского пола было одинаковым. В других исследованиях преобладали женщины в различном соотношении с мужчинами – 6:1 и даже 8:1.

Среди обследованных детей повышенная подвижность выявлена в различных исследованиях у 6,7% [30] – 39,6% [31]. Установлены следующие общие закономерности: у детей первых недель жизни суставную гипермобильность выявить невозможно в связи с гипертонусом мышц. В возрасте от 2 до 7 лет, по данным результатов исследования, проведенного в Ивановской медицинской академии Е. В. Буланкиной, В. В.Чемодановым, она определяется у 22,8% детей, соотношение мальчиков и девочек в этом возрасте составило 1,5:1. С возрастом гипермобильность суставов уменьшается.

Исследования, проведенные А.Г.Беленьким и Н.С.Шорниковой (100 учеников 16-17 лет), показали, что у 48 % подростков счет по шкале Бейтона составил менее 4 баллов. От 4 до 6 баллов – у 36%, более 6 баллов – у 16%, причем в этой группе девочки встречались почти в 3 раза чаще, чем мальчики [41].

Суставная гипермобильность может быть одним из клинических признаков наследственно обусловленных заболеваний соединительной ткани, таких как СМ и СЭД.

Вторичная гиперподвижность суставов может развиваться при любом воспалительном процессе с суставной локализацией вследствие ослабления капсулы и связок. Она также диагностируется при некоторых неврологических, эндокринных и др. заболеваниях.

Таким образом, суставная гиперподвижность, с одной стороны, может быть явлением физиологическим в определенном возрасте или на грани с физиологическим, если не носит генерализованного характера. С другой стороны, она представляет патологическое явление, ведущее к нарушению деятельности опорно-двигательного аппарата и получившее наименование "гипермобильный синдром" или синдром гипермобильности суставов (СГМС).

Основным проявлением гипермобильного синдрома являются артралгии. По данным Т. Милковской-Димитровой [26], полиартралгии при СГМС отмечаются у 33% детей. У взрослого населения, по данным М. Ондрашика [29], эта цифра составляет 28%. Провоцирующим фактором или фоном возникновения артралгий могут быть общее соматическое заболевание, метеорологические условия, физическая перегрузка, изменения в гормональном статусе, к которым можно отнести менструацию, и др.

У детей с признаками ДСТ боль непостоянна, обычно появляется при физической усталости, в послеобеденные часы, реже – ночью или утром. Боль не имеет сковывающего характера и, несмотря на выраженную интенсивность или даже опухание сустава, объем движений в них полностью сохранен. Часто предпосылкой к появлению болей и опуханию суставов может быть перерастяжение в этих суставах, например, при выполнении упражнений "лотос", "мост", "шпагат" и др. В педиатрической практике недостаточное внимание уделяется жалобам детей на непостоянные боли в тазобедренных суставах, в крестце, по ходу позвоночника. В основе так называемых немотивированных жалоб у детей обычно стоит ДСТ. При обследовании этих детей может быть выявлена асимметрия длины ног, которая приводит к статическим нарушениям и как следствие – к локальной дисплазии тазобедренного сустава и почти обязательно сопровождается выраженным в различной степени сколиозом [26]. По данным R. M. Lewkonja, B. M Ansell [32], чаще на боли в суставах жалуются девочки, в основном жалобы у них появляются в возрасте 11 лет, у мальчиков – 7,7 года. У детей гипермобильность суставов нередко сочетается с плоскостопием, поэтому, в-первую очередь, нужно начинать лечение именно с коррекции плоскостопия, которое заключается в постоянном ношении супинаторов. Очень часто болевой синдром провоцируется длительным хождением в новой неудобной обуви. Поэтому обувь нужно приобретать только мягкую, кожаную с супинаторами и с высоким "задником". При асимметрии длины ног необходимо заказать ортопедическую стельку для коррекции этой разницы.

По мнению P. Beighton [33], артралгии у взрослых людей с гипермобильным синдромом чаще связаны с физической нагрузкой и травмой. В связи с тем, что у пациентов обычно отсутствуют какие-либо видимые симптомы ревматологического или ортопедического заболевания, их жалобы расцениваются как психогенные. P. Beighton описывает различные поражения мягких тканей, которые чаще наблюдаются у лиц с СГМС, например, поражение мест прикрепления сухожилий, вызванное чрезмерной нагрузкой, – латеральный и медиальный эпикондилит, бицепитальный тендинит плеча и др.

Кроме того, у взрослых с СГМС чаще встречаются вывихи и подвывихи суставов – чаще пальцев рук, локтей, плечей, надколенника. Дислокации часто рецидивируют, но вправление обычно бывает легким и часто спонтанным, особенно пальцев рук и плечей.

Часто больных с СГМС беспокоит нестабильность суставов, особенно лодыжек и коленей, поэтому такая физическая активность, как бег или хождение на высоких каблуках, может быть просто для них невозможна. По мнению Р. Beighton, способность "хрустеть" пальцами является одним из проявлений гипермобильности суставов, а щелчки в височно-нижнечелюстном суставе могут быть связаны с переднемедиальным смещением диска.

При выявлении у больного с артритом или артралгиями синдрома гипермобильности суставов возникает необходимость назначения дополнительных лечебных мер. При слабой степени гипермобильности суставов (на грани с физиологической) лечение не проводится. Этим детям проводится комплекс мероприятий с целью предупреждения плоскостопия, нарушений осанки и пр.

При умеренной и особенно выраженной гипермобильности суставов помимо профилактических мер проводят мероприятия по устранению уже возникших функциональных и анатомических изменений. Обычно это лечение ортопедического плана, назначаемое для каждого ребенка индивидуально в зависимости от выявленной патологии. У этих детей показано ограничение физической нагрузки, особенно на суставы ног: ношения тяжестей, занятия тяжелым физическим трудом, нагрузочными и травмирующими видами спорта, участия в соревнованиях, связанных с перегрузкой суставов, и т.д. Возможность занятия тем или иным видом спорта и физкультурой в школе определяется индивидуально врачом в зависимости от состояния суставов, сердца и других органов. Наиболее показанными для этой категории больных являются такие виды спорта как плавание, лыжи, велосипед, настольный теннис, танцы. При появлении тех или иных жалоб на фоне занятий спортом они временно прекращаются. При необходимости в этой ситуации (сильные боли, признаки воспаления и др.) показаны кратковременная иммобилизация и назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в возрастной дозе (ибупрофен, ортофен, вольтарен и др.). Для устранения болевого синдрома используется физиотерапия: фонофорез с гидрокортизоном, импульсная коротковолновая диатермия, амплипульс на соответствующие суставы или паравертебрально. Используют также лечебную физкультуру, гидрокинезотерапию, массаж. С целью предупреждения посттравматического синовита детям необходимо запрещать ползать и играть на полу на коленях.

Для воздействия на метаболизм соединительной ткани рекомендуется прием витамина С, витаминов А, Е, препаратов кальция, микроэлементов, хондропротекторов; проводят мероприятия, способствующие укреплению мышечно-связочного аппарата, а также проводят коррекцию осанки, плоскостопия [35].

При артритах с экссудатом у детей с гипермобильностью суставов требуются иммобилизация (эластическим бинтом или наколенниками) для предупреждения растяжения суставной сумки, повторные внутрисуставные пункции.

В зависимости от клинических проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата и/или других систем дети находятся под наблюдением ревматолога, ортопеда, окулиста, стоматолога и других специалистов.

С возрастом некоторые симптомы исчезают или сглаживаются, другие, наоборот, нарастают или появляются новые. Прогноз различен, он хуже у детей с генерализованной гипермобильностью суставов и зависит от развивающихся на этом фоне заболеваний и их течения.

Клинические особенности течения артритов у детей с ДСТ.

В клинике артрологии НИИ педиатрии РАМН было проведено комплексное клинкоморфологическое и рентгенологическое исследование суставного синдрома у детей, больных различными нозологическими формами артритов и имеющих внешние признаки ДСТ. Всего обследовано 204 ребенка, из них 86 детей были осмотрены в катамнезе, средняя продолжительность которого составила 7,3 года. Нозологические формы артритов

тов устанавливались с учетом существующих критериев диагностики. Среди обследованных больных у 72 детей диагностирован ревматоидный артрит, у 60 – реактивный артрит, у 27 - ювенильный хронический артрит, у 12 – псориатическая артропатия, у 11- болезнь Бехтерева, у 6 – синдром Рейтера, у 10 – артралгии, у 6 – киста Бейкера. Обследование больных проводилось по стандартной схеме артрологических больных. У 50 детей с диагностической целью проведена артроскопия с прицельной биопсией и гистологическим исследованием синовиальной оболочки, у 20 детей исследован кожный биоптат. Для определения степени тяжести ДСТ использованы критерии диагностики, предложенные Т.Милковской-Димитровой и соавт. [26].

У большинства обследованных больных артритами обнаружены признаки ДСТ. Причем наиболее ярко они проявлялись у больных хроническим ювенильным артритом (нозологическая форма не уточнена), при болезни Бехтерева, псориатической артропатии и некоторых формах реактивных артритов. У больных ревматоидным артритом признаки ДСТ встречались значительно реже.

Анализ клинической картины артритов был проведен в сопоставлении со степенью ДСТ. Сравнительная оценка симптомов давалась при 2 и 3 степенях относительно 1 степени ДСТ, которая условно была отнесена к норме. Это было сделано вынужденно, так как при первой степени ДСТ по классификации Т. Милковской-Димитровой и соавт. достаточно наличия всего лишь 2-х больших признаков, а это практически является вариантом нормы в целом для популяции. Проведенный анализ позволил выявить характерные клинические особенности суставного синдрома, связанные с неполноценностью соединительнотканых структур. Они определялись при всех нозологических формах, в основном у детей с выраженной и умеренной степенью ДСТ и практически отсутствовали при ее слабой степени.

К особенностям суставного синдрома, обусловленного слабостью опорно-двигательного аппарата, относятся: перерастяжение капсулы суставов экссудатом, более частое поражение наиболее нагружаемых суставов нижних конечностей, рецидивирование выпота в суставной капсуле, менее выраженные функциональные нарушения, образование бурситов [34].

Общими морфологическими особенностями синовитов при различных нозологических формах артритов у детей с выраженными признаками ДСТ являлись: преобладание экссудативной воспалительной реакции, высокий процент содержания макрофагов и тучных клеток и более низкий – плазмочитов, более быстрое развитие грануляционной ткани с исходом в фиброз и склероз.

Особенностью течения ревматоидного артрита у детей с выраженной степенью ДСТ являлось наличие ограниченных бурситов и менее выраженные функциональные нарушения. Можно предположить, что повышенная растяжимость связочного аппарата у детей с ревматоидным артритом препятствовала развитию сгибательных контрактур. Кроме того, наблюдение детей с суставной формой ревматоидного артрита в катамнезе показало, что быстро прогрессирующее течение зафиксировано лишь в 6 % случаев у детей с 3 степенью ДСТ в сравнении с 33% у детей со 2-ой и с 45% - у детей с 1 степенью ДСТ. При суставно-висцеральной форме ревматоидного артрита тяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение отмечено у всех детей с 1 степенью ДСТ и у 25% детей со 2-ой степенью. У детей с 3 степенью ДСТ течение суставно-висцеральной формы ревматоидного артрита было более благоприятным: у 1 ребенка с аллергосептическим вариантом течения удалось достигнуть полной клинико-лабораторной ремиссии, а у 4-х детей – сохранялся умеренно выраженный суставной синдром без выраженной гуморальной активности. Причем только в этой группе детей отмена гормональной терапии проходила без выраженного обострения суставного процесса. Таким образом, можно заключить, что тяжесть течения ревматоидного артрита определяется формой и активностью суставного процесса и в меньшей степени, чем при других артритах, зависит от ДСТ.

Наибольший интерес в плане особенностей течения артритов у детей в зависимости от степени тяжести ДСТ представляют больные с ювенильным хроническим артритом (ЮХА), т.е. артриты без четкой нозологической принадлежности. Под наблюдением находилось 27 детей с ЮХА. Среди больных преобладали мальчики – 74%. Распределение по степени ДСТ было следующим: 1 ребенок с первой степенью тяжести ДСТ; 9 – со второй и 17 детей с выраженной. Средний возраст к началу болезни – 5,5 лет, средняя продолжительность артрита – 3,3 года. Рассматривая средний возраст к началу болезни в зависимости от степени ДСТ, можно отметить, что в группе детей, имеющих 3 степень тяжести, заболевание началось в более старшем возрасте. В клинической картине преобладало поражение 2-3 суставов, поражение одного сустава отмечено у 4-х больных, множественное – у 5 детей, причем только у детей с выраженной степенью ДСТ. Возможно, поэтому, несмотря на массивность суставного синдрома, выраженных функциональных нарушений в отдаленном анамнезе у этих больных не было. Приводим клинический пример:

Больной К., 12 лет поступил в педиатрическое отделение с диагнозом: Ревматоидный артрит (вероятный), суставная форма, подострое течение, активность 2 степени, ФН – 0. Сопутствующий диагноз: недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Подколенная киста справа.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей. Роды в срок. До года отмечался экссудативный диатез, рахит. До 4-х лет – частые простудные заболевания, в 1,5 года перенес скарлатину, в 2,5 – ветрянку оспу. Аллергологический анамнез – реакция на пенициллин, шоколад, цитрусовые. Наследственность – у матери выраженная гипермобильность суставов.

Настоящее заболевание началось в возрасте 5 лет, когда родители случайно заметили припухлость в левой подколенной области. Наблюдался хирургом с диагнозом: гигрома. Лечение не проводилось. Через 2 месяца припухлость самостоятельно исчезла. С 7 лет стал заниматься фигурным катанием, и родители вновь заметили кисту в правой подколенной области, которая также самостоятельно исчезла через 1,5 месяца. В возрасте 7,5 лет лечился в хирургическом отделении по поводу артрита левого коленного сустава, где накладывалась гипсовая лонгета. Отмечался положительный эффект. Однако через 6 месяцев вновь появилась припухлость и болезненность коленных суставов, в связи с чем, был госпитализирован в клинику, где был выставлен диагноз: Ревматоидный артрит, суставная форма, подострое течение. Получал аспирин, далагил, внутрисуставно вводился циклофосфан с гидрокортизоном. Выписан с улучшением. Через полгода возникло новое обострение заболевания, в связи с чем, повторно лечился в клинике института, затем 2 раза находился на санаторно-курортном лечении. В процесс постепенно включились голеностопные, лучезапястные суставы.

При поступлении в клинику общее состояние мальчика было удовлетворительным. Кожа чистая, сухая, обычной окраски. Отмечены признаки ДСТ – повышенная растяжимость и морщинистость кожи, кифоз грудного отдела позвоночника, двустороннее продольное плоскостопие, выраженная гипермобильность, подвывихи суставов, высокое небо, hallux valgus, множество рубчиков по типу «папиросной бумаги» на ногах, расширенная венозная сеть на груди, неправильный рост зубов. Пальпировались периферические лимфоузлы: подчелюстные, паховые, подмышечные (2 степени). Тоны сердца слегка приглушены, мягкий систолический шум на верхушке и физиологический акцент 2 тона на легочной артерии. АД-110/60 мм рт. ст. В легких везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Походка не изменена. Отмечается припухлость тыльной поверхности лучезапястных суставов с мелкими бурситами. Оба коленных сустава увеличены за счет экссудативного компонента, в правой подколенной области – киста, функция суставов не нарушена; оба голеностопных сустава деформированы за счет экссудативно-пролиферативного компонента воспаления с множественными мелкими бурситами. Нарушена ротация в

правом тазобедренном суставе. В анализе крови – гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$, СОЭ-4 мм. Иммуноглобулины крови в пределах возрастной нормы.

При пункции левого коленного сустава получено 25 мл светло-желтой прозрачной жидкости, сниженной вязкости. Цитоз 3335 в 1 мкл, нейтрофилы – 14%, мононуклеары – 86%, РФ – отрицательный.

Осмотр окулиста – патологии не выявлено. Рентгенография коленных суставов с контрастированием кисты: костных изменений не выявлено. В подколенной области справа имеется полость овальной формы – 4х6 см, равномерно заполненная контрастным веществом. Рентгенография кистей и лучезапястных суставов: костных изменений не выявлено. Сроки окостенения по возрасту. Периартикулярные мягкие ткани уплотнены. С диагностической целью проведена артроскопия левого коленного сустава и биопсия синовиальной оболочки. Результаты гистологического заключения: хронический синовит с высокой степенью активности местного воспалительного процесса. Изменения не совсем укладываются в картину ревматоидного артрита, возможен реактивный синовит.

Лечение: ортофен по 75 мг в сутки, внутрисуставно – гидрокортизон, ЛФК, массаж. При осмотре мальчика в анамнезе через 11 лет от начала заболевания данных за ревматоидный артрит не выявлено. Висцеральная патология отсутствовала. Периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны суставов: умеренная гипотрофия мышц бедра, грубый хруст при сгибании в коленных суставах. Внешне коленные суставы не изменены, функция не нарушена, справа – подколенная киста; в области лучезапястных суставов – мелкие бурситы. В течение последних 3-х лет мальчик не принимал никаких лекарственных средств. Периодически появлялась припухлость коленных суставов, которая самостоятельно проходила. Ежегодно лечился в санатории.

Таким образом, на основании клинических, лабораторных, рентгенологических и гистологических данных, а также с учетом отдаленного анамнеза в настоящее время диагностирован: Ювенильный хронический артрит, неполная клинико-лабораторная ремиссия, ФН-0. Сопутствующий диагноз: Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Правосторонняя киста Бейкера.

Постановка диагноза у этого больного представляла определенные трудности по той причине, что болезнь носила явно прогрессирующий характер с вовлечением все новых суставов, включая и суставы рук. Это могло указывать на возможность ревматоидного артрита. Но были и некоторые особенности в клинической картине болезни, не позволяющие окончательно утвердить этот диагноз. К ним можно отнести начало болезни с формированием подколенной кисты, что не совсем характерно для ревматоидного артрита, ее рецидивирование после физических нагрузок, вовлечение в процесс одного тазобедренного сустава, что тоже не характерно для данного заболевания. И, наконец, отсутствие типичной для многолетнего течения ревматоидного артрита рентгенографической картины суставов и слабые изменения как в иммунограмме, так и в составе синовиальной жидкости.

Все это заставило усомниться в диагнозе ревматоидного артрита и произвести артроскопию и биопсию синовиальной оболочки, которые не подтвердили этот диагноз. Катамнестическое обследование через 11 лет от начала заболевания позволило остановиться на диагнозе ювенильный хронический артрит на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Подтверждают этот клинический пример данные длительного анамнеза и других больных из группы больных *ювенильным хроническим артритом* (ЮХА). Несмотря на то, что у детей с 3 степенью ДСТ чаще встречалось множественное поражение суставов, у 88% больных при осмотре в анамнезе не выявлено выраженных функциональных нарушений, в группе детей с 2-ой степенью ДСТ эта цифра была меньшей и равнялась 66 %.

Проанализировав течение ЮХА у детей с выраженной степенью ДСТ можно отметить следующее: среди фенотипических признаков, характерных для ДСТ, на первом месте находились гиперэластичность кожи и гипермобильность суставов, также отмечалась склонность к легкому образованию гематом при небольшой травме и формирование рубчиков по типу "папиросной бумаги". В этой группе преобладали мальчики, средний возраст начала артрита - 6,5 лет.

В клинической картине также были свои особенности. Как правило, отсутствовала температурная реакция; нередко отмечалась связь начала заболевания с травмой. Артрит часто начинался с коленных суставов, особенно левого, однако в дальнейшем преимущественно поражались суставы нижних конечностей. Патология суставов характеризовалась симметричностью поражения; преобладанием экссудативного компонента воспаления; слабо выраженными функциональными нарушениями; наличием бурситов; отсутствием в большинстве случаев реакции со стороны ретикуло-эндотелиальной системы; частым рецидивированием суставного синдрома; наличием на рентгенограммах костей признаков остеопороза; нормальным показателем СОЭ; снижением в крови иммуноглобулина А, при уровне иммуноглобулина G и M на нижней границе нормы и сравнительно невысоким цитозом синовиальной жидкости. Кроме того, эти дети имели благоприятный отдаленный катамнез в отношении стабилизации процесса и функции суставов. Врожденная слабость опорно-двигательного аппарата во многом определяла клинико-лабораторную симптоматику у этих больных. По-видимому, у этих больных не исключена возможность микротравматических нарушений рецидивирующего характера. Развивающееся в результате микротравматизации асептическое воспаление носит преходящий характер, имеет малую продолжительность и не оставляет последствий даже при неоднократных рецидивах.

По мнению И.М.Воронцова [43] при определенной степени механической перегрузки на фоне сниженной резистентности хряща и других соединительнотканых структур могут возникать участки микронекрозов и воспалительная реакция вокруг них с выпотом в сустав, т.е. артрит с экссудативным синовитом или бурситом. Это, по существу, нагрузочная артропатия (overuse-синдром) на фоне врожденной или приобретенной дисплазии-дистрофии костно-хрящевого аппарата. Хронизация и прогрессирование этой формы идут по пути *остеоартритов* или *деформирующих артрозов*. Для этой формы артритов характерны следующие признаки:

1. Семейный анамнез ранних или тяжелых форм деформирующего остеоартроза или остеохондроза.
2. Наличие в анамнезе врожденного вывиха бедра, повторных растяжений, подвывихов и вывихов суставов, разрыва связок, болей в суставах или костях.
3. Связь болевого синдрома или выпота с физической нагрузкой, особенно бегом, прыжками или переноской тяжестей (для крупных суставов нижних конечностей), с повышенной нагрузкой на суставы верхних конечностей в ходе каких-либо видов деятельности (игра в волейбол, игра на музыкальных инструментах и т.д.).
4. Наличие неблагоприятного фонового состояния - системный остеопороз, недостаточность питания в сочетании с интенсивным вытягиванием, гипермобильность суставов или другие признаки ДСТ.
5. Поражение одного или двух суставов по оси.
6. Ограниченность выпота и его неравномерность.
7. Наличие локальной болезненности сустава при пальпации.
8. Относительно невысокая параклиническая активность и ее быстрое убывание по мере стихания болевых ощущений и восстановления движений.

Ошибочное включение этих артритов в группу хронических приводит к необоснованно агрессивному лечению, существенно ухудшающему прогноз заболевания.

Особенности течения заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с ДСТ

Авторы, занимающиеся наследственными заболеваниями СТ [19], отмечали значительное число пациентов с эзофагитами, гастритами, дуоденитами, холециститами, изменениями поджелудочной железы и печени. Кроме того, у них имели место значительная распространенность аномалий желчного пузыря, признаки хронического панкреатита, многочисленные рефлюксы.

Клинические особенности течения гастродуоденитов у детей с ДСТ продемонстрированы в работе Гасан Абу Джабала [36]. В данной работе на большом контингенте больных (235 чел.) в динамике с применением семейных методов исследования определены частота и клинические проявления ДСТ у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обследованы дети с синдромальными ДСТ и 52 ребенка с недифференцированными ДСТ. Контрольную группу составили дети, не имеющие признаков ДСТ, с заболеваниями ЖКТ. Представлено описание многих органов и систем, характеристики которых сказываются на функционировании ЖКТ, в том числе продемонстрирована высокая частота поражения центральной нервной системы.

При общем анализе состояния пищеварительной системы у детей с ДСТ регистрировались жалобы на боли в животе без достаточно четкой локализации. Было обнаружено, что им свойственны жалобы, свидетельствующие о длительном торпидном течении гастродуоденитов (ГД) в виде превалирования тупых неинтенсивных болей, частой тошноты, дискинезии кишечника по типу чередования запоров и поносов, сравнительно значительный удельный вес психогенных факторов в развитии обострения гастродуоденальных процессов. У всех больных отмечались пузырьные симптомы, чаще симптом Ортнера (80%). В контрольной группе синдром Ортнера зафиксирован у 58% детей. Регистрировались также симптомы Кера, Мерфи, хотя и с меньшим постоянством. У значительной части детей (34%) выявлены клинические признаки вовлечения в процесс поджелудочной железы, что проявлялось плохим перевариванием пищи (метеоризм, наличие вкраплений жира в копрограмме, присутствие перевариваемой клетчатки, йодофильная флора), болезненностью в зонах Яновера, Шоффара, точке Кача, Мейо-Робсона. В контрольной группе эти изменения были всего у 7% ($p < 0,05$). При пальпации у 58% детей было умеренное увеличение размеров печени. В контрольной группе эти изменения встречались почти в 2 раза реже – всего у 17 детей (32%).

Значительные нарушения были выявлены и при эндоскопическом исследовании. По данным ФГС, у 85% детей диагностирован хронический ГД в фазе обострения, а у половины детей (52%) наблюдались рефлюксы, причем множественные. У 7% детей этой группы, как отражение тяжести ГД, обнаружены эрозии, что не отмечено в контрольной группе. В контрольной группе рефлюксы обнаружены у 40%, преимущественно это были парадоксальные движения через один сфинктер. Регистрировались такие признаки воспаления, как пастозность слизистой (в период обострения – у всех пациентов), утолщение складок, неравномерность окраски, мелкие белесоватые высыпания типа "манной крупы".

Характерными были также высокая частота изменений эхографических показателей. Так, перегибы, перетяжки, дубликатуры желчного пузыря у детей с ДСТ встречались чаще, чем в контрольной группе. Также сравнительно нередко диагностировались холелитиаз, кисты и аномалии печени, селезенки, в то же время были зафиксированы утолщение стенок желчного пузыря с застоем содержимого, изменения поджелудочной железы с более частой, чем в контрольной группе (где преобладали изменения хвоста железы), реакцией тела и головки.

В биоптатах слизистой двенадцатиперстной кишки были обнаружены явные признаки деструкции СТ в виде накопления гликозаминогликанов (ГАГ), измене-

ния формы эластиновых волокон, скудная эозинофильная инфильтрация, гиалиноз сосудов. Как отражение деструкции СТ появлялись антитела к коллагену, эластину, к тканям тонкого и толстого кишечника и печени. Изменения коррелировали с тяжестью дисбактериоза. У детей с ДСТ было отмечено повышение калликреина и прекаликреина, снижение активности ингибиторов воспаления (а-2-макроглобулин, а-1-протеиназный ингибитор).

В лечении детей с признаками ДСТ рекомендуется использовать диету с акцентом на увеличение квоты белка, пищевых волокон, неэстерифицированных жирных кислот класса «омега», адекватный режим, лечебную физкультуру и психотерапию. С целью коррекции выявленных метаболических нарушений можно назначать препараты мукополисахаридной природы – хондроитин сульфат, стимуляторы синтеза коллагена – стекловидное тело, карнитина хлорид, витаминотрофоэлементные комплексы, корректоры биоэнергетических процессов в организме – рибоксин, фосфаден, с антацидной целью – маалокс, из прокинетиков – координакс, проводить коррекцию дисбактериоза.

Особенности неврологического статуса детей с ДСТ

В результате работы, проведенной в клинике детских болезней медицинской академии им. Сеченова [36], выявлены особенности неврологического статуса детей с ДСТ.

Неврологическое обследование 39 пациентов (из них 17 больных с СМ семейной формы, 2 – с СЭД и 20 – с недифференцированным типом синдрома гипермобильности) показало, что во всех наблюдениях имела место микросимптоматика диффузного органического поражения ЦНС. При более тщательном изучении эти изменения можно было уточнить как ряд неврологических синдромов.

Независимо от соматического варианта психопатологические расстройства в подавляющем большинстве наблюдений сводились к астеническому варианту психоорганического синдрома. Особенностью этих больных была легкость возникновения невротических наслоений в виде различных страхов – боязнь темноты, лунного света, акта дефекации.

У 39 пациентов с ДСТ исследовалась электроэнцефалография (ЭЭГ). Примерно в половине наблюдений ЭЭГ укладывалась в параметры возрастной нормы, в другой части наблюдений речь шла об общемозговых изменениях ЭЭГ регуляторного характера с повышением чувствительности мозга к гипоксии, не исключалась возможность развития в дальнейшем состояний с повышенной судорожной готовностью мозга. О ларвированном эпилептиформном варианте психоорганического синдрома речь шла у 4 больных. При ЭЭГ в этой группе имели место очаги эпилептической активности или диффузные, но достаточно четкие эпилептические изменения, выявляемые провокацией. Личностные особенности обследованных характеризовались инфантилизмом и акцентуацией преимущественно по тревожно-мнительному типу. Несколько реже отмечались истерическая, эпилептоидная акцентуация, препсихические состояния. В контрольной группе (обследовано 25 детей) не обнаружено выраженных невротических реакций, эпилептоидной или шизоидной акцентуации. Преобладали астенические изменения с благоприятной динамикой. На ЭЭГ у 5 детей регистрировались неспецифические изменения, в остальных случаях кривая биопотенциалов не отклонялась от нормы.

Клинические особенности течения бронхолегочных заболеваний у детей с признаками ДСТ

Наиболее всесторонне эта проблема освещена в работе С. М. Гавалова и В. В. Зеленской [37]. Ими было обследовано 385 детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями легких. Распределение по структуре диагнозов было следующим: атопическая бронхиальная астма (58,9%), рецидивирующий об-

структивный бронхит (17,1%), хронический деформирующий бронхит (14,9%) и другие заболевания легких. Контрольную группу составили больные с атопической бронхиальной астмой, хроническим деформирующим бронхитом без признаков ДСТ.

Бронхиальная астма у детей с признаками ДСТ имела свои особенности течения: провоцирующим фактором чаще являлась физическая или эмоциональная нагрузка; клиническая картина обострения, как правило, проявлялась кашлем, длительной одышкой, иногда спонтанным пневмотораксом; при лечении таких детей требовалось более длительное применение бронхолитической и кортикостероидной терапии. В анамнезе у этих детей отмечались частые ОРВИ, а наследственность по аллергическим заболеваниям была отягощена лишь у 27% детей, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 85%. По показаниям ряду больных проводилось комплексное бронхологическое обследование. При этом выявлено, что у детей с признаками ДСТ в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, встречались аномалии ветвления бронхов. Известно, что аномалиями ветвления бронхов обусловлено изменение аэродинамических характеристик воздушного потока, которое может имитировать бронхообструктивный синдром.

Обострения хронического деформирующего бронхита, протекающие у детей с ДСТ 2-4 раза в год, имели длительный характер (до 45-65 дней) у 60% больных против 27,3% у детей без признаков ДСТ. Для достижения клинической и лабораторной ремиссии применение трех курсов антибиотиков требовалось 63,6% больным с признаками ДСТ, а в контрольной группе эта цифра составила лишь 18,2%.

Кроме того, эти же авторы отмечают полиорганный характер диспластических изменений у пациентов с бронхолегочной патологией, имеющих признаки ДСТ. Так, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде пролапса митрального клапана, добавочных хорд и расширения устья аорты выявлены у 32% детей, изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, такие как плоско-стопие, – у 97%, нестабильность шейного отдела позвоночника – у 17% детей, привычные вывихи – у 2%. Патология ЖКТ в виде аномалии желчного пузыря выявлена у 95% детей, гастродуодениты – у 11%, мегаколон – у 5%. Патология органа зрения у лиц с ДСТ была представлена миопией (35%), астигматизмом (11%), нистагмом (5%) и косоглазием (4%). Со стороны мочевыделительной системы у больных с ДСТ определялись пузырно-мочеточниковый рефлюкс (23%), расширение полостной системы почек (12%), нефроптоз (10%), в 100% случаев выявлена оксалурия.

Клинико-иммунологические аспекты дисплазии соединительной ткани

По мнению В. М Яковлева, А. В Глотова [38], иммунная система больных с ДСТ характеризуется выраженным иммунодефицитом, который на клиническом уровне проявляется рецидивирующими и хроническими воспалительными процессами в верхних дыхательных путях, ЛОР-органах, легких, почках и кожных покровах.

Обследовано 130 пациентов в возрасте от 13 до 52 лет. По степени ДСТ больные были распределены на 2 группы: 1 – лица, страдающие СМ, 2 – пациенты с врожденной деформацией грудной клетки (ВДГК) в сочетании с ПМК и другими висцеральными и локомоторными проявлениями ДСТ.

При иммунологическом исследовании получены лабораторные подтверждения иммунных нарушений при ДСТ. У больных с СМ по сравнению с нормой отмечено достоверное снижение числа СД3, СД4 и увеличение количества СД8 и А-РОК, а у больных с ВДГК – снижение СД4. Фагоцитарная и цитотоксическая активность

нейтрофилов у пациентов с ДСТ оказалась значительно стимулированной. Однако у 1/3 из них эти функции были нарушенными, что выразалось в отсутствии стимулирующего эффекта пирогенала в НСТ-тесте и в достоверном снижении ФИ. Выявлено увеличение концентрации Ig A и E.

Клинические формы врожденной патологии соединительной ткани имеют тесную связь с определенными HLA-маркерами. Ключевыми среди них при СМ являются антигены В27, А1, DR6 и их разнообразные сочетания с другими антигенами. При ВДГК определяются позитивные ассоциации с антигенами В5, В13, В22, негативные с антигенами В16, Сw6, DRI, DR7 и их возможные сочетания. Антигены В27, А3, В5, DRI, DR7 и фенотипы А1/А28, А3/А9 позволяют дифференцировать СМ и врожденные деформации грудной клетки и позвоночника.

Таким образом, врожденные дефекты биосинтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани ведут к формированию разнообразных клинко-функциональных нарушений, включающих поражение костно-мышечной, дыхательной и иммунной систем.

Полученные сведения об иммунных нарушениях у больных с ДСТ позволяют считать, что прогрессивное развитие рецидивирующих, хронических воспалительных процессов, в частности неспецифических заболеваний легких, обусловлено влиянием не только вентиляционных нарушений, связанных с отечно-воспалительными изменениями бронхов, снижением эластичности и ограничением подвижности легких вследствие деформации грудной клетки, но и иммунной недостаточности.

Особенности психологического статуса и адаптации детей с ДСТ

В отечественной литературе практически нет работ, посвященных особенностям психологического статуса детей с выраженными признаками ДСТ, их адаптации к школе, поэтому мы поставили задачу более детально изучить эту проблему [40].

В качестве объекта исследования были выбраны учащиеся 5-х классов школы-лицея, всего 161 человек (75 мальчиков и 86 девочек), средний возраст которых составил 10-11 лет. Исследование включало в себя несколько этапов.

Во-первых, медицинское обследование с целью определения степени выраженности ДСТ у детей. На основании степени выраженности дисплазии были сформированы 3 группы детей (соответствующие трем степеням ДСТ). Причем дети с первой степенью ДСТ составили контрольную группу, так как легкие признаки ДСТ имеются практически у всех детей. Эта группа составила примерно 42% от общего числа детей, вторая степень дисплазии отмечена у 44% и третья – наиболее выраженная степень выявлена у 14% детей. Анализ медицинской документации проводили с акцентом на наличие у ребенка неврологической патологии и нарушений речи.

Во-вторых, был проведен анализ успеваемости учащихся за I четверть учебного года по 4 основным предметам – русский язык, математика, биология и физическая культура. Кроме того, преподаватели заполняли на каждого ребенка карту наблюдений, в которой они оценивали по 5-балльной системе учебную активность, усвоение знаний, поведение, эмоциональное благополучие ребенка.

В-третьих, с помощью определенных методик мы проводили исследование психологического статуса детей. Так, например, для определения некоторых свойств нервной системы мы использовали методику "Теппинг-тест", для определения работоспособности и свойств внимания – "Корректирующую пробу", для изучения социально-психологических характеристик – тест школьной тревожности Филлипса, для определения особенностей социометрического статуса – методику

"Социометрия". С помощью методики "Рисунок движущегося человека" мы изучали образ физического Я, в частности, представление о координации движений.

Статистическая обработка анамнестических данных выявила положительную корреляционную зависимость между наличием у ребенка какой-либо неврологической патологии и степенью дисплазии, напротив, не выявлено зависимости между нарушениями речи у детей и степенью ДСТ.

Анализ успеваемости детей с признаками ДСТ не показал яркой зависимости между степенью ДСТ и успеваемостью в целом, выявлена небольшая тенденция к снижению показателей успеваемости при увеличении степени ДСТ, но она не значима. Из всех предметов, по которым проводилась оценка успеваемости, только по биологии и только у мальчиков выявлена значимая корреляционная зависимость, т.е. мальчики с ярко выраженными признаками ДСТ достоверно чаще имеют более низкие оценки по этому предмету.

Результаты социометрии показали, что дети с 3 степенью ДСТ, как правило, имеют более низкий статус в группе. Это характерно как для мальчиков, так и для девочек.

Анализ результатов по тесту школьной тревожности Филлипса показал статистически значимую корреляцию между степенью ДСТ и показателями по шкале "Страх самовыражения", что свидетельствует о негативных эмоциональных переживаниях у детей с ярко выраженными признаками ДСТ ситуаций, сопряженных с необходимостью самораскрытия, демонстрации своих возможностей. Особенно это характерно для мальчиков с 3 степенью ДСТ. В этой же группе детей при статистическом анализе выявлена зависимость между фрустрацией потребности в достижении успеха и степенью ДСТ, что свидетельствует о неблагоприятном психическом фоне, который не позволяет ребенку развивать свои потребности в успехе, достижении высоких результатов. У девочек с ярко выраженными признаками ДСТ, напротив, с увеличением степени ДСТ показатели по шкале "Фрустрация потребности в достижении успеха" снижаются, кроме того, выявлена отрицательная зависимость по шкале "Страх не соответствовать ожиданиям окружающих", т.е. девочки с ярко выраженными признаками ДСТ не склонны ориентироваться на мнение других людей в оценке своих результатов, поступков и мыслей.

Наблюдения преподавателей свидетельствуют о том, что эмоциональное благополучие детей с ярко выраженными признаками ДСТ находится на более низком уровне. Также эти дети менее успешны в социальных контактах, особенно это касается отношений с учителями. Причем это свойственно только мальчикам. Девочкам с выраженными признаками ДСТ, напротив, присуще более дисциплинированное поведение на уроке, а также более успешное усвоение школьных норм.

При изучении свойств нервной системы ярких отличий между детьми с разной степенью ДСТ не выявлено. Следует только отметить, что с увеличением степени ДСТ увеличиваются показатели (количество точек) левой руки по результатам теппинг-теста, что может косвенно свидетельствовать о хорошем развитии правого полушария мозга у этих детей.

Работоспособность детей с разной степенью ДСТ также мало различается, можно отметить, что у девочек с 3 степенью ДСТ утомление наступает быстрее и на последних этапах корректурной пробы темп работы достоверно снижен.

При анализе рисунков "Идущий человек" и "Бегущий человек" было выявлено, что для девочек с 3 степенью ДСТ, по сравнению с мальчиками из этой же группы, характерно более сформированное представление о своей координации, а следовательно, и о схеме тела в целом, у мальчиков же образ физического "Я" не соответствует нормальным представлениям.

Таким образом, необходимо отметить, что в целом психологическая адаптация детей с признаками ДСТ к обучению в школе проходит недостаточно успешно, поскольку у этих детей наблюдаются различного рода астено-невротические проявления (вялость, рассеянность, слабость, расстройства засыпания и ритма сна, головные боли, головокружения, беспокойство, расторможенность), невысоки их социометрические позиции и авторитет среди сверстников, что свидетельствует о нарушении эмоционально-оценочного (или личностного) компонента успешности адаптации. К этому можно добавить высокие показатели личностной тревожности, завышенный уровень нейротизма и низкие показатели самооценки детей с выраженными признаками ДСТ [39]. У мальчиков с выраженными признаками ДСТ отмечена большая степень эмоционально-личностной дезадаптации (высокая степень эмоционального неблагополучия, неэффективность социального поведения, недисциплинированное поведение), что в дальнейшем может сказаться на неэффективности в решении личностных и жизненных проблем и в свою очередь еще более усилить эмоциональный дисбаланс. Для девочек с выраженными признаками ДСТ характерно более успешное приспособление к новым условиям обучения (успешность усвоения школьных норм, дисциплинированность), что можно рассматривать как своеобразный компенсаторный механизм, обусловленный половой социализацией и половым диморфизмом.

Принципы лечения детей с ДСТ

Режим дня. Ночной сон должен составлять не менее 8-9 часов. Некоторым детям показан и дневной сон, особенно если нагрузки в школе достаточно значительны. С утра желательно принимать контрастный душ, при этом совсем не обязательно обливаться холодной водой, достаточно облить ноги прохладной водой. Необходимо ежедневно делать утреннюю гимнастику, но если это проблематично, то в течение дня, когда ребенок отдыхает можно 5-10 минут в положении лежа на твердой поверхности (т.е. без прогибов) "покрутить велосипед". Любая физическая активность должна чередоваться с отдыхом, причем желательно, чтобы во время отдыха ребенок либо прилегал, либо сидел с поднятыми ногами. Это способствует улучшению кровообращения в нижних конечностях.

Занятия спортом. Если нет каких-то ограничений к занятиям спортом, то любой "диспластик" всю жизнь должен заниматься спортом. Но ни в коем случае ни профессиональным. У детей, занимающихся профессиональным спортом, очень рано развиваются дегенеративно-дистрофические процессы в хрящах суставов, в связочном аппарате. Это связано, по-видимому, с постоянной травматизацией, микрокровоизлияниями, которые приводят к хроническому асептическому воспалению. Хороший эффект оказывает лечебное плавание, т.к. оно снимает статическую нагрузку на позвоночник. Рекомендуются ходьба на лыжах, велосипед, дозированная физическая нагрузка на тренажерах и велотренажерах, дозированная ходьба, туризм, бадминтон, настольный теннис. Систематические физические нагрузки повышают адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.

Лечебный массаж (курс-15-20 сеансов) улучшает трофику мышц туловища. Массированию подлежит преимущественно область позвоночника и шейно-воротниковая зона (сегментарный массаж). При болях в суставах или ногах - показан массаж конечностей.

При наличии плоскостопия показано постоянное ношение супинаторов. Маленьким детям даже дома рекомендуется носить сандалии с супинаторами и с высокой задней частью и на ремешке. При выраженной гипермобильности суставов,

сопровождающейся артралгиями, рекомендуются также ортезы на коленные и голеностопные суставы.

При жалобах на боли в шейном или поясничном отделе позвоночника рекомендуется спать на ортопедическом матрасе и ортопедической подушке, с тем, чтобы во время сна не нарушалось кровообращение в ЦНС.

Психотерапия. Важная роль в программе немедикаментозной реабилитации принадлежит психотерапии. Поскольку заболевание носит семейный характер, лечению подлежат не только дети, но и их родственники. Лабильность нервных процессов, присущие пациентам с патологией соединительной ткани чувство тревоги и склонность к аффективным состояниям требуют обязательной психологической коррекции, т.к. невротическое поведение, мнительность влияют на их отношение к лечению и выполнению врачебных рекомендаций.

Профессиональная ориентация. При решении вопроса о профессиональной ориентации подростков с ДСТ необходимо помнить, что им нельзя работать по специальностям, связанным с большими физическими и эмоциональными нагрузками, вибрацией, контактами с химическими веществами и воздействием рентгеновских лучей.

Диетотерапия. Диетотерапию пациентам с болезнями соединительной ткани назначают только после предварительного обследования у гастроэнтеролога в период относительной ремиссии. Им рекомендуется пища богатая белком (мясо, рыба, кальмары, фасоль, соя, орехи), аминокислотами, индивидуально подобранными биодобавками, содержащими незаменимые аминокислоты, особенно лизин, аргинин, метионин, лейцин, изолейцин и валин. Продукты питания должны содержать большое количество микроэлементов, витаминов, непредельных жирных кислот.

Пациентам без гастроэнтерологической патологии целесообразно несколько раз в неделю назначать крепкие бульоны, заливные блюда из мяса и рыбы, содержащие значительное количество хондроитинсульфатов.

Показаны продукты, содержащие витамин С (свежий шиповник, черная смородина, брюссельская капуста, цитрусовые и др.), витамин Е (облепиха, шпинат, петрушка, лук порей, рябина черноплодная, персики и др.), необходимые для осуществления нормального синтеза коллагена и обладающие антиоксидантной активностью.

Дополнительно назначают продукты, обогащенные макро- (кальций, фосфор, магний) и микроэлементами (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор), являющимися кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена, и необходимыми для нормальной минерализации костной системы (44).

Медикаментозная терапия. Как известно, причиной наследственных коллагенопатий служат мутации в генах коллагена, вызывающие нарушение процессов его синтеза либо внутри- или внеклеточного созревания. Данные изменения сопровождаются вторичными метаболическими сдвигами в других структурных элементах соединительной ткани: эластических и ретикулярных волокнах, протеогликановых комплексах и гликопротеидах. В связи с этим патогенетическая медикаментозная терапия, должна носить заместительный характер и проводиться по следующим направлениям:

- Стимуляция коллагенообразования.
- Коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов.
- Стабилизация минерального обмена.
- Коррекция уровня свободных аминокислот крови.
- Улучшение биоэнергетического состояния организма.

Для стимуляции процесса синтеза коллагена целесообразно использовать аскорбиновую кислоту (витамин С), препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат и их аналоги), стекловидное тело, вит.Д, карнитина хлорид и др. в сочетании с витаминами группы В (В1, В2, В3, В6) и микроэлементами (медь, цинк, магний, марганец и др.); последние являются кофакторами биохимических реакций внутри- и внеклеточного созревания молекулы коллагена и других структурных элементов соединительной ткани (44). Наиболее рационально применение поливитаминных препаратов с микроэлементами ("Алфавит", "Мультитабс", "Витрум" и др.).

Элькар (L-карнитин) — природное вещество, родственное витаминам группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика жирных кислот через клеточные мембраны из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием большого количества метаболической энергии (в форме АТФ)

Способ применения.

Внутри за 30 мин до еды, дополнительно разбавляя жидкостью. Детям до 1 года назначают в разовой дозе 0,075 г (10 капель) 3 раза в день, в суточной дозе 0,225 г в виде добавки к сладким блюдам (кисель, компот, соки), детям от 1 года до 6 лет — в разовой дозе 0,1 г (14 капель) 2-3 раза в день, в суточной дозе 0,2-0,3 г также в составе сладких блюд. Курс лечения — 1 мес. Детям от 6 до 12 лет в разовой дозе 0,2-0,3 г (1/4 чайной ложки) 2-3 раза в день, в суточной дозе 0,4-0,9 г Курс лечения — 1 мес

МагнеВ₆ (Magne В₆)

Внутри подросткам по 2 табл. или по 1 ампуле, запивая стаканом воды, 2-3 раза в день. Меры предосторожности: при ассоциированной кальциевой недостаточности до начала кальциотерапии рекомендуется насыщение организма магнием. Курс - 4-6 недель.

Коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов

Хондроитинсульфат (*Chondroitine sulfate*), **структум** (*Structum*). Высокомолекулярный гликозаминогликан. Хондроитинсульфат участвует в синтезе коллагена, построении основного вещества костной и хрящевой ткани, замедляет резорбцию костной ткани, способствует снижению потерь кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани, тормозит дегенеративные процессы в хрящевой ткани, а также нормализует обмен веществ в гиалиновой ткани.

- *Форма выпуска:* капсулы; в упаковке 60 капсул (1 капсула содержит 250 мг хондроитинсульфата натрия).
- *Применение:*
 - взрослым — по 1–1,5 г 2 раза в день;
 - детям в возрасте до 1 года — 250 мг; от 1 года до 5 лет — 500 мг; старше 5 лет — 500–750 мг.

Капсулы принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды. Продолжительность курса — 3 мес.

- *Производитель:* Пьер Фабр, Франция.

Хондроксид (*Unguentum, chondroxid; 5 %*). Комбинированный препарат для наружного употребления. Диметилсульфоксид дополнительно оказывает противовоспалительное действие, обладает способностью проникать через клеточные мембраны, улучшает транспорт лекарственных препаратов через кожу.

- *Выпускается* в виде мази, по 30 г в тубах (хондроитинсульфата — 50 мг, диметилсульфоксида — 100 мг).

- *Применение:* мазь наносят на область поражения 2 раза в день в течение 2–3 нед.
- *Побочные действия:* аллергические реакции (редко).
- *Производитель:* ОАО “НИЖФАРМ”, Россия.

ДОНА (DONA), *Glucosamine.* Активный компонент ДОНА — глюкозаминсульфат — является физиологическим субстратом биосинтеза гиалуроновой кислоты, гликозаминогликанов и протеогликанов суставного хряща. Препарат инициирует процесс фиксации серы во время синтеза хондроитинсерной кислоты, способствует нормализации отложения кальция в костной ткани. Глюкозамин необходим для синтеза коллагена и восстановления хряща.

- *Выпускается* в виде сухого вещества, из которого приготавливается раствор для приема внутрь. В одной упаковке 20 пакетиков; каждый пакетик содержит 1500 мг глюкозаминсульфата, а также аспартам, сорбитол, карбовакс 4000, лимонную кислоту.
- *Применение:* содержимое одного пакетика растворяют в стакане воды и принимают 1 раз в день в течение 6 нед. В отдельных случаях назначают более длительный курс. Повторный курс лечения — не менее чем через 2 мес.
- *Противопоказания:* фенилкетонурия (из-за наличия в составе аспартама); повышенная чувствительность к глюкозамину.
- *Побочные действия:* тошнота, боли в области эпигастрия, метеоризм, диарея, запор.
- *Производитель:* Rottafarm, Италия.

Кроме того, существует большое количество других препаратов, содержащих хондроитин сульфат и глюкозамин гидрохлорид. Например, терафлекс, который удобно применять у подростков, так как содержание в 1 капсуле хондроитина сульфата составляет 400 мг, а глюкозамина гидрохлорида 500 мг. Дозировка - 1-2 капсулы в день в течение 2-3 мес. У более младших детей удобно применять структувит, где дозировки хондроитина и глюкозамина составляют всего лишь по 100 мг в одной капсуле.

6.4. Стабилизация минерального обмена

Для улучшения состояния минерального обмена у пациентов с наследственными коллагенопатиями используются препараты, нормализующие фосфорно-кальциевый обмен: *вит. D2*, а по показаниям — его активные формы: *альфакальцидол* (Альфа-D3-Тева), *оксидевит* (альфакальцидол) и др.

Препараты кальция. Фирмой Никомед (Nucomed), (Норвегия) выпускается препарат "**Кальций-Дз Никомед**" - удобная форма для детей, обладающий приятным апельсиновым вкусом, который содержит карбонат кальция и холекальциферол (витамин Д3). Такое сочетание делает препарат особенно перспективным. Карбонат кальция в 10 раз превышает глюконат кальция по усвояемости. Препарат выпускается в виде таблеток, которые можно разжевывать или проглатывать целиком.

Одна таблетка содержит кальция карбоната 1250 мг (эквивалентно 500 мг кальция) и холекальциферол (витамин Д3) - 200 МЕ. Такое соотношение является оптимальным. Таблетки во флаконах по 20, 50 и 100 таблеток. Противопоказанием к назначению Кальция ДЗ Никомед является гиперкальциемия при гиперпаратиреозе первичном или вторичном, декальцинирующие опухоли (миелома, костные метастазы), тяжелая гиперкальциурия, мочекаменная болезнь. Среди побочных эффектов Кальций ДЗ Никомед возможны склонность к запорам, метеоризм (ред-

ко). Детям 4-6 лет Кальций ДЗ Никомед может быть назначен по 1/2 таблетке 1 раз в день. Дозы Кальция ДЗ Никомед у детей после 7-8 лет - 1 таблетка 1 раз в день. Курс лечения - 1 мес. При необходимости курс лечения повторяется 2-3 раза в год.

Заключение

Таким образом, анализ проведенных исследований показал, что недифференцированные формы соединительнотканной дисплазии широко распространены в популяции, особенно среди детей с различной приобретенной патологией. Можно полагать, что предрасположенность к определенным болезням или к их хронизации может быть обусловлена врожденной неполноценностью соединительной ткани. 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.

Большая распространенность ДСТ в популяции является предпосылкой не только для дальнейшего изучения соматического статуса детей с выраженными признаками ДСТ, но и их психологических особенностей. Результаты наших исследований еще раз подтверждают необходимость комплексного подхода к оценке здоровья ребенка, а следовательно, взаимодействия между специалистами различных областей (педиатры, педагоги, психологи). Поэтому дальнейшие исследования в этом направлении представляются нам актуальными.

Список использованной литературы

1. Богомолец А. А. Избранные труды. Киев, 1957. Т.2.
2. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 288 с.
3. Kucharz E. The Collagens: Biochemistry and Pathophysiology. New York: Spinger-Verlag, 1992. 430 p.
4. Левин Л. И. Подростковая медицина. СПб: Спец. литература, 1999. 731 с.
5. Boudoulas H., Kolibach A., Baker P. et al. Mitral valve prolaps and the mitral valve prolaps syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms // Amer. Heart J. 1989. Vol. 118, № 4. P 796-818.
6. Владимиров В. А., Лебедев Д. А. Современные представления об обмене и генетическом полиморфизме коллагена // Вопр. мед. химии. 1979. Т. XXV. С.659-672.
7. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. М. 1981.
8. Лазарев В. А. Структурные особенности межклеточного вещества рыхлой соединительной ткани в постнатальном онтогенезе // Бюллетень Сибирского отд. РАМН. 1997 № 2. С. 100-102.

9. Кабак С. Л., Фещенко С. П., Аниськова Е. П. Костно-суставная система: Морфологические и биохимические аспекты формирования. Минск: Наука і тэхніка, 1990. 181 с.
10. Burgesson R. E. Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa // J. Invest. Dermatol. 1993. Vol. 101. P.252-255.
11. Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. М., 1989.
12. Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. Киев, 1977.
13. Davis B. A., Sipe B., Gershan L. A. Collagenase and tissue plasminogen activator production in developingrat calvariae: normal progression despite fetal exposure to microgravity // Calcif Tissue Int. 1998. Vol. 63. P. 416-422.
14. Рассказов Н. И., Колокольцев В. В., Рассказов Д. Н. Перспективы изучения аутоантител к коллагенам // Вестник дерматол. и венерологии 1994. № 3. С.12-15.
15. Timpl R. Immunological Studies on Collagen. New York, 1976.
16. Догоматский С. П., Идельсон Г. Л., Мерззликина О. В. Лабораторные методы исследования метаболизма коллагена // Иммунология. 1985. №3. С.78-81.
17. Борисова Н. В. Исследование структуры и метаболизма коллагена при наследственных и врожденных заболеваниях соединительной ткани // Автореф. дис. к.м.н. М., 1991.
18. Pyeritz R. Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetik and Medical Aspects. New York, 1993.
19. Лисиченко О. В. Синдром Марфана. Новосибирск. 1986.
20. Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е. и др. Наследственные синдромы и мед.-генет. консультирование. М.: Практика, 1996. 416 с.
21. Beighton P., Paere A., Steinmann B. International nosology of heritable disorders of connective tissue // Am. J. Med. Genet. 1998. Vol 77. № 2. P. 31-37.
22. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Гасаненко Л. Н. Проллапс митрального клапана. Томск. 1985, 187 с.
23. Трисветова Е. Л., Бова А. А., Фещенко С. П. Врожденные дисплазии соединительной ткани: клиническая и молекулярная диагностика // Медицинские новости. 2000. № 5. С. 23-29.
24. Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д. и др. Эхокардиографическое и фенотипическое исследование лиц с синдромом диспл. соединительной ткани сердца // Российские мед. вести. 1997. № 2. С. 48-54.
25. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: Политекс, 1998. 96 с.
26. Милковска-Димитрова Т., Каракашов А. Вродена съединителнотканна малостойност у децата. София: Медицина и физкультура. 1987. 190 с.
27. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина. 1990. 176 с.
28. Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Викторова И. А. и др. Терминология, определение с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани // Врожденные дисплазии соединительной ткани: Тез. симпоз. Омск, 1990. С. 3-5.
29. Ондрашик М. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. М., 1989. 206 с.

30. Carter C., Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocat. of the hip. // J Bone Joint Surg Br. 1964. № 46. P. 40-45.
31. Forleo L. H, Hilario M. O, Peixoto A. L. et al. Articular hypermobility in school children in Sao Paulo // Brazil. J Rheumatol. 1993. № 20. P. 916-917.
32. Lewkonia R. M., Ansell B. M. Articular hypermobility simulating chronic rheum. disease // Arch Dis Child. 1983. № 58 P. 988-992.
33. Beighton P., Grahame R., Bird H. Hypermobility joints. London; Berlin; New York, 1990. 182 p.
34. Яковлева А. А., Фомина Л. Н. Особенности клиники артритов у детей с неполноценностью соединительной ткани // Детская ревматология. 1996. № 1. С.13-18.
35. Яковлева А. А. Гипермобильный синдром. Медицинская газета. 2000. № 14. С. 8-9.
36. Гасан Абу Джабаль Хронический гастродуоденит у детей на фоне дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. к.м.н. М., 1997. 26 с.
37. Гавалов С. М., Зеленская В. В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // Педиатрия, 1999. № 1. С.49-52.
38. Яковлев В. М., Глотов А. В., Нечаева Г. И., Коненков В.И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазии соединительной // Тер. архив. 1994. № 5. С 9-13.
39. Казначеева А. А., Мельник Ю. И. Психологические особенности детей с дисплазией соединительной ткани // Журнал прикладной психологии. 1999. № 4 С.7-12.
40. Казначеева А. А., Мельник Ю. И., Фомина Л. Н. Особенности психологической адаптации к средней школе у детей с признаками ДСТ // Журнал прикладной психологии. 2000. № 6. С. 36-39.
41. Беленький А. Г., Шорникова Н. С. Распространенность гипермобильности суставов среди лиц 16-17 лет // Юбил. конференция., посвященная 70-летию ассоциации ревматологов России: Тез.докл. М., 2000.
42. Пономарева Р. И., Цуканова Е. С. Особенности течения ЮРА на фоне синдрома гипермобильности суставов // Юбил. конференция., посвященная 70-летию ассоциации ревматологов России: Тез.докл. М., 2000.
43. Воронцов И. М. Артриты у детей. СПб, издательство ГПМА, 2000. 32 с.
44. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация).— СПб.: “Невский Диалект”, 2000.— 271 с.

1.

2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина. 1990. 176 с.
3. Милковска-Димитрова Т., Каракашов А. Вродена съединителнотъканна малостойност у децата. София: Медицина и физкультура. 1987. 190 с.
4. Яковлева А. А., Фомина Л. Н. Особенности клиники артритов у детей с неполноценностью соединительной ткани // Детская ревматология. 1996. № 1. С.13-18.

Содержание

Введение.....	
Терминология, определение дисплазии соединительной ткани.....	
Общие сведения о структуре соединительной ткани.....	
Современные представления об этиопатогенезе дисплазии соединительной ткани.....	
Наследственные заболевания соединительной ткани.....	
Синдром Марфана.....	
Синдром Элерса–Данло.....	
Соединительнотканые дисплазии сердца.....	
Недифференцированные соединительнотканые дисплазии	
Фенотипические особенности.....	
Критерии диагностики степени выраженности ДСТ.....	
Клинические формы соединительнотканной дисплазии	
Синдром гипермобильности суставов.....	
Клинические особенности течения артритов у детей с признаками ДСТ.....	
Особенности течения заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с ДСТ.....	
Особенности неврологического статуса детей с ДСТ.....	
Клинические особенности течения бронхолегочных заболеваний у детей с признаками ДСТ.....	
Клинико-иммунологические аспекты дисплазии соединительной ткани.....	
Особенности психологического статуса и адаптации детей с ДСТ.....	
Лечение детей с ДСТ.....	
Заключение.....	
Список использованной литературы	