

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Калаева Ганна Юрьевна
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ

14.01.08 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Деев Иван Анатольевич

Томск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Современное состояние проблемы здоровья детей и подростков.....	14
1.2. Дисплазия соединительной ткани: терминология, классификация	15
1.3. Современные аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков.....	16
1.4. Этиология и патогенез недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	17
1.5. Диагностика дисплазии соединительной ткани.....	19
1.6. Клинические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани	21
1.6.1. Патология опорно-двигательного аппарата – клинический маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани	23
1.6.1.1. Гипермобильность суставов.....	23
1.6.2. Патология сердечно-сосудистой системы.....	25
1.7. Метаболизм костной ткани у детей и подростков.....	27
1.8. Метаболические особенности при наличии недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	30
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Разработка и стандартизация инструмента скрининговой оценки распространённости недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков (I этап исследования).....	35
2.1.1. Общая характеристика обследованных подростков, участвующих на I этапе исследования	35
2.1.2. Разработка вопросника для скрининга недифференцированной диспла-	

зии соединительной ткани у подростков.....	35
2.1.3. Физикальные методы оценки фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани.....	39
2.1.3.1. Оценка физического развития.....	39
2.1.3.2. Оценка состояния кожных покровов.....	40
2.1.3.3. Выявление скелетных аномалий.....	40
2.1.3.3.1. Долихостеномелия.....	40
2.1.3.3.2. Арахнодактилия	40
2.1.3.3.3. Гипермобильность суставов.....	41
2.1.3.3.4. Деформация стоп	41
2.1.3.3.5. Патология позвоночника.....	42
2.2. Распространённость недифференцированной дисплазии соединительной ткани в популяции подростков в зависимости от пола, возраста (II этап исследования).....	42
2.3. Анализ факторов риска, ассоциированных с наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани, предиктивное значение исследуемых факторов в отношении изучаемого состояния (III этап исследования)...	44
2.4 Прогностические факторы формирования сопутствующих патологических состояний при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (IV этап исследования).....	44
2.4.1. Ультразвуковое исследование внутренних органов.....	45
2.4.2. Метод эхокардиографии	45
2.4.3. Исследование метаболических показателей	46
2.4.5. Определение маркеров костного ремоделирования	47
2.5. Методы статистического анализа	47
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИНСТРУМЕНТА СКРИНИНГОВОЙ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ (I этап исследования)	49
3.1. Распространенность внешних признаков недифференцированной дис-	

плазии соединительной ткани у подростков, включенных в I этап исследования.....	49
3.2. Физическое развитие подростков, включенных в I этап исследования.....	52
3.3. Разработка инструмента скрининговой оценки недифференцированной дисплазии соединительной ткани	54
ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПОПУЛЯЦИИ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА (II этап исследования).....	61
4.1. Распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани в популяции подростков.....	61
4.2. Физическое развитие подростков, включенных во II этап исследования...	64
4.3. Половозрастная характеристика подростков, включенных во II этап исследования	65
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ ПРИЗНАКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....	69
5.1. Структура патологических состояний у подростков, включенных во II этап исследования.....	69
5.2. Риск формирования ассоциированных патологических состояний в исследуемых группах (по данным амбулаторных медицинских карт).....	70
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ФАКТОРОВ В ОТНОШЕНИИ ИЗУЧАЕМОГО СОСТОЯНИЯ (III ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....	74
6.1. Оценка течения антенатального периода (ретроспективный анализ).....	74
6.2. Прогностическая значимость антенатальных факторов в развитии недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	75
ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ	79

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (IV ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....	
7.1. Клиническая характеристика подростков, включенных в IV этап иссле- дования.....	79
7.2. Структура патологических состояний у подростков, включенных в IV этап исследования.....	82
7.2.1. Оценка взаимосвязей между внешними признаками недифференциро- ванной дисплазии соединительной ткани и установленной патологией.....	84
7.2.2. Висцеральные признаки недифференцированной дисплазии соедини- тельной ткани.....	85
7.2.3. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы.....	86
7.3. Биохимические показатели у подростков с различной выраженностью признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	88
7.4. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с выраженной недифференцированной дисплазией соединительной ткани.....	88
7.4.1. Корреляционные связи маркеров костного ремоделирования.....	91
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) посвящено множество научных работ, что связано, прежде всего, как с ее высокой распространенностью в популяции, так и со значительным риском развития полиорганной патологии [28, 105, 219]. Считается, что нарастание признаков НДСТ приходится на возраст 11–14 лет, который некоторые авторы называют «критическим» периодом физического развития человека, когда происходит рост ребенка, что обуславливает особую роль соединительной ткани, и ее несостоятельность приводит к нарушению структуры и функциональным расстройствам различных органов, способствуя формированию основных болезней взрослых. [21, 86, 92].

Однако до сих пор не существует единых стандартов выявления НДСТ, что определяет значительную вариабельность имеющихся в литературе сведений по ее распространенности у детей и подростков и обуславливает невозможность их сопоставления [42, 95]. Так, по данным разных авторов, отдельные признаки НДСТ у лиц молодого возраста могут встречаться с частотой от 14% до 85% [3, 70, 120]. Имеющиеся в настоящее время критерии и алгоритмы диагностики НДСТ трудоемки, зачастую субъективны и предполагают наличие специальных знаний, что делает их малопригодными для скрининга и, соответственно, обуславливает существенную вариабельность данных по распространенности НДСТ у детей и подростков [71]. Большинство биохимических и молекулярно-генетических методов верификации болезней соединительной ткани в настоящее время недоступно практическому врачу, поэтому выявление признаков НДСТ приобретает высокую практическую и социальную значимость [73].

Так как соединительная ткань в организме человека выполняет множество функций, аномалии ее развития характеризуются выраженным полиморфизмом клинико-морфологических нарушений, что способствует формированию вторичных (ассоциированных) патологических состояний со стороны внутренних органов и систем [48]. Выраженные поражения при НДСТ претерпевают органы и си-

стемы с высоким содержанием коллагена: костно-суставная система, сердечно-сосудистая система (пролапсы и миксоматозные изменения клапанов сердца, аномалии хордального аппарата сердца, ангиодисплазии, варикозное расширение вен нижних конечностей), органы зрения (миопия, астигматизм, гиперметропия), происходят изменения внутренних органов в виде аномалий строения (гипоплазия, перегиб, долихосигма, мегаколон), спланхноптозов, дивертикул, грыж [4, 5].

Степень разработанности темы исследования

Сложность диагностики НДСТ обусловлена не только отсутствием общепринятых диагностических критериев, но и точного определения характера, количества и специфичности признаков [46]. При этом в основе верификации НДСТ лежат клинические данные [48]. Вместе с тем, на практике существует некоторая неопределенность в оценке отдельных проявлений нарушений соединительной ткани, а часть из них оспариваются как маркеры НДСТ (в частности, гипермобильность суставов, плоскостопие, сколиоз) [9]. Нет в полной мере понимания наличия признаков НДСТ у подростков с позиции распространенности, клинических особенностей и патогенетических механизмов, то есть различные нарушения со стороны органов и систем у подростков рассматриваются преимущественно как самостоятельные заболевания, патогенез которых не связан с НДСТ.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме НДСТ, вопросы диагностики, распространенности, патогенеза и прогнозирования развития НДСТ остаются актуальными. Результаты, полученные различными исследователями в разных регионах России, невозможно сопоставить между собой, при этом зачастую полученные данные недостаточно полно отражают суть проблемы. Также нет достаточной ясности ассоциации наличия НДСТ с различными патологическими состояниями и влияния данного синдрома на течение и прогноз патологических состояний [40, 98].

Цель исследования

Установить клинико-эпидемиологическую характеристику недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков для верификации факторов риска развития ассоциированных патологических состояний.

Задачи исследования

1. Разработать и стандартизировать инструмент скрининговой оценки распространённости недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков.
2. Изучить распространённость недифференцированной дисплазии соединительной в популяции подростков в зависимости от пола, возраста.
3. Изучить особенности клинической и лабораторной характеристик подростков, имеющих признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани.
4. Провести анализ факторов риска, ассоциированных с наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани, определить предиктивное значение исследуемых факторов в отношении изучаемого состояния.

Научная новизна исследования

В рамках проведенного диссертационного исследования впервые разработан инструмент скрининговой оценки НДСТ у подростков – диагностический вопросник, который позволяет быстро, с 81,5% диагностической чувствительностью и 79,3% специфичностью установить наличие диспластического фенотипа (патент РФ № 2641839 от 22.01.2018г.).

Установлено, что сочетание таких фенотипических признаков НДСТ как гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи в подростковом возрасте ассоциированы с повышенной вероятностью развития сколиоза в 2,5 раза; плоскостопия, миопии и дискинезии желчевыводящих путей в 1,4 раза. Совокупность трех признаков (гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа и арахнодак-

тилия) увеличивает риск плоскостопия, вегето-сосудистой дистонии, миопии и дискинезии желчевыводящих путей более чем в 1,5 раза.

Обосновано, что вероятность НДСТ у подростков возрастает при сочетании миопии с дискинезией желчевыводящих путей в 2,5 раза; дефицита массы тела со сколиозом в 3,6 раз и плоскостопия с заболеваниями органов пищеварения в 4,2 раза. Совокупность сколиоза, миопии и заболеваний органов пищеварения увеличивает вероятность НДСТ в 8,6 раз.

Получены новые данные о предиктивных факторах в отношении НДСТ: течение беременности на фоне раннего гестоза (ОШ=10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемии беременной (ОШ=8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), преэклампсии (ОШ=6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хронической гипоксии плода (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83) и хронических заболеваний у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания), (ОШ=3,6; ДИ 95% 0,86–15,48). Сочетание факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего признаки НДСТ к подростковому возрасту более чем в 6,5 раз.

Приоритетными являются данные о нарушении процессов костного ремоделирования у подростков с НДСТ в виде снижения концентрации маркеров синтеза костной ткани и относительного повышения резорбции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный инструмент скрининговой оценки НДСТ у подростков может быть использован для масштабных эпидемиологических исследований и получить сопоставимые данные. Показана необходимость выявления признаков НДСТ у детей для своевременного формирования групп риска по развитию патологических состояний опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов зрения. Предложенное уравнение бинарной логистической регрессии, учитывающее неблагоприятные факторы антенатального периода, может быть использовано для прогнозирования формирования НДСТ у ребенка к подростковому возрасту. Комплексное исследование маркеров костного ремоделирования у подростков с признаками НДСТ позволяет

оценить состояние костного метаболизма и может быть использовано в ранней диагностике остеопении.

Практические рекомендации

1. Разработанный диагностический вопросник может быть рекомендован как для популяционных исследований, так и для скрининга НДСТ у подростков на первичном амбулаторном приеме педиатра.

2. Положительный результат скрининга НДСТ по разработанному вопроснику предполагает проведение комплекса диагностических обследований, включающего ультразвуковое исследование внутренних органов, эхокардиографию, лабораторные исследования (в том числе определение маркеров костного ремоделирования) для выявления органных изменений и уточнения диагноза.

3. Выявление внешних признаков НДСТ (гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, арахнодактилия) у подростков может быть использовано с прогностической целью развития патологии костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопии, вегето-сосудистой дистонии и дискинезии желчевыводящих путей.

4. Выявление признаков НДСТ у детей необходимо для формирования групп риска по развитию ассоциированных патологических состояний и своевременного проведения профилактических и оздоравливающих мероприятий.

5. Для прогнозирования и профилактики формирования НДСТ у ребенка к подростковому возрасту необходимо выявлять и нивелировать неблагоприятные факторы антенатального периода (ранний гестоз, анемия у беременных, преэклампсия, хроническая гипоксия плода и хронические заболевания у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания)).

Методология и методы исследования

Работа выполнена на основе результатов сплошного обследования и анализа амбулаторных карт учеников в возрасте от 10 до 14 лет четырех школ г. Ленинска-Кузнецкого. Для решения поставленных задач использованы методы: анам-

нестический, клинический, самотестирования, лабораторной, функциональной и лучевой диагностики. Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность НДСТ в популяции подростков г. Ленинск - Кузнецкий с использованием разработанного скринингового вопросника составила 61,9% (девочки – 65,1%, мальчики – 58,4%). НДСТ встречается на 7,4% чаще в когорте детей 14 - летнего возраста в сравнении с 10-летними детьми. НДСТ характеризуется отклонением физического развития за счет дефицита массы тела у 52,3% подростков, вероятность данного признака у мальчиков с НДСТ в 1,4 раза выше, чем без НДСТ (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,20–1,76).

2. Сочетание таких клинических проявлений НДСТ как гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи и арахнодактилия в разных комбинациях ассоциировано с повышенной вероятностью развития сколиоза, миопии, вегетососудистой дистонии и дискинезии желчевыводящих путей более чем в 1,4 раза (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,09–1,68).

3. Сочетание антенатальных факторов (ранний гестоз, анемия беременной, преэклампсия, хроническая гипоксия плода и наличие хронических заболеваний у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания)) в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего признаки НДСТ к подростковому возрасту более чем в 4,4 раза (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.08 – «Педиатрия (медицинские науки)», изучающей здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней (пп. 1, 3, 6 области исследования).

Степень достоверности результатов

Все научные положения и выводы обоснованы применением системного анализа представленной проблемы, информативных методов оценки прогностических факторов, достаточным объемом фактического материала, подвергнутого адекватному статистическому анализу.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практику детской поликлиники и отделения педиатрии № 1 ГАУЗ КО «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров» г. Ленинска-Кузнецкого; кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск; кафедры педиатрии и неонатологии КемГМУ, г. Кемерово.

Апробация материалов диссертации

Материалы исследования доложены и обсуждены на XV, XVI, XVII Всероссийских научно-практических конференциях «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2011, 2012, 2013); I Международном форуме, посвященном 65-летию Новосибирского НИИТО «Инновации в медицине: основные проблемы и пути решения» (Новосибирск, 2011); XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2012), VII Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2015), II Конгресс «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2016); XX Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. Интегративная медицина. 10 лет журналу «Политравма» (Ленинск-Кузнецкий, 2017); XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017).

Личный вклад автора

Анализ публикаций по теме диссертации, формирование программы исследования, сбор клинического материала, анализ амбулаторных карт, статистиче-

ская обработка и анализ полученных результатов, написание научных статей и диссертации выполнено лично автором. Автор выражает благодарность зав. отделением функциональной диагностики к.м.н. И.В. Власовой и врачу ультразвуковой диагностики М.Н. Вахрушевой за помощь в проведении ультразвуковых методов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов, библиографического списка, включающего 238 источников, из них 114 – зарубежных. Иллюстрирована 27 таблицами и 11 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современное состояние проблемы здоровья детей и подростков

Приоритетной задачей общества и государства является сохранение и укрепление здоровья подрастающего поколения [119]. Социальная значимость здоровья подростков обусловлена тем, что они представляют собой ближайший репродуктивный, интеллектуальный, экономический, политический и культурный резерв общества [91]. В подростковом возрасте происходит завершение процессов роста и созревания, и одновременно наступает первый этап подготовки к вступлению в трудовую жизнь: профессиональное самоопределение, подготовка к самостоятельному труду, к службе в армии. Особенности протекания этого периода во многом определяют будущее человека, его физическое и психическое здоровье, успешность включения во «взрослую» жизнь, реализацию репродуктивного потенциала [33]. Состояние здоровья подростковой популяции – основа благополучия общества в будущем [7, 81, 93]. Поэтому для современной медицины проблема сохранения и укрепления здоровья лиц подросткового возраста остается актуальной и социально значимой [37, 91]. В настоящее время отмечается значительное ухудшение состояния здоровья детей всех возрастных групп [8, 47, 101, 214]. Так, в аналитическом отчете академика А.А. Баранова (2017 год) указано, что наблюдается рост заболеваемости подростков, особенно в старшей возрастной группе. За 10 лет она возросла на 30%. В структуре преобладают болезни органов дыхания, костно-мышечной системы и соединительной ткани, органов пищеварения, зрения [7]. В основе сложившейся ситуации лежит множество причин, среди которых – высокая распространенность в популяции НДСТ, которая, по мнению В.Г. Арсентьева (2013 год), составляет конституциональную основу полиорганных нарушений у детей и подростков [5].

1.2. Дисплазия соединительной ткани: терминология, классификация

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это группа наследственных нарушений соединительной ткани с недостаточным или аномальным развитием коллагеновых структур, приводящим к нарушению структуры и функциональным расстройствам различных органов и тканей [48]. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем [48, 64]. В англоязычных странах используют термин «Наследственные коллагеновые болезни» (Hereditary Disorders of Collagen) [190].

Классификация ДСТ – один из самых дискуссионных научных вопросов. Отсутствие единой общепринятой классификации ДСТ отражает разногласие мнений исследователей по данной проблеме в целом [74, 174, 231]. Начиная с 1987 года, в классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов был выделен синдром ДСТ сердца, сопровождающий как дифференцированные, так и недифференцированные дисплазии. Этот синдром включает: пролапсы клапанов сердца, аномально расположенные хорды левого желудочка, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, расширение корня аорты и легочной артерии, бicuspidальную аорту [190, 194]. В 1989 г. M.J.Glesby и R.E.Pyeritz предложили применять для обозначения данного состояния акроним «MASS-фенотип» по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [158].

V.A. McKusik (1996 г.) в базе данных наследственных болезней человека «On line Mendelian Inheritance In Man» (OMIM) выделил нозологическую страницу наследственных заболеваний соединительной ткани, в которой имеется 117 диспластических синдромов с установленным генным дефектом [189].

В 1990 году на первом регионарном симпозиуме в г. Омске при совместной работе педиатров, терапевтов и кардиологов было выделено 2 группы синдромов ДСТ: 1-я группа – дифференцированные ДСТ, имеющие определенный тип наследования, чаще аутосомно-доминантный, и четко очерченный клинический

симптомокомплекс: синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и др.; 2-я группа – недифференцированные дисплазии соединительной ткани, проявляющиеся неспецифичными внешними фенотипическими признаками и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов [51, 76, 109, 145, 150].

В последние годы координирующим научным звеном в вопросах систематизации данных о наследственных нарушениях соединительной ткани стала научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова во главе с профессором Э.В. Земцовским. По его инициативе в 2007 г. были созданы Комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» были утверждены и изданы в 2009 г., а уже в 2012 г. была выпущена их новая редакция [71].

На практике чаще приходится сталкиваться с многочисленными формами НДСТ, когда обнаружение признаков дисплазии не соответствует ни одному из дифференцированных заболеваний. Данная патология характеризуется широкой распространенностью, прогрессивностью течения, полиорганностью поражения, клиническим полиморфизмом, моделирует клинику основного заболевания, способствуя атипичному и затяжному течению, низкой эффективности терапии, ранней инвалидизации больных [20, 22, 53, 73, 105, 219].

1.3. Современные аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков

В педиатрии НДСТ посвящено большое число научных работ, что связано с высокой распространенностью, большим риском развития диспластикозависимых изменений и патологических состояний и может усугублять прогноз ассоциированных заболеваний [13, 14, 20, 175, 215, 220]. Однако точных данных о распространенности НДСТ у детей и подростков на сегодня не существует [59, 95].

Можно лишь предполагать, что частота выявления этого синдрома значительна, а статистические результаты во многом зависят от используемых методологических подходов и технической оснащённости медицинских учреждений [42, 44, 133]. Считается, что у лиц подросткового возраста отдельные признаки ДСТ могут встречаться с частотой от 14% до 85% [75, 76, 90, 99]. В зарубежной литературе ДСТ описывают как частое явление среди детей, насчитывающее 8-39% детей школьного возраста [212]. Такой разброс данных обусловлен нечеткостью учитываемых фенотипических признаков, отсутствием комплексного подхода к осмыслению проблемы [212, 224].

Кроме того, клинические проявления НДСТ столь многолики и разнообразны, что врач иногда не может видеть за частными её проявлениями наличие системной патологии [2, 155, 167, 223, 233, 235]. Синдром НДСТ чаще устанавливается уже у лиц трудоспособного, призывного и фертильного возраста, что значительно усугубляет тяжесть течения заболевания, ведет к ограничению профессионального выбора [32, 48, 79].

Именно прогрессивный характер течения многих диспластических изменений у детей заставляет рассматривать данное состояние как высокий фактор риска развития различных заболеваний, разрабатывать методы ранней диагностики, совершенствовать систему прогнозирования развития и течения НДСТ, ассоциированных с ней заболеваний [28, 93].

1.4. Этиология и патогенез недифференцированной дисплазии соединительной ткани

В настоящее время НДСТ принято считать мультифакториальной патологией, патогенетическую основу которой составляют индивидуальные особенности генома, а клиническую манифестацию моделируют условия окружающей среды [53, 60, 104, 117, 124]. Значение имеют мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, ответственных за формирование компонентов матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессах фибрил-

логенеза [10, 16, 109]. Лавинообразному росту мутаций способствует как влияние разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития (хронические заболевания матери, отягощенное течение беременности, различные тератогенные воздействия), так и ухудшение экологической обстановки, во многом связанное с техногенными катастрофами и повышением удельного веса предприятий, крайне негативно влияющих на здоровье [49, 109, 110, 222].

Многочисленными исследованиями было показано, что в основе патогенеза НДСТ лежит нарушение структуры и метаболизма основного белка соединительной ткани – коллагена [79, 103]. Коллагены – семейство структурных белков экстраклеточного матрикса соединительной ткани. Исходя из данных о свойствах и строении молекулы коллагена, на сегодняшний день различают 27 типов коллагенов, в синтезе которых принимают участие 42 гена; обнаружено более 1300 мутаций в 23 из них [4, 139]. Каждая ткань характеризуется достаточно строгим строением и соотношением типов коллагена. Наиболее распространены коллагены I – IV типов, а коллагены V – XII типов – минорны. В тканях подавляющая часть коллагена находится в составе коллагеновых волокон, они образуются из фибрилл, в процессе синтеза волокон принимают участие протеогликаны и гликопротеины, играющие роль интерфибрилярного цементирующего вещества [1]. Составляя более трети общей массы тела, 50% запаса коллагена приходится на ткани скелета, 40% – на кожу и 10% – на строуму внутренних органов [103].

Наиболее выраженные поражения претерпевают ткани с высоким содержанием коллагена. Фенотипические и органые изменения зависят от того, какой вид соединительной ткани преимущественно неполноценен. Основными органами-мишенями являются: кожа, опорно-двигательный аппарат, орган зрения, сердечно-сосудистая и нервная системы [5]. Качественные и количественные изменения состава коллагена сопровождаются вторичными метаболическими сдвигами в других структурных элементах соединительной ткани: эластических, ретикулиновых волокнах, протеогликановых комплексах и гликопротеинах [73].

Несмотря на то, что изучению этиологии и патогенеза НДСТ и связанных с нею хронических заболеваний посвящено большое количество работ, эта проблема по-прежнему актуальна [31, 98].

1.5. Диагностика дисплазии соединительной ткани

Первым шагом к созданию согласованных рекомендаций по диагностике наследственных ДСТ явилась Берлинская нозология 1986 г. Развитие молекулярной генетики довольно быстро потребовало пересмотра критериев диагностики синдрома Марфана (Гентские критерии) и синдрома Элерса-Данло (Вилльфраншские критерии). Затем последовал пересмотр критериев диагностики синдрома гипермобильности суставов в 1998 году – Брайтонские критерии с последующей их ревизией, проведенной в 2000 г. R.Grahame [163]. Разработанные рекомендации были призваны уменьшить гипердиагностику наследственных ДСТ и стать основой для совершенствования лабораторных методов и продолжения генетических исследований.

Сложность диагностики синдрома НДСТ обусловлена отсутствием общепринятых диагностических критериев [42]. Концепция НДСТ остается не признанной за рубежом, не отражена в МКБ-10, а её использование в существующем виде приводит к гипердиагностике патологии соединительной ткани [133].

В 2009 г. в национальных рекомендациях, созданных совместно педиатрами и терапевтами, было выделено 5 диспластических синдромов и фенотипов, введение которых в клиническую практику позволяет облегчить диагностику: MASS-фенотип (марфаноподобный фенотип), марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип [4, 5, 46, 72, 122]. В пересмотренных Рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» Российского кардиологического общества (2012 г.) больше внимания уделяется кардиологическим аспектам данной проблемы и отвергается право на существование термина «НДСТ», как не имеющего четкой клинической интерпретации. При постановке диагнозов рекомендуется

опираться на Международную классификацию болезней МКБ-10 и согласованные международные диагностические критерии наследственных нарушений соединительной ткани. Однако выделение только на основании клинической картины таких фенотипически схожих состояний, как марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип (MASS-фенотип), первичный пролапс митрального клапана (ПМК), синдром Элерса-Данло и др. практически невозможно [48]. Особенно малоприменяемо использование данных Рекомендаций для детей и подростков вследствие существенного перекрытия отдельных симптомов, нечеткости и вариабельности их проявления по мере роста ребенка [59, 67, 73].

Разработано большое число подходов к изучению НДСТ – эпидемиологический, классификационный, клинико-диагностический, биохимический, молекулярно-генетический, лечебно-профилактический, однако отсутствуют убедительные данные о преимуществах какого-либо одного из них [44, 98]. Это связано с отсутствием точного определения характера, количества и специфичности признаков НДСТ [4]. Вместе с тем, эксперты, работающие в области изучения НДСТ, подчеркивают, что в основу распознавания таких нарушений следует положить клинические данные [44, 145].

Считается, что наиболее значимыми клиническими маркерами НДСТ являются выраженная гипермобильность суставов, арахнодактилия, сколиоз, деформация грудной клетки и кожные фенотипические признаки [5, 41, 48]. Особенно сложным и практически неразработанным остается вопрос оценки степени тяжести НДСТ. Кадурина Т.И. с соавт. (2009 г) провели экспертную оценку значимости отдельных клинико-инструментальных и лабораторных критериев у детей и подростков с НДСТ в баллах, которые были определены с помощью Байесовского классификатора [48].

Среди инструментальных методов исследования наиболее важным является эхокардиография, выполнение которой обязательно при подозрении на ДСТ, поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти таких пациентов [72]. К кардиальным проявлениям НДСТ относят расширение восходящего отдела аорты, ПМК, малые аномалии развития сердца (МАРС): про-

лапсы трикуспидального и аортального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, асимметрия трехстворчатого аортального клапана, варикозная болезнь вен и другие аномалии, развившиеся в молодом возрасте [48, 72]. Одна из наиболее распространенных и клинически значимых аномалий клапанного аппарата сердца у детей – пролапс митрального клапана [57, 62]. В зарубежной литературе используется термин «миксоидная болезнь сердца» [196]. В последние годы как проявление «синдрома ДСТ сердца» стали рассматриваться аномально расположенные хорды [44, 188, 206]. Не менее важным является ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, позволяющее выявить птозы внутренних органов, малые аномалии развития желчного пузыря, селезенки и почек [72].

Лучевые методы диагностики тоже должны входить в обязательный перечень обследования при подозрении на ДСТ для выявления патологии опорно-двигательного аппарата [72].

Перечень лабораторных показателей, изменение которых удастся выявить при ДСТ, чрезвычайно широк, однако большинство из них не являются специфичными, а лишь характеризуют состояние отдельных видов соединительнотканых структур (соединительной, хрящевой, костной ткани, а также крови и лимфы) [72]. Возможности молекулярно-генетических методов, столь значимых в верификации наследственных форм ДСТ, остаются скромными при диагностике НДСТ, поскольку определенный генный дефект при этой патологии отсутствует [73]. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных НДСТ, на сегодняшний день существует неопределенность как в диагностике собственно НДСТ, так и в интерпретации ее клинических проявлений.

1.6. Клинические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Так как соединительная ткань в организме человека выполняет множество функций, аномалии ее развития характеризуются выраженным полиморфизмом

клинико-морфологических (диспластикозависимых) нарушений, что способствует формированию вторичных (ассоциированных) патологий со стороны внутренних органов и систем и проявляется развитием хронических заболеваний [48, 111]. Поэтому клинические проявления НДСТ принято подразделять на внешние, выявляемые при общем осмотре, и висцеральные. По литературным данным, степень изменения внутренних органов находится в зависимости от числа фенотипических признаков НДСТ [4, 24, 59, 193]. Так, установлена тесная взаимосвязь между количеством внешних стигм, степенью выраженности диспластических проявлений со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов. Считается, что выявление трех и более внешних фенотипических признаков дает основание предполагать наличие отклонений структуры внутренних органов [24, 45].

К основным диспластикозависимым нарушениям относят патологию опорно-двигательного аппарата, гипермобильность суставов, изменения сердечно-сосудистой системы (пролапсы и миксоматозные изменения клапанов сердца, аномалии хордального аппарата сердца, ангиодисплазии, варикозное расширение вен нижних конечностей), патология органа зрения (миопия, астигматизм, гиперметропия), изменения внутренних органов в виде аномалий строения (гипоплазия, перегиб, долихосигма, мегаколон), спланхноптозов, дивертикул, грыж. Многочисленными исследованиями доказано, что нейровегетативные расстройства (вегето-сосудистая дистония (ВСД), неврозоподобные состояния) являются клинически значимыми при НДСТ [1, 35, 39].

К ассоциированным относят заболевания, которые развились вследствие изменения органов и систем на фоне НДСТ: дискинезии; воспалительные заболевания, которые в большинстве случаев приобретают хроническую форму (гастрит, пиелонефрит и др.); артериальная гипертензия; эндокринопатии (аутоиммунный тиреоидит, диффузный зоб); остеопения и остеопороз; вторичный иммунодефицит [52, 192]. Механизмы формирования хронических заболеваний при НДСТ у подростков недостаточно изучены, по-прежнему нет единого подхода к

диагностике. Синдром НДСТ, как правило, устанавливается уже в зрелом возрасте [21].

1.6.1. Патология опорно-двигательного аппарата – клинический маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Изменения опорно-двигательного аппарата при НДСТ связаны с поражением плотной оформленной соединительной ткани. В связи с нарушением структуры коллагена происходят изменения строения хряща и задержка созревания эпифизарной зоны роста, что сопровождается удлинением трубчатых костей и клинически проявляется в виде различных аномалий строения скелета, обуславливая высокую распространенность патологий опорно-двигательного аппарата – долихостеномелии, арахнодактилии, сколиоза, плоскостопия [48, 59].

При проведении Всероссийской диспансеризации выявлен высокий удельный вес детей с болезнями костно-мышечной системы (класс XII (M00 – M99) МКБ-10), что, возможно, обусловлено наличием НДСТ [121].

1.6.1.1. Гипермобильность суставов

Одним из наиболее распространенных и, в то же время, обсуждаемых признаков ДСТ является гипермобильность суставов (ГС). Этот термин предложен J.H. Kirk и соавт. в 1967 году.

Гипермобильными считаются суставы, демонстрирующие избыточный диапазон движений [44, 153, 160, 177, 218]. Феномен ГС часто встречается в клинической практике, при этом у девочек всех возрастных групп ГС выявляется чаще [65, 88, 149]. Во взрослой популяции распространенность ГС, по данным Кадуриной Т.И., R. Grahame, V.C. Zweers., R. Keer, составляет в среднем 2%, а у детей – 5,7% [52, 162, 178, 179]. По данным Викторовой И.А., De Inocencio, A. Jansson, N. Adib и M.N. Sayler распространенность ГС у детей составляет от 3% до 65% с учетом пола, возраста, этнической принадлежности [14, 141, 157, 176, 216]. Каду-

рина Т.И. и Земцовский Э.В. приводят сведения, что частота ГС в азиатской популяции составляет 15-25%, а в европейской – 10% [44, 52]. Такие различия, вероятно, обусловлены отсутствием единых диагностических критериев ГС у детей и подростков [181]. Существует мнение, что традиционная оценка по шкале Бейтона дает завышенные результаты по распространенности ГС у детей [221]. Авторы считают, что более приемлемо для диагностики ГС у детей использовать пороговое значение по шкале Бейтона, равное 7 баллам. Однако единой точки зрения по использованию методики и критериев Бейтона у детей в настоящее время не существует. Поэтому L.D. Jelsma и соавт. (2013 г.) рекомендуют придерживаться стандартизированных критериев Бейтона, иначе результаты по распространенности ГС у детей будет невозможно оценить и сравнить [227].

В настоящее время ГС классифицируют по: распространённости (локализованная или генерализованная формы); отсутствию или наличию артралгий (доброкачественная ГС или синдром гипермобильности суставов); по генезу (приобретённая или наследственная). Доброкачественная гипермобильность суставов проявляется избыточной подвижностью ≥ 4 -х суставов при отсутствии артралгий. Синдром гипермобильности суставов диагностируется при сочетании признаков ГС с клинической симптоматикой (артралгии, вывихи и подвывихи суставов).

Процесс унификации медицинской терминологии привел к утверждению в качестве международного термина «синдром гипермобильности» в рубрике XIII «Артропатии при неревматических заболеваниях», пункт 3 «Врожденные дефекты метаболизма соединительной ткани» вместе с синдромами Марфана и Элерса-Данло (М 35.7 по МКБ-10) [4, 31].

До сегодняшнего дня сохраняется нерешенным вопрос: представляет ли ГС верхний предел варианта нормы амплитуды движений суставов у детей, или же он является одним из признаков нарушения соединительной ткани? [78]. При отсутствии жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата избыточная подвижность суставов у детей может рассматриваться как особенность конституции, либо возрастная или этническая норма [52]. При этом отмечается, что данный синдром может быть следствием различных метаболических и эндокринологических

нарушений (в частности, рахита) и ряда других причин [65]. Кроме того, ГС входит в симптомокомплекс дифференцированных ДСТ (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.). Различие между гипермобильным вариантом синдрома Элерса-Данло и доброкачественной ГС неясно, и возможно, по мнению Т. Hermanns-Lê с соавт. (2012), последний представляет собой мягкий вариант синдрома Элерса-Данло [143].

Подростков с ГС относят к группе высокого риска по развитию воспалительных и дегенеративных артропатий и остеопороза [88, 128, 140, 147, 154]. Кроме того, ГС может выступать фактором патогенеза деформаций позвоночника и плоскостопия [152, 166, 177].

1.6.2. Патология сердечно-сосудистой системы

Соединительная ткань участвует в формировании каркаса сердца практически на всех этапах онтогенеза, следовательно, влияние любого повреждающего фактора может привести к аномалиям сердечно-сосудистой системы [25]. При этом в патологический процесс вовлекаются сердечные клапаны, подклапанный аппарат, перегородки сердца и магистральные сосуды. По данным Г.Н. Верещагиной (2008) частота «диспластического сердца» у лиц с НДСТ составляет более 80% [13]. Клиническая и гемодинамическая манифестация МАРС проявляется не сразу после рождения, а спустя многие годы, нередко на фоне приобретенных заболеваний. По данным О.А. Мутафьяна (2005), малые аномалии развития сердца, особенно ПМК, выявляются у 5,4% детей до 1 года, к 6-14 годам выявляемость возрастает до 22-31%, и к 15-17 годам снижается до 14,1% [68].

Пролапс митрального клапана – полиэтиологический синдром. Он может быть врожденным и приобретенным; первичным, генетически детерминированным, выделенным как самостоятельная нозология (I 34.1 по МКБ-10), и вторичным, развившимся как осложнение или одно из проявлений первичного заболевания (ревматизм, инфекционный эндокардит, наследственные заболевания соединительной ткани и др.) [68].

Пролабирование створок митрального клапана может быть обусловлено: миксоматозным изменением и разрыхлением соединительнотканых структур клапана и их неполноценностью, малыми анатомическими диспропорциями клапанного аппарата (аномальным прикреплением или удлинением хорд, отклонениями в структуре и прикреплении папиллярных мышц), функциональными причинами, связанными как с воспалительными и дегенеративными изменениями, так и с нарушением вегетативной иннервации подклапанных структур при вегетативной дисфункции. Определенную роль в развитии ПМК могут играть электролитные нарушения, в частности, внутритканевый дефицит магния. Так, известно, что дефицит магния снижает активность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген [23, 58, 63].

Соединительнотканые аномалии сердца и сосудов представляют много-сторонний интерес и, прежде всего, привлекают к себе внимание в связи с большим риском развития таких осложнений, как нарушение ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия различных сосудов и внезапная смерть [11, 24, 36, 87].

Большое количество публикаций свидетельствует о лабильности артериального давления у больных с ДСТ, о частом сочетании ДСТ с артериальной гипертензией [13, 27, 38, 106]. В то же время приводятся данные об ассоциации ДСТ, особенно ПМК, с артериальной гипотензией и гиперпарасимпатикотонией [12, 25].

Еще один немаловажный аспект НДСТ – полисистемность поражения, при этом нарушения какой-либо одной системы могут запустить патологическую цепочку изменений в другой. В частности, нарушение осанки и сколиоз (наиболее часто встречаемая патология опорно-двигательного аппарата при НДСТ) сопровождаются уменьшением экскурсии грудной клетки и диафрагмы, жизненной емкости легких, колебаний внутригрудного давления, что, в свою очередь, может привести к уменьшению объема грудной полости, сдавлению и смещению сердца и сосудов с нарушением притока и оттока крови, снижению физиологических ре-

зервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушению адаптационных возможностей организма [50, 54, 108]. Однако основное внимание при НДСТ уделяется непосредственно аномалиям сердца, им посвящено большое количество работ, детально изучены механизмы гемодинамических нарушений при различных МАРС. Значительно меньше данных о состоянии сердечно-сосудистой системы у подростков с внешними признаками НДСТ, не имеющих грубых структурных изменений сердца и сосудов. Как правило, такие дети находятся вне зоны внимания специалистов, а предъявляемые жалобы недооцениваются [6].

1.7. Метаболизм костной ткани у детей и подростков

Кость – динамичная ткань с постоянно протекающими разнонаправленными процессами: формирования (синтеза) и ее разрушения (резорбции) [134]. Интенсивность этих процессов различна в разные возрастные периоды. В раннем детстве и подростковом возрасте новая кость синтезируется значительно быстрее, чем разрушается старая кость. В результате кость становится длиннее, тяжелее и прочнее. Процесс синтеза превалирует до достижения пика костной массы. С рождения до 3 лет рост костной массы составляет около 30%. С 3 лет и до периода полового созревания прирост костной массы замедляется [130]. В период пубертатного ростового скачка ускоряются процессы как костеобразования, так и резорбции, с относительным преобладанием первого, и происходит максимальный прирост костной массы (пик) [185, 199, 217]. Считается, что именно в этот период накапливается около половины костной массы взрослых, и ее недостаточный набор проявляется в дальнейшем в снижении минеральной плотности кости, что является одним из патогенетических факторов развития остеопороза [43, 66, 129, 186, 208, 210].

Остеопороз – частое нарушение развития костей, он относится к типичным мультифакторным заболеваниям, в возникновении которого играют роль как генетические, так и средовые факторы [46]. Остеопороз характеризуется снижением плотности и ухудшением качества костной ткани, что приводит к хрупкости ске-

лета, повышает риск переломов и ассоциируется с большими материальными затратами и со значительной смертностью [132, 138, 209].

Остеопороз - второе по распространенности (после сердечно-сосудистых) заболевание. По данным Российской ассоциации по остеопорозу, в Российской Федерации данным заболеванием страдают 14 млн. человек, еще 20 млн. имеют остеопению [97]. На протяжении многих лет остеопороз рассматривался как заболевание пожилых людей или даже элемент физиологического старения, однако в последнее время установлено, что в его развитии существенную роль играют нарушения, проявляющиеся уже в детском возрасте [164]. Снижение минеральной плотности кости на 11–32% имеют до 57% подростков 11–16 лет, и около 10% из них переносят хотя бы один перелом. Рассмотрение и идентификация факторов риска снижения минеральной плотности кости в детском и подростковом возрасте особенно важны на доклиническом этапе при формировании групп риска остеопороза [46, 169, 198, 213, 228].

Остеопороз протекает бессимптомно до тех пор, пока не случится низкоэнергетический перелом, поэтому важным направлением в изучении остеопороза является выявление факторов риска его развития [231, 232]. Наличие признаков НДСТ входит в критерии определения риска остеопении и остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте [97, 142, 168, 204]. И.А. Скрипниковой и соавт. (2010) приводятся данные, что в случае, если уровень костной массы в подростковом возрасте был ниже нормы на 5-10%, в зрелом возрасте на 25-50% чаще встречается перелом шейки бедра [17]. Однако механизмы негативного влияния НДСТ на костную ткань немногочисленны и требуют уточнения. Низкая минеральная плотность кости и раннее развитие остеопороза чаще рассматриваются в связи с отставанием полового развития или угасанием эстрогенной активности, с неадекватным обеспечением кальцием, обусловленным различными причинами, с наличием ряда хронических заболеваний [185].

Выраженная гетерохрония ростовых процессов, несбалансированность анатомических и физиологических характеристик подростка на фоне перестройки гормональной регуляции предъявляют повышенные требования к соединительной

ткани. Ее несостоятельность приводит к нарушению структуры костной ткани, её функциональным расстройствам с последующим развитием остеопороза [131, 195, 230]. Так, Е.М. Спивак, С.А. Комракова (2010) у 60% детей 9-14 лет с НДСТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника выявили снижение минеральной плотности костной ткани, свидетельствующее о наличии остеопении [103]. По другим данным, выраженное снижение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела и/или всего скелета установлено у 57,6% детей с клинически выраженным симптомокомплексом ДСТ, из них остеопороз – у 15,2%, в то время как у детей контрольной группы – только у 24,2% [46].

В период роста с целью диагностики нарушения обмена соединительной ткани на биохимическом уровне проводят исследования показателей костного ремоделирования – это строго сопряженные процессы резорбции и формирования костной ткани [19, 82]. Основными клетками, активность которых определяет характер ремоделирования, являются остеобласты и остеокласты. Первые продуцируют компоненты костного матрикса (коллаген и основное вещество), а вторые отвечают за резорбцию костной ткани [135, 205]. Активность и функциональное состояние остеобластов оценивают по продуцируемым ими продуктам, к которым относятся ферменты и органические компоненты костного матрикса – коллаген 1-го типа, остеокальцин, следовые количества других белков [187].

В процессе синтеза коллагена 1-го типа из проколлагена 1-го типа во внеклеточном пространстве под воздействием пептидаз высвобождаются карбокси-(С)- и амино-(N)концевые пропептиды (P1CP и P1NP) [18]. Вновь образовавшиеся молекулы коллагена 1-го типа включаются в построение костного матрикса, а оба пропептида попадают в сосудистое русло, где могут быть количественно измерены и использованы в качестве маркеров костеобразования [100]. В процессе формирования коллагена 1 типа P1NP выходит в интрацеллюлярное пространство и затем в кровоток. Показано, что прием пищи и циркадные ритмы существенно не влияют на уровень P1NP в сыворотке крови [126].

Остеокальцин – кальцийсвязывающий неколлагеновый белок [200]. От 70% до 90% остеокальцина включается в костный матрикс, а остальная часть попадает в кровоток, где его концентрация варьирует в зависимости от возраста. Известно, что сывороточный остеокальцин (интактная форма) является маркером активности остеобластов и, следовательно, адекватного остеогенеза [165, 237].

Оценка процесса распада коллагена осуществляется на основании исследования содержания аминокислот в моче (оксипролина, пиридинолина и др.) или уровня фрагментов молекулы коллагена 1 типа (β -CrossLaps, C- и N-концевые телопептиды) [48, 137, 170, 180, 207, 234]. Однако выделение с мочой маркеров распада костного коллагена считают нерациональным, так как их содержание подвержено значительным биологическим вариациям в процессе роста [170]. Считают, что объектом выбора может быть кровь, поскольку в ней одновременно можно проводить определение любого набора маркеров, характеризующих обменные процессы костной ткани [61, 77].

Учитывая социальную значимость проблемы остеопороза, изучение процессов костного ремоделирования у подростков с НДСТ представляется актуальным.

1.8. Метаболические особенности при наличии недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Соединительная ткань – наиболее распространенная ткань организма, она выполняет, как минимум, пять важнейших функций: биомеханическую (опорно-каркасную), трофическую (метаболическую), барьерную (защитную), пластическую (репаративную) и морфогенетическую (структурно-образовательную) [67, 116]. Поэтому нарушения строения соединительной ткани не могут не отразиться на состоянии обмена веществ в целом, изменения которого оцениваются по различным биохимическим и гормональным показателям сыворотки крови. Однако данный вопрос недостаточно изучен. Имеются публикации, содержащие сведения о гормональном фоне при различных ДСТ или отдельных нозологических проявлениях НДСТ. В частности, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов приводят противоречивые

данные коллег о содержании кортизола в сыворотке крови у пациентов с синдромом Марфана: одни данные свидетельствуют о повышенном уровне кортизола, другие, наоборот, – о пониженном [106, 107]. Приводятся также результаты исследования соматотропного гормона, показывающие, что обмен коллагеновых волокон при синдроме Марфана четко соответствует показателям этого гормона. Высказывается мнение, что в возникновении тяжелых сердечно-сосудистых расстройств при этом синдроме (аневризма аорты и других сосудов, ПМК) главная роль должна отводиться именно соматотропному гормону. По мнению авторов, диапазон эндокринных расстройств у больных НДСТ может оказаться достаточно широким.

В настоящее время активно обсуждаются взаимосвязи между костным, углеводным и липидным обменами. Большое количество публикаций свидетельствует о том, что кость является неотъемлемой частью системы, регулирующей энергетический обмен [151, 201, 238]. В частности, интеграция костного метаболизма с энергетическим была представлена в модели, связывающей наличие инсулина в остеобластах с костным оборотом и регулированием чувствительности к инсулину периферических органов [171, 172, 173]. В экспериментальных исследованиях на мышцах с дефицитом рецепторов к инсулину на остеобластах установлено, что остеобласты являются важной мишенью, используемой инсулином для контроля гомеостаза глюкозы и индуцирования деятельности остеокластов как механизма регулирования активации остеокальцина [136]. Показано, что инсулин стимулирует активацию остеокальцина, который, в свою очередь, регулирует высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы и производство адипонектина клетками жировой ткани [136, 172, 173, 197]. Имеются данные, что пониженное содержание остеокальцина в сыворотке крови может служить независимым фактором риска развития диабета 2 типа [125]. В то же время исследование остеокальцина у детей с метаболическим синдромом, но с нормогликемией, не выявило связи между его уровнем и показателями инсулинорезистентности [211]. Изучение влияния физиологических колебаний уровня инсулина в течение

дня на метаболизм костной ткани у людей не установило регулирующей роли инсулина [148].

Резюме

1. НДСТ – широко распространенный синдром у детей и подростков, характеризующийся прогрессирующей течением, полиорганным поражением, клиническим полиморфизмом. Данная проблема обусловлена отсутствием общепринятых диагностических критериев, что определяет значительную варибельность имеющихся в литературе сведений по ее распространенности у детей и подростков и обуславливает невозможность их сопоставления и сравнения.

2. Наличие НДСТ сопряжено с патологией опорно-двигательного аппарата (гипермобильность суставов, сколиоз, плоскостопие), сердечно-сосудистой системы (пролапсы и миксоматозные изменения клапанов сердца, аномалии хордального аппарата сердца, ангиодисплазии, варикозное расширение вен нижних конечностей), органа зрения (миопия, астигматизм, гиперметропия); нейровегетативными расстройствами (ВСД, неврозоподобное состояние).

3. Для НДСТ характерны изменения внутренних органов в виде аномалий строения (гипоплазия, перегиб, долихосигма, мегаколон), спланхноптозов, дивертикул и грыж, вследствие чего развиваются дискинезии, воспалительные заболевания, которые в большинстве случаев приобретают хроническую форму.

4. В основе патогенеза НДСТ лежит нарушение структуры и метаболизма основного белка соединительной ткани – коллагена. Маркерами, демонстрирующими синтез коллагена 1-го типа являются карбокси -(C) и амино-(N) концевые пропептиды (P1CP и P1NP), распад коллагена - аминокислоты в моче (оксипролин, пиридинолин и др.) или уровень фрагментов молекулы коллагена 1 типа в сыворотке крови (β -CrossLaps, C- и N-концевые телопептиды). Имеются результаты исследований, показывающие, что обмен коллагеновых волокон четко соответствует показателям активности соматотропного гормона.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с протоколом, который одобрен комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГЛПУ «НКЦ ОЗШ» №110 от 29.11.2009г. и этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России № 5683 от 18.12.2017г.

Исследование выполнено на базе детской поликлиники Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров» (ГАУЗ КО ОКЦ ОЗШ), главный врач – В.В. Агаджанян; зав. детской поликлиникой – Т.А. Бочкова, г. Ленинск-Кузнецкий. В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования выделены четыре основных этапа (схема исследования представлена на рисунке 1).

В рамках первого этапа исследования проведено обследование учеников, в возрасте 10-14 лет (n=110) МОУ «Основная общеобразовательная школа № 19» г. Ленинска-Кузнецкого Кемеровской области. Разработан инструмент скрининговой оценки распространенности НДСТ у подростков. На втором этапе исследования для оценки распространенности НДСТ у подростков проведено сплошное когортное исследование, заключающееся в анкетировании учеников (возрасте 10-14 лет) с помощью диагностического вопросника трех общеобразовательных средних школ в г. Ленинск-Кузнецкий (n=1560). Целью третьего этапа исследования стало изучение антенатальных факторов развития обследуемых подростков и определение предиктивного значения исследуемых факторов в отношении НДСТ. На четвертом этапе определяли наличие у детей (n=110) заболеваний и диспластических изменений внутренних органов. Исследовали метаболические показатели и маркеры костного ремоделирования.

В рамках исследования использованы методы: анамнестический, клинический, самотестирования, лабораторной, функциональной и лучевой диагностики. Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.



Рисунок 1. Схема исследования

2.1. Разработка и стандартизация инструмента скрининговой оценки распространённости недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков (I этап исследования)

Исследование проводили согласно этическим принципам Хельсинкской декларации (2000 г.). В рамках I этапа исследования проведена разработка инструмента скрининговой оценки распространённости НДСТ у подростков. Критериями включения подростков в исследование были: обучение в общеобразовательной школе, наличие информированного согласия одного из родителей, положительная реакция подростка на проведение исследования.

2.1.1. Общая характеристика обследованных подростков, участвующих на I этапе исследования

Для оценки наличия НДСТ у подростков были обследованы все ученики в возрасте от 10 до 14 лет (средний возраст $11,9 \pm 1,40$) МОУ «Основная общеобразовательная школа №19» г.Ленинска-Кузнецкого Кемеровской области (всего 110 человек, из них 57 мальчиков (52%) и 53 девочки (48%)).

Наличие и степень выраженности НДСТ определяли по шкале балльной оценки значимости фенотипических критериев с оценкой суммарной величины баллов с помощью Байесовского классификатора [48]. Значимость фенотипических признаков в оценке степени выраженности НДСТ представлена в табл. 1.

С учетом анализа проведенного исследования были сформированы 2 группы подростков: с наличием НДСТ, $n=81$ (73,6%) – сумма баллов 12 и более и без НДСТ (условно здоровые, $n=29$) – 26,4%, соответственно, от 0 до 11 баллов.

2.1.2. Разработка вопросника для скрининга недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков

В результате диссертационного исследования, проанализировав литературные сведения о диагностической значимости различных внешних признаков НДСТ и результаты собственного исследования, был разработан вопросник для скрининга НДСТ у подростков (табл. 2).

Таблица 1. Значимость фенотипических признаков в оценке степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Признак	Баллы
Физическое развитие/ конституциональный тип	
Индекс Кетле – до 25 перцентиля	2
Индекс Кетле – от 25 до 10 перцентиля	3
Индекс Кетле – от 10 до 3 перцентиля	4
Астенический тип конституции	2
Кожа, волосы, ногти, ушные раковины, роговица, мышцы	
Кожа бархатная, нежная	2
Кожа тонкая	3
Кожа гиперэластичная	
- легкая степень	3
-умеренная степень	4
-выраженная степень	6
Келоидные рубцы	3
Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	4
Атрофические стрии	6
Симптом папирусной бумаги	
-мелкие участки	3
-крупные участки	6
Экхимозы/ носовые кровотечения	3
Голубые склеры	2
Волосы (тонкие, ломкие)	2
Ногти (мягкие, ломкие, расслаивающиеся)	2
Ушные раковины (мягкие, сворачиваются в трубочку)	3
Грыжи	4
Челюстно-лицевая область	
Готическое/высокое небо	3
Аномалии прорезывания зубов	3
Нарушение прикуса	2
Костно-суставная система	
Долихостеномелия	4
Гипермобильность суставов	
-умеренная	3
-выраженная	6
Арахнодактилия	6
Сколиоз	
-I степени	3
-II степени	4
Асимметрия стояния лопаток, «вялая осанка»	2
Плоскостопие	3
«Хруст» в суставах	2

Вопросник состоит из оценки всего семи признаков НДСТ, которые отражены в 12 вопросах, сформулированных с использованием простых терминов, чтобы они были понятны как подросткам, так и их родителям. Для наглядности часть вопросов дополнена рисунками. На каждый вопрос нужно было отвечать «да» или «нет», определяя соответствующие баллы, с помощью которых оценивались признаки. По сумме баллов определяли наличие (13 и более баллов) или отсутствие (0-12 баллов) признаков НДСТ.

При выборе маркеров дисплазии учитывали простоту, доступность, скорость, объективность и воспроизводимость тестов для их выявления. По предложенному вопроснику, выраженность гипермобильности суставов может принять 5 баллов (по сумме пяти последних тестов). От тестов, отражающих переразгибание в коленных и локтевых суставах, решено было отказаться в связи с субъективностью визуальной оценки угла разгибания. Для выявления арахнодактилии включили в вопросник два теста – «тест запястья» и «тест большого пальца» (в сумме 7 баллов). Кроме того, в вопросник включены: наличие тонкой кожи (4 балла), гиперэластичности кожных покровов (5 баллов), грубых рубцов (3 балла), мягких ушных раковин (3 балла), голубых склер (4 балла).

Также вопросник предусматривал внесение информации о дате рождения, пол ребенка, массе тела, росте. Помимо этого была представлена краткая информационная справка для родителей, а также согласие (подпись) одного из родителей (Приложение 1).

Апробацию вопросника провели на этой же выборке подростков ($n=110$, 57 мальчиков (52%) и 53 девочки (48%)). После заполнения вопросника подростками совместно с родителями и подсчета суммы баллов, все дети были вновь распределены на группы. Основную группу (с признаками НДСТ) составили 73 подростка с суммой баллов 13 и более, контрольную группу (условно здоровые) – 37 подростков с суммой баллов 12 и меньше.

Таблица 2. Вопросник для скрининга НДСТ у подростков

Вопрос	Рисунок	Да	Нет
Имеется ли у ребенка видимая сосудистая сеть (на груди, спине, конечностях) (тонкая кожа)	—	4	0
Возможно ли безболезненное оттягивание кожи на 2–3 см в области тыла кисти		5	0
Имеются ли грубые, выступающие рубцы после перенесенных операций или травм		3	0
Получается ли свернуть ушные раковины в трубочку	—	3	0
Какого цвета склеры у глазных яблок: голубоватые белые, желтоватые	—	4 0	0 0
Может ли ребенок: уложить большой палец любой кисти поперек ладони так, чтобы он выступал за край ладони		2	0
- обхватить запястье кистью другой руки так, чтобы при этом мизинец и большой палец соприкасались		5	0
- отвести мизинец правой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- отвести мизинец левой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- согнуть кисть правой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- согнуть кисть левой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- коснуться ладонями пола при наклоне туловища вперед (при прямых ногах)		1	0
Сумма баллов			

2.1.3. Физикальные методы оценки фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани

2.1.3.1. Оценка физического развития

Физическое развитие оценивали по общепринятым критериям с использованием таблиц перцентильных величин массы (кг) при различной длине тела (см) среди подростков одного возраста и пола. Нормальными считали вариации в пределах 75-ти и 25-ти центилей [83]. Кроме того, оценку роста к возрасту у подростков, участвующих на I этапе исследования, проводили по Z-score, который заключается в расчете числа стандартных отклонений (Standard Deviation Score, SDS), на которое исследуемый показатель отличается от медианы стандартной популяции [96, 191.]. Z-score вычисляли по уравнению:

$$\text{Z-score} = (\text{рост подростка (см)} - \text{медиана стандартной популяции (см)}) / \text{стандартное отклонение в стандартной популяции (SDS)}$$

Из уравнения следует, что показатель рост к возрасту Z-score стандартной популяции равен нулю. Если показатель роста у подростка, участвующего в исследовании, меньше медианы стандарта для данного возраста, то Z-score будет иметь отрицательную величину. Напротив, если выше медианы стандартной популяции, то Z-score – положительная величина [96]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, оценка показателя рост к возрасту – HAS (Height-for-Age Z-score) проводилась по следующим критериям:

HAS: низкорослость – при < -2 SDS; норма – от -2 до $+2$ SDS; высокорослость – при $> +2$ SDS [84].

Для оценки гармоничности физического развития рассчитывали индексы Кетле (ИК) и Варги (ИВ) по формулам:

$$\text{ИК} = \text{масса тела (кг)} / \text{длина тела (м}^2\text{)},$$

$$\text{ИВ} = (\text{масса тела (г)} / \text{рост}^2) - (\text{возраст (годы)} / 100).$$

Избыточной считали массу тела при ИК=25-29 кг/м², ожирение диагностировали при ИК \geq 30 кг/м². При значении ИВ в пределах 1,7-1,5 отмечали умеренное

снижение массы тела. При ИВ, равном 1,5 и ниже – выраженный дефицит массы тела [48] .

2.1.3.2 Оценка состояния кожных покровов

При оценке состояния кожи у подростков обращали внимание на её тонкость, вялость, растяжимость, наличие симптома «папиросной бумаги».

Тонкую кожу диагностировали по наличию видимой сосудистой сети на груди, спине, конечностях. Кожу расценивали как вялую при снижении естественной упругости и эластичности. О повышенной растяжимости кожи свидетельствовало безболезненное оттягивание на 2 – 3 см в области тыла кисти. Симптом «папиросной бумаги» – остающиеся на месте ссадин участки блестящей, атрофированной кожи.

2.1.3.3. Выявление скелетных аномалий

2.1.3.3.1. Долихостеномелия

Для подтверждения долихостеномелии использовали следующие расчетные индексы:

- соотношение длины кисти к росту $\times 100 > 11\%$;
- соотношение длины стопы к росту $\times 100 > 15\%$;
- разность между величинами размаха рук и ростом > 7 см;
- соотношение верхнего сегмента тела к нижнему – 0,85 и менее.

2.1.3.3.2. Арахнодактилия

Для выявления арахнодактилии использовали 3 теста:

- 1) Скрининг - тест «большого пальца». Большой палец легко укладывается поперек ладони и в этом положении выступает за её ульнарный край.
- 2) «Тест запястья». Подросток легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем.
- 3) Длина среднего пальца кисти превышает 10 см.

2.1.3.3.3. Гипермобильность суставов

Наличие и степень выраженности ГС оценивали по критериям Бейтона (P. Beighton, 1983) – табл. 3.

Показатель в 1 балл означает патологическое переразгибание сустава на одной стороне. При величине суммы баллов 0-2 подвижность суставов расценивалась как физиологический вариант нормы; 3-5 баллов – умеренная ГС; от 6 до 9 баллов – выраженная ГС.

2.1.3.3.4. Деформация стоп

Скрининговое обследование стоп проводилось плантографическим методом на Плантографе (изготовитель Мельников А.Э., г. Москва). При помощи кисти на обратную сторону резиновой основы планшета наносили краску. Под окрашенную поверхность укладывали лист бумаги. После переверота планшета при полной статической нагрузке на конечность проводился отпечаток стопы с последующим обведением контура стопы карандашом. Плантограммы оценивали графико-расчетным методом [115]. Соединив точку между III и IV пальцами с центром пятки, отсекается грузовой свод стопы от рессорного (линия В) – рис. 2. В норме закрашенная часть продольного свода должна доходить до этой линии. По внутреннему краю отпечатка проводится касательная, от середины которой через подсводное пространство восстанавливается перпендикуляр до линии, разделяющей грузовой и рессорный своды. Отрезок между двумя линиями делится на три части. При продольном плоскостопии I степени закрашенная часть плантограммы распространяется на 1/3 подсводного пространства. При II степени – на 2/3, а при III степени занимает все подсводное пространство.

При выявлении плоскостопия подростки были консультированы ортопедом. При необходимости для уточнения диагноза назначалось рентгенологическое исследование стоп.

Таблица 3. Оценка признаков гипермобильности суставов по Бейтону

Признаки		Невозможность выполнить	Возможно вы- полнить
Противопоставление большого пальца руки предплечью	Справа	0	1
	Слева	0	1
Разгибание 5 пальца руки более 90°	Справа	0	1
	Слева	0	1
Разгибание в локтевых суставах более 10°	Справа	0	1
	Слева	0	1
Разгибание в коленных суставах более 10°	Справа	0	1
	Слева	0	1
Наклон туловища при прямых ногах, ладони касаются пола	–	0	1
Сумма баллов всех признаков		От 0 до 9 баллов	

2.1.3.3.5. Патология позвоночника

Патологию позвоночника (сколиоз) диагностировали клинически при осмотре и рентгенологическим методом Коббса с последующей консультацией ортопеда. Согласно В.Д. Чаклину (1965 г.), выделяли четыре степени сколиоза позвоночника: I степень – изгиб позвоночника 0-5 градусов; II степень – 5-15 градусов; III степень – 15-80 градусов и IV степень – более 80 градусов [48].

2.2. Распространённость недифференцированной дисплазии соединительной ткани в популяции подростков в зависимости от пола, возраста (II этап исследования)

На II этапе исследования для оценки распространенности НДСТ у подростков проведено сплошное исследование, заключающееся в самотестировании учеников трех общеобразовательных средних школ г. Ленинска-Кузнецкого с помощью диагностического вопросника (рис. 1).

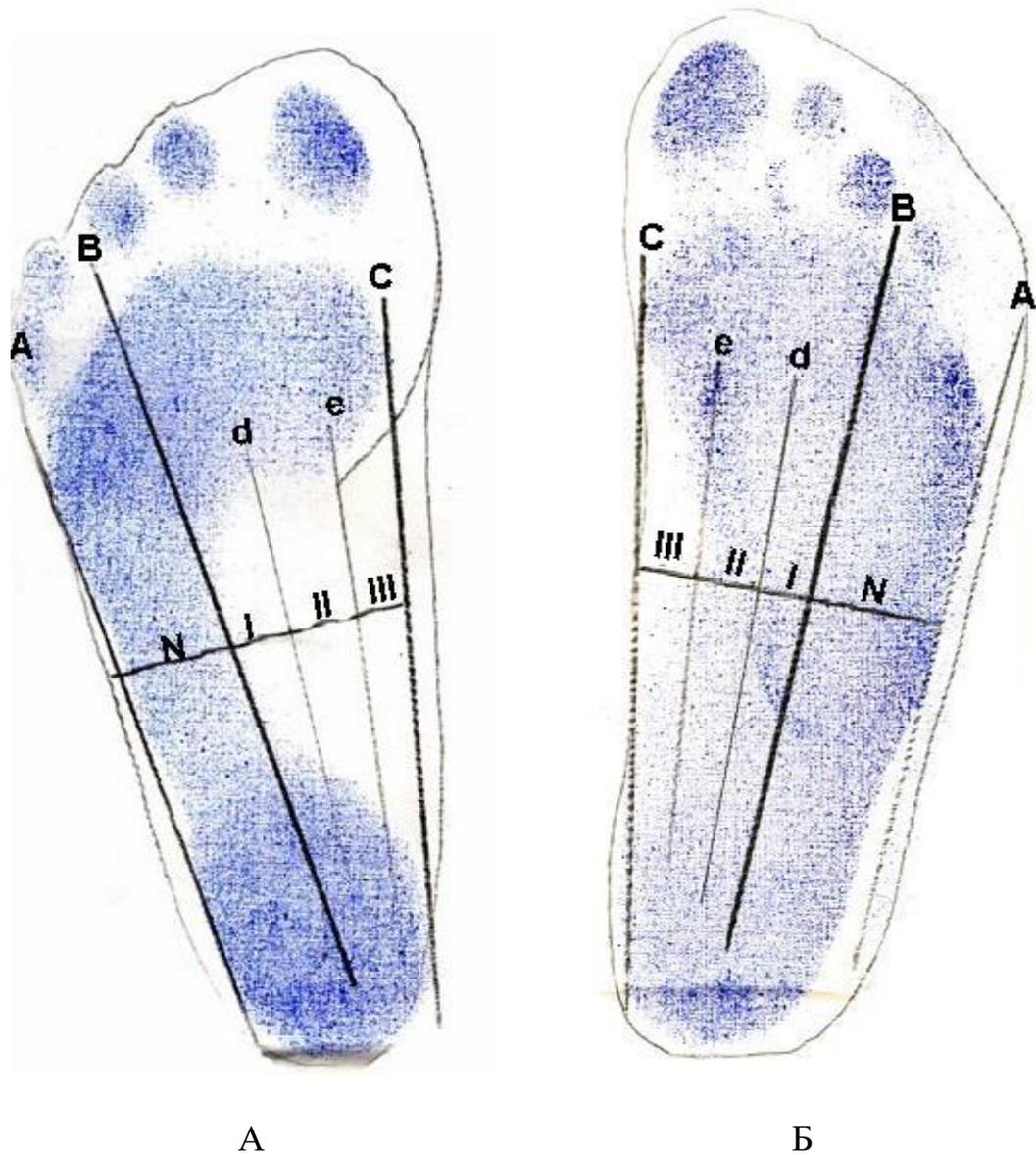


Рисунок 2. Типичные плантограммы стопы: А – без плоскостопия, Б – с плоскостопием 2 степени

Примечание: Линии А и С ограничивают наружную и внутреннюю поверхность подошвенной части стопы, В – линия, разделяющая грузовой и рессорный своды стопы, линии е и d разделяют пространство между В и С на 3 равные части.

В исследование были включены все подростки в возрасте 10-14 лет (всего 1560 человек, из них 752 (48,2%) мальчика и 808 (51,8%) девочек), не имевшие критериев исключения – отсутствие информированного согласия родителей, негативная реакция подростка на проведение исследования, вопросник заполнен не в полном объеме (т.е. должны быть ответы «да» или «нет» на все 12 вопросов). Во-

просник раздавали в школе присутствующим ученикам, который они заполняли дома совместно с родителями, отвечая на вопросы «да» или «нет». После заполнения вопросника и подсчета суммы баллов все участники были распределены на группы: группу с НДСТ составили 965 (61,9%) человек, группу без НДСТ (условно здоровые) – 595 (38,1%) человек. Информация о весе и росте подростков также была предусмотрена вопросником (отсутствие этих данных не исключало его из исследования). Наличие у детей зарегистрированных заболеваний определяли с помощью анализа медицинских амбулаторных карт.

2.3. Анализ факторов риска, ассоциированных с наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани, предиктивное значение исследуемых факторов в отношении изучаемого состояния (III этап исследования)

На III этапе исследования на основании анализа дородовых патронажей и выписок из роддомов, прикрепленных к амбулаторным картам, анализировали антенатальные факторы развития обследуемых подростков и определяли предиктивное значение исследуемых факторов в отношении НДСТ.

2.4. Прогностические факторы формирования сопутствующих патологических состояний при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (IV этап исследования)

В рамках IV этапа исследования подростки, участвовавшие на I этапе (n=110) согласно шкале балльной оценки значимости фенотипических критериев по степени выраженности дисплазии (Кадурин Т.И., Горбунова В.Н., 2009 г.) были распределены на 3 группы: с выраженной НДСТ (I группа) – 41 подросток с суммой баллов 24 и более, с умеренной НДСТ (II группа) – 40 человек (12 – 23 балла) и условно здоровые (без признаков НДСТ) – 29 человек (11 и менее баллов). С помощью анализа медицинских амбулаторных карт и в результате углубленного медицинского осмотра определяли наличие у подростков

заболеваний и выявляли диспластические изменения внутренних органов. Исследовали метаболические показатели и маркеры костного ремоделирования.

2.4.1. Ультразвуковое исследование внутренних органов

Для обнаружения висцеральной патологии использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки), щитовидной железы. Исследование проводили с помощью сканера A loka 1100 (Япония) датчиком 3,5 МГц. Данный раздел исследования проводился с участием врача отделения функциональной диагностики Вахрушевой Марии Николаевны.

2.4.2. Метод эхокардиографии

Автор выражает благодарность заведующей отделением функциональной диагностики ГАУЗ КО ОКЦ ОЗШ к.м.н. Власовой Ирине Валентиновне за помощь в проведении данного раздела исследования.

Эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование проводили аппаратом Acusson-128XP/10с (США) секторным датчиком 4 МГц. Выявляли признаки диспластических аномалий развития сердца [72]. Оценивали состояние клапанов сердца, наличие дополнительных хорд, трабекул в полостях сердца.

Все измерения и расчеты эхокардиографических параметров производились с помощью встроенного аналого-цифрового процессора системы Acusson. Измеряли следующие структурные параметры: толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), диаметр правого желудочка (ПЖ), диаметр левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка (КДРЛЖ и КСРЛЖ). Полученные значения оценивали по нормативным таблицам, соответственно возрасту, росту и полу ребенка [12].

Для оценки функции левого желудочка рассчитывали следующие ЭхоКГ показатели: конечный систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ) по фор-

муле: $КСОЛЖ = 7 * КСРЛЖ^3 / (2,4+КСРЛЖ)$; конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ) по формуле: $КДОЛЖ = 7 * КДРЛЖ^3 / (2,4+КДРЛЖ)$; ударный объем левого желудочка (УО) как разность КДО и КСО; минутный объем крови (МОК) по формуле: $МОК = УО \times ЧСС$; сердечный индекс (СИ) по формуле: $СИ = МОК / \text{площадь поверхности тела}$ (определенную по специальным номограммам, основанным на сопоставлении массы тела и роста); ударный индекс (УИ) по формуле: $УИ = УО / \text{площадь поверхности тела}$; фракцию выброса (ФВ) по формуле: $УО / КДОЛЖ * 100$.

2.4.3. Исследование метаболических показателей

В качестве материала исследования использовали сыворотку венозной крови, полученной с помощью венепункции локтевой вены утром, натощак, в вакуумные системы забора крови в ходе диспансерного обследования детей в детской поликлинике ГАУЗ КО ОКЦ ОЗШ в один и тот же период времени года (ноябрь). Сыворотку отделяли от клеточных элементов немедленно после центрифугирования.

В день забора пробы крови в сыворотке определяли основные показатели липидного спектра крови (общий холестерол, триацилглицеролы, холестерол липопротеинов высокой плотности – ХСЛПВП, холестерол липопротеинов низкой плотности – ХСЛПНП и холестерол липопротеинов очень низкой плотности – ХСЛПОНП), углеводного (глюкоза), пуринового (мочевая кислота), белкового обмена (общий белок, альбумин, небелковые азотистые компоненты крови – креатинин, мочевины), показатели минерального обмена (общий кальций, неорганический фосфор, магний, железо), активность ферментов (лактатдегидрогеназа, аланин- и аспартаттрансферазы, креатинфосфокиназа, липаза, щелочная фосфатаза) автоматизированными методами (анализатор «НІТАСНІ-912», Roche Diagnostics Corporation) с последующим замораживанием аликвот сыворотки при -20°C . Все последующие исследования выполнялись в размороженном материале одновременно, с использованием одних и тех же наборов реактивов.

Содержание холестерина липопротеинов низкой (ХСЛПНП) и очень низкой плотности (ХСЛПОНП) определяли расчетным методом, используя следующие формулы: $\text{ХСЛПОНП} = \text{TГ} / 2,2$;

$$\text{ХСЛПН} = \text{ОХС} - \text{ХСЛПВП} - \text{ХСЛПОНП}.$$

Величину индекса атерогенности (ИА) определяли по формуле

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) / \text{ХСЛПВП}.$$

2.4.5. Определение маркеров костного ремоделирования

Активность процесса формирования костной ткани оценивали по содержанию в сыворотке крови P1NP (N-terminal propeptide of type I collagen – общего аминотерминального пропептида проколлагена 1-го типа), остеокальцина и активности щелочной фосфатазы.

Характеристика костной резорбции производилась с помощью определения сывороточного β -CrossLaps – продукта деградации коллагена I типа (β -isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I – карбокси-терминального телопептида коллагена I типа) [170].

Уровни маркеров P1NP и β -CrossLaps определяли электрохемилюминесцентным методом с помощью модульной платформы «Cobas 6000 SWA» (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием реактивов Roche Diagnostics, Германия.

Содержание остеокальцина в сыворотке крови измеряли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Immulite One» (США) с использованием реактивов фирмы Siemens Healthcare Diagnostics, Великобритания.

2.5. Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 6.0 (“StatSoft, Inc.”) и IBM SPSS Statistics 20,0. Для проверки

характера распределения полученных количественных показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При несоответствии данных закону нормального распределения результаты представлены в виде Me (LQ-UQ), где Me – медиана и (LQ-UQ) – интерквартильный разброс (25%-75%). Если соответствует – данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение. Качественные признаки представлены в виде абсолютной (n) и относительной величины (%). Для выявления различий между группами по количественным показателям использовали параметрический критерий Стьюдента, в случае множественных сравнений – однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Различия по количественным параметрам между группами выявляли с помощью непараметрических критериев (Краскела-Уоллиса – для нескольких групп с последующей процедурой множественного сравнения Даннетта при выявлении различий и Манна-Уитни – для сравнения двух групп). Межгрупповое сравнение категориальных данных осуществляли с учетом объема выборки с помощью критерия долей χ^2 или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей качественных признаков осуществляли с помощью двухстороннего критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера по таблицам сопряженности с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Взаимосвязи между количественными признаками устанавливали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Выявление прогностических факторов осуществляли с использованием метода бинарной логистической регрессии с последующим построением рабочей характеристической кривой (ROC-анализ).

**ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИНСТРУМЕНТА
СКРИНИНГОВОЙ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ (I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**3.1. Распространенность внешних признаков недифференцированной
дисплазии соединительной ткани у подростков,
включенных в I этап исследования**

В рамках I этапа исследования были сформированы 2 группы подростков: с наличием НДСТ (81 человек) и без НДСТ (условно здоровые) – 29 подростков. По соотношению мальчиков и девочек, возрасту, росту и массе тела группы статистически не отличались ($\chi^2=1,66$) – табл. 4.

Таблица 4. Характеристика подростков, включенных в I этап исследования

Параметр	Подростки с НДСТ (n=81)	Подростки без НДСТ (n=29)	p
Мальчики, абс. (%)	39 (48,1)	18 (62,1)	0,198
Девочки, абс. (%)	42 (51,9)	11 (37,9)	0,198
Возраст, годы	12,0 (10,5-13,0)	12,0 (11-13)	0,252
Рост, см	154,0 (145,25-162,25)	162,5 (144,25-170,50)	0,103
Вес, кг	43,5 (35,75-51,75)	43,0 (35,5-54,0)	0,535
Физическое развитие (по центильным таблицам), абс. (%):			
- ниже среднего	26 (32,0)	0 (0)	-
- выше среднего	5 (6,2)	0 (0)	
HAS (по Z-score), SDS	+ 0,26 (-0,37 - +0,99)	+ 0,23 (-0,63 - +1,44)	0,677
-низкорослость абс. (%)	1 (1,2)	1 (3,4)	0,460
-высокорослость абс. (%)	6 (7,4)	3 (10,3)	0,696
Избыток массы тела, абс. (%)	6 (7,4)	0 (0)	-
Недостаток массы тела, абс. (%)	19 (23,5)	0 (0)	-

Примечание: HAS – Height-for-Age Z-score; SDS – Standard Deviation Score

Среди внешних признаков дисплазии соединительной ткани у подростков группы с НДСТ чаще встречались тонкая кожа (51,8%), гиперэластичность кожных покровов (35,8%), мягкие ушные раковины (75,3%), асимметрия лопаток (77,8%) и голубые склеры (54,3%). Эти симптомы в среднем в 2-3 раза чаще наблюдались в группах детей с НДСТ. Кроме того, в среднем в 1,5 раза чаще наблюдали наличие долихостеномелии и в несколько раз чаще – арахнодактилии (табл. 5).

Таблица 5. Распространенность внешних признаков НДСТ у подростков, включенных в I этап исследования

Признаки	Подростки с НДСТ (n=81)	Подростки без НДСТ (n=29)	P
Тонкая кожа	42 (51,8)	6 (20,7)	0,004
Гиперэластичность кожных покровов	29 (35,8)	5 (17,2)	0,063
Келоидные рубцы	18 (22,2)	5 (17,2)	0,571
Пигментация кожи над остистыми отростками	12 (14,8)	3 (10,3)	0,75
Экхимозы / носовые кровотечения	3 (3,7)	3 (3,4)	0,186
Голубые склеры	44 (54,3)	7 (24,1)	0,005
Тонкие, ломкие волосы	29 (35,8)	2 (6,9)	0,003
Ломкие, мягкие ногти	32 (39,5)	5 (17,2)	0,029
Мягкие ушные раковины	61 (75,3)	9 (31,0)	0,001
«Готическое», высокое небо	37 (45,7)	8 (27,6)	0,089
Аномалии прорезывания зубов	32 (39,5)	5 (17,2)	0,029
Нарушение прикуса	29 (35,8)	10 (34,5)	0,89
Асимметрия лопаток, вялая спина	63 (77,8)	8 (27,6)	0,001
Долихостеномелия	49 (60,5)	11 (37,9)	0,036
Арахнодактилия	30 (37,0)	5 (17,2)	0,049
Гипермобильность суставов	81 (100)	0 (0)	-

При этом у девочек преобладали такие признаки, как тонкая кожа, ломкие ногти, тонкие волосы, гиперпигментация кожи над остистыми отростками (табл. 6). Для мальчиков более характерны аномалии прорезывания зубов и нарушение прикуса.

Таблица 6. Распространенность внешних признаков дисплазии у подростков, включенных в I этап исследования в зависимости от пола

Признаки	Всего, абс.	Девочки (n=54), абс. (%)	Мальчики (n=56), абс. (%)
Физическое развитие			
- ниже среднего	21	10 (18,5)	11 (19,6)
- выше среднего	5	2 (3,7)	3 (5,4)
Избыток массы тела	6	3 (5,5)	3 (5,4)
Дефицит массы тела	19	12 (22,2)	7 (12,5)
Кожа, волосы, ногти, ушные раковины, рогавица, мышцы			
Кожа бархатная, нежная	68	32 (59,3)	36 (64,3)
Кожа тонкая	48	29 (53,7)*	19 (33,9)
Кожа гиперэластичная	21	10 (18,5)	11 (19,6)
Келоидные рубцы	23	10 (18,5)	13 (23,2)
Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	15	12 (22,2)*	3 (5,4)
Атрофические стрии	4	3 (5,5)	1 (1,7)
Симптом папирусной бумаги			
-мелкие участки	8	5 (9,2)	3 (5,3)
-крупные участки	5	4 (7,4)	1 (1,7)
Экхимозы/ носовые кровотечения	5	5 (9,2)*	0
Голубые склеры	51	27 (50,0)	24 (42,8)
Волосы (тонкие, ломкие)	31	24 (44,4)*	7 (12,5)
Ногти (мягкие, ломкие)	37	24 (44,4)*	13 (23,2)
Ушные раковины (мягкие)	70	31 (57,4)	39 (69,6)
Грыжи	15	8 (14,8)	7 (12,5)
Челюстно-лицевая область			
Готическое/высокое небо	45	19 (32,5)	26 (46,4)
Аномалии прорезывания зубов	37	10 (18,5)	27 (48,2)*
Нарушение прикуса	39	13 (24,1)	26 (46,4)*
Костно-суставная система			
Долихостеномелия	64	31 (57,4)	33 (58,9)
Гипермобильность суставов			
-умеренная	40	16 (29,6)	24 (42,8)
-выраженная	41	26 (48,1)	15 (26,7)
Арахнодактилия	35	20 (37,0)	15 (26,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ между девочками и мальчиками

Гипермобильность суставов была выявлена только у подростков с НДСТ. В группе условно здоровых ГС не превышала 2 баллов, что расценивалось как физиологический вариант нормы. С одинаковой частотой ГС наблюдалась как у девочек, так и у мальчиков, однако у девочек выраженность данного синдрома была значительней: средний балл (медиана) по шкале Бейтона у девочек составил 5,0 (3,0–8,0), у мальчиков – 4,0 (2,0–6,0) ($p=0,015$). Редко отмечалось наличие келоидных рубцов, пигментации кожи над остистыми отростками, экхимозы / носовые кровотечения. У подростков без НДСТ в 37,9% случаев встречалась долихостеномелия.

3.2. Физическое развитие подростков, включенных в I этап исследования

Известно, что физическое развитие является одним из ведущих показателей состояния здоровья подрастающего поколения [101]. Длина и масса тела, а также их соотношение являются важнейшими интегральными характеристиками морфофункционального статуса человека на протяжении всей его жизни [118]. При анализе антропометрических показателей (по центильным таблицам) установлено, что у 32% подростков с НДСТ отмечается физическое развитие ниже среднего, в то время как выше среднего наблюдается только у 6,2% подростков (табл. 4). У всех подростков без НДСТ физическое развитие было среднее гармоничное.

Проведенный в данном исследовании анализ средних величин показателя рост к возрасту (HAS) по Z-score у подростков показал незначительное смещение его параметров в обеих группах в сторону повышения относительно эталонной популяции: они имели положительные значения (+0,26 SDS – в группе с НДСТ и +0,23 SDS – в группе условно здоровых, $p=0,677$), но находились в пределах допустимого диапазона колебаний [144]. Положительные значения показателя HAS свидетельствуют о том, что рост исследуемых подростков несколько выше, чем в стандартной популяции (рис.3).

При этом в результате анализа показателя HAS Z-score обнаружено, что рост, соответствующий возрасту, выявлен у большинства подростков обеих групп (91,4% подростков с НДСТ и 86,3% – в группе условно здоровых) – табл. 7. С одинаковой частотой при отсутствии гендерных различий в группах встречались как высокорослость (7,4% случаев в группе с НДСТ и без НДСТ – 10,3%), так и низкорослость (1,2% случаев и, соответственно, 3,4% случаев) – табл. 8.

Таблица 7. Распределение показателя рост к возрасту (HAS) Z-score в исследуемых группах

Группа	Z-score					
	< -2	-2 – -1	-1 – 0	0 – +1	+1 – +2	> +2
с НДСТ (n=81), абс. (%):	1 (1,2)	10 (12,3)	21 (26)	29 (35,8)	14 (17,3)	6 (7,4)
без НДСТ (n=29), абс. (%):	1 (3,4)	2 (6,9)	8 (27,6)	7 (24,2)	8 (27,6)	3 (10,3)

Примечание: жирным шрифтом выделена норма

Таблица 8. Распределение показателя рост к возрасту (HAS) Z-score в исследуемых группах в зависимости от пола

Группа	Пол	Z-score					
		< -2	-2 – -1	-1 – 0	0 – +1	+1 – +2	> +2
с НДСТ, абс. (%)	М (n=39)	-	4 (10,3)	10 (25,6)	12 (30,7)	9 (23,1)	4 (10,3)
	Д (n=42)	1 (2,4)	6 (14,3)	11 (26,2)	17 (40,5)	5 (11,9)	2 (4,7)
без НДСТ, абс. (%)	М (n=18)	-	-	4 (22,3)	6 (33,3)	6 (33,3)	2 (11,1)
	Д (n=11)	1 (9,1)	2 (18,2)	4 (36,3)	1 (9,1)	2 (18,9)	1 (9,1)

Примечание: М – мальчики; Д – девочки. Жирным шрифтом выделена норма

Согласованность регуляции ростовых процессов у подростков отражает пропорциональность телосложения, характеризующаяся массо-ростовыми индексами (Кетле, Варги). При их оценке у 31% подростков с НДСТ установлено дисгармоничное развитие, преимущественно за счет выраженного дефицита массы тела: ИВ<1,5 отмечался у 23,5%; гиперстенический тип телосложения выявлен у 7,4% подростков.

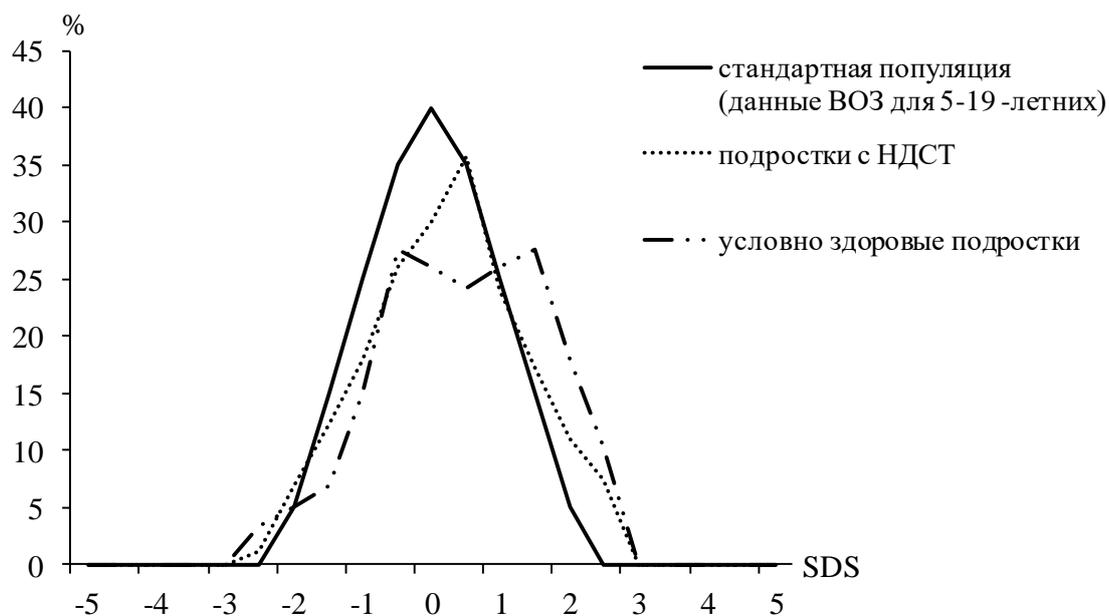


Рисунок 3. Распределение значений роста к возрасту (НАС) в исследуемых группах в сравнении со стандартной популяцией (5-19 лет), по данным ВОЗ
Примечание: SDS – Standard Deviation Score (стандартное отклонение)

3.3. Разработка инструмента скрининговой оценки недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Учитывая литературные данные и результаты собственного исследования, был разработан диагностический вопросник для скрининга НДСТ у подростков. При выборе маркеров дисплазии соединительной ткани учитывали простоту, доступность, скорость, объективность и воспроизводимость тестов для их выявления, часть вопросов дополнена рисунками. В отличие от известных диагностических шкал, представленный вопросник состоит из оценки всего семи признаков НДСТ, которые отражены в 12 вопросах, сформулированных так, чтобы можно было ответить на них неспециалисту [48].

Апробацию вопросника провели на выборке подростков, осмотренных и обследованных в рамках I этапа (рис. 1). Вопросник подросткам раздавали в детской поликлинике, куда они были приглашены, заполняли дома совместно с родителями, отвечая на вопросы «да» или «нет».

По результатам самотестирования у 73 подростков сумма баллов составила 13 и более, они были включены в основную группу (с признаками НДСТ); у 37 подростков сумма баллов не превысила 12, они составили контрольную группу (условно здоровые). По соотношению мальчиков и девочек группы не отличались друг от друга (табл. 9).

По распространенности отдельных маркеров НДСТ у подростков изучаемых групп существенной разницы не установлено.

Таблица 9. Сравнительная характеристика подростков по результатам осмотра и самотестирования

Признаки	Распределение подростков после осмотра, абс (%)		Распределение подростков после самотестирования, абс. (%)	
	Группа с НДСТ (n=81)	Группа без НДСТ (n=29)	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=37)
Пол, девочки / мальчики	42 / 39 (51,9 / 48,1)	11 / 18 (37,9 / 62,1)	38 / 35 (52,1 / 47,9)	15 / 22 (40,5 / 59,5)
Гипермобильность суставов	81 (100) *	0 (0)	73 (100)#	4 (10,8)
Тонкая кожа	42 (51,8)*	6 (20,7)	43 (58,9)#	5 (13,5)
Гиперэластичная кожа	29 (35,8) *	5 (17,2)	33 (46,6)#	1 (2,7)
Келоидные рубцы	18 (22,2) *	5 (17,2)	20 (27,4)#	3 (8,1)
Голубые склеры	44 (54,3)*	7 (24,1)	47 (64,4)#	4 (10,8)
Мягкие ушные раковины	61 (75,3)*	9 (31,0)	62 (84,9)#	8 (21,6)
Арахнодактилия	30 (37,0)*	5 (17,2)	34 (46,6)#	1 (2,7)

Примечание:

* – статистически значимые различия между группами после осмотра

– статистически значимые различия между группами после самотестирования

Диагностическую эффективность разработанного вопросника оценивали путем анализа характеристической кривой (ROC – анализ) – рис. 4. Площадь под кривой составила 0,877 (ДИ: 0,810-0,945; $p < 0,001$), что свидетельствует о достаточно высокой диагностической точности. По нашим данным, сумма баллов, равная 13 и более, позволяет установить наличие НДСТ. Диагностическая чувстви-

тельность – 81,5%, диагностическая специфичность – 79,3%. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между суммами баллов, полученных при самотестировании по вопроснику и с помощью способа определения степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей и подростков, составил $\rho=0,74$ ($p<0,001$).

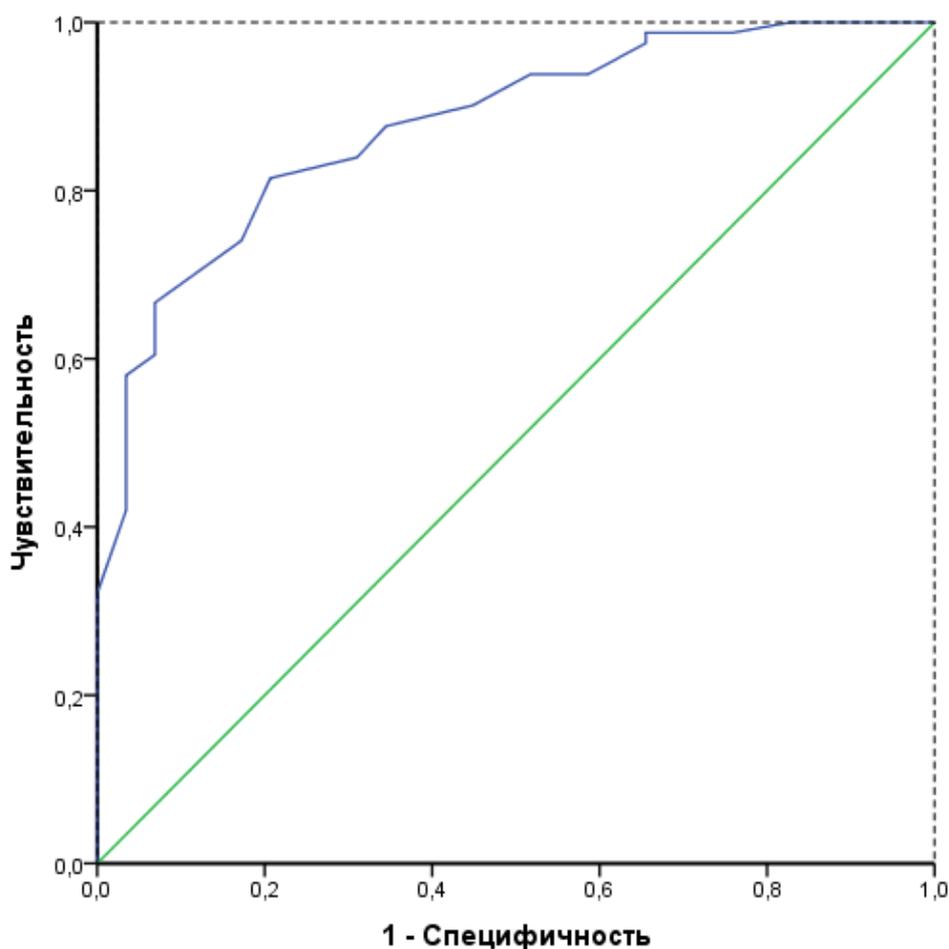


Рисунок 4. Характеристическая кривая (ROC кривая) зависимости чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях суммы баллов

Резюме:

1. Наиболее часто встречаются у подростков с НДСТ гипермобильность суставов, асимметрия лопаток, нарушение осанки / сколиоз, мягкие ушные раковины, тонкая кожа, долихостеномелия, голубые склеры, гиперэластичная кожа. Физическое развитие среднее гармоничное было у 61,8% подростков с НДСТ.

2. Разработанный диагностический вопросник, состоящий из 12 вопросов с наглядными рисунками, позволяет быстро, с 81,5% диагностической чувствитель-

ностью и 79,3% специфичностью установить наличие диспластического фенотипа и может быть рекомендован как для популяционных исследований, так и для скрининга НДСТ у подростков на первичном амбулаторном приеме педиатра. Положительный результат скрининга предполагает дальнейшее обследование для выявления органных изменений и уточнения диагноза.

Клинический случай подростка с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Подросток Ф. 14 лет. Пол женский. Рост 177 см., вес 51,5 кг. Индекс Кетле – 17,8, индекс Варги – 1,5. Физическое развитие выше среднего, дисгармоничное, за счет дефицита массы тела. Предъявляет жалобы на быструю утомляемость, частые головные боли, головокружения, плохую переносимость физических нагрузок.

Анамнез матери (по данным амбулаторной карты): возраст матери на момент рождения ребенка составил 30 лет, семейное положение – замужем. Беременность 1, протекала на фоне токсикоза, анемии и хронической гипоксии плода.

Объективно

Кожа бледно - розового цвета, тонкая, гиперэластичная, отмечалась гиперпигментация над остистыми отростками позвонков. Рубцовых изменений кожи нет. Атрофических стрий нет. Волосы тонкие, ломкие; ногти мягкие, тонкие, расслаивающиеся. Ушные раковины мягкие, сворачиваются в трубочку. Склеры голубые; высокое (готическое) небо. Асимметрия стояния лопаток. Рубцовых изменений кожи нет. Долихостеномелия: соотношение длины кисти к росту $\times 100 = 12\%$, соотношение длины стопы к росту $\times 100 = 15\%$, разность между величинами размаха рук и ростом = 8 см, соотношение верхнего сегмента тела к нижнему = 0,85. Арахнодактилия: тест «большого пальца» и тест «запястья» положительные с обеих сторон, длина среднего пальца кисти = 11 см. Гипермобильность суставов по Бейтону – 9 баллов, что свидетельствует о выраженной гипермобильности суставов. При оценке степени выраженности дисплазии соединительной ткани по Т.

И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой (2009 г.) сумма баллов равна 32, что свидетельствует о наличии выраженной НДСТ.

Зев спокоен. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена, тоны сердца громкие, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке. Живот обычной конфигурации, при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание, со слов, не нарушены.

Параклинические данные:

Общий анализ крови

Заключение: Лейкоциты $4,71 \cdot 10^9/\text{л}$; гемоглобин 129 г/л; эритроциты $4,71 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гематокрит 36,4%; тромбоциты $250 \cdot 10^9/\text{л}$ (вариант возрастной нормы).

Биохимический анализ крови

Заключение: общий белок 72,3 г/л; альбумины 44,6 г/л; глюкоза 3,2 ммоль/л; общий билирубин 13,9 мкмоль/л; аспартаттрансфераза 19,3 ЕД/л; аланинтрансфераза 10,8 ЕД/л; амилаза 12,8 ЕД/л; липаза 42,6 ЕД/л; мочевины 3,0 ммоль/л; креатинин 37,2 ммоль/л; холестерин 3,9 ммоль/л; триглицериды 0,8 ммоль/л; мочевая кислота 217,2 ммоль/л (вариант возрастной нормы).

Показатели костно-минерального обмена

Заключение: β -CrossLaps 1020 пг/мл; Total PINP 703 нг/мл; остеокальцин 14,3 нг/мл; кальций 2,43 ммоль/л; фосфор 1,26 ммоль/л; магний 0,87 ммоль/л (снижение содержания остеокальцина)

Дополнительные методы исследования

Плантография, заключение: Плоскостопие обеих стоп 1 степени.

Эхокардиография, заключение: Проплап митрального клапана 1 степени без регургитации. Дополнительные хорды левого желудочка.

Ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, заключение: Реактивные изменения печени. Гипокинезия желчного пузыря.

Консультация врачей-специалистов (по данным амбулаторной карты)

Ортопед, заключение: Идиопатический сколиоз 1 степени, плоскостопие обеих стоп 1 степени.

Невролог, заключение: Вегето-сосудистая дистонии с выраженным астеническим синдромом.

Окулист, заключение: Миопия обоих глаз слабой степени. Кардиолог (от 21.11.13г.) заключение: Пролапс митрального клапана 1 степени без регургитации.

Педиатр, заключение: Синдром НДСТ: идиопатический сколиоз 1 степени, плоскостопие обеих стоп 1 степени; миопия обоих глаз слабой степени; пролапс митрального клапана 1 степени без регургитации; дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу.

Проведено самотестирование подростка с помощью разработанного диагностического вопросника (рис. 5). Заключение: 28 баллов, что свидетельствует о наличии НДСТ.

Уважаемые родители! Цель анкетирования – оценить состояние соединительной ткани у подростков. Сведения представляют научно-практический интерес, будут использованы в работе детской поликлиники ГАУЗКО «ОКЦОЗШ». Конфиденциальность персональных данных гарантируется.

Вопросник

ФИО ребенка Ф. В. С. Пол Муж. (скр.)
 Дата рождения 15.11.2001 Рост 174 см Вес 52 кг.

Вопрос	Рисунок	Да	Нет
Имеется ли у ребенка видимая сосудистая сеть (на груди, спине, конечностях) (тонкая кожа)		4	0
Возможно ли безболезненное оттягивание кожи на 2–3 см в области тыла кисти		5	0
Имеются ли грубые, выступающие рубцы после перенесенных операций или травм		3	0
Получается ли свернуть ушные раковины в трубочку		3	0
Какого цвета склеры у глазных яблок: Голубоватые Белые, желтоватые		4 0	0 0
Может ли ребенок: уложить большой палец любой кисти поперек ладони так, чтобы он выступал за край ладони		2	0
- обхватить запястье кистью другой руки так, чтобы при этом мизинец и большой палец соприкасались		5	0
- отвести мизинец правой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- отвести мизинец левой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- согнуть кисть правой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- согнуть кисть левой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- коснуться ладонями пола при наклоне туловища вперед (при прямых ногах)		1	0
Сумма баллов		28 баллов	

Примечание: Прочитайте внимательно вопрос (чтобы ответить на него, попробуйте с ребенком выполнить задание), обведите в кружок (о) или пометьте галочкой (v) соответствующий балл в колонках: «Да» (при возможности выполнить задание ребенком) или «Нет» (если ребенок выполнить задание не может). Затем подсчитайте сумму выделенных Вами баллов.

Подпись / Фамилия И.О. родителя

Ф. В. С.

Дата заполнения

20.11.2015 г.

Рисунок 5. Самотестирование с помощью разработанного вопросника

ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПОПУЛЯЦИИ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА (II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)

4.1. Распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани в популяции подростков

В рамках II этапа исследования было проведено обследование 1560 подростков трех общеобразовательных средних школ г. Ленинска-Кузнецкого методом сплошной выборки с помощью разработанного вопросника, который раздавали в школе присутствующим ученикам 10-14 лет, заполняли дома совместно с родителями, отвечая на вопросы «да» или «нет» (рис. 1). Вернуть заполненный вопросник подростки должны были не более, чем через 3 дня. При статистическом анализе учитывали тот вопросник, который соответствовал критериям включения: наличие информированного согласия родителей, положительная реакция подростка на проведение исследования, вопросник заполнен в полном объеме (ответы «да» или «нет» на все 12 вопросов).

Анализ результатов анкетирования показал высокую распространенность отдельных признаков НДСТ у подростков, в 61,9% случаев сумма баллов превысила пороговое значение (13 баллов и выше), что позволило отнести таких подростков в группу с НДСТ. При этом от 0 до 12 баллов было у 38,1% подростков, они составили группу без НДСТ (условно здоровые). В группе с НДСТ преобладали девочки (54,5%), у подростков без НДСТ – мальчики (52,6%, $p=0,006$) – табл. 10. Установлено, что подростки с признаками НДСТ статистически значимо старше по возрасту условно здоровых сверстников ($p=0,003$).

Среди отдельных признаков в группе с НДСТ чаще встречались мягкие ушные раковины (81,7%), гиперэластичная кожа (71%), голубые склеры (68,9%), гипермобильность суставов (68,9%) и арахнодактилия (55,3%) – табл. 11. Подростки из группы без НДСТ часто отмечали у себя наличие мягких ушных раковин и гипермобильности суставов (в 46,6% и 34,1% случаев, соответственно). Наиболее

патогномоничными признаками для подростков с НДСТ были арахнодактилия и гиперэластичность кожи, обнаруженные у значительно большего числа детей, чем в группе условно здоровых (55,3% против 9,6% и 71% против 15,6%).

Таблица 10. Клиническая характеристика групп подростков, включенных во II этап исследования

Параметр	Подростки с НДСТ (n=965)	Подростки без НДСТ (n=595)	p
Мальчики, абс. (%)	439 (45,5)	313 (52,6)	0,006
Девочки, абс. (%)	526 (54,5)	282 (47,4)	0,006
Возраст, годы	12,1±1,48	11,9±1,45	0,003
Рост, см	153,9 ±11,67 (n=869)	152,4 ±11,47 (n= 514)	0,023
Вес, кг	45,2 ±12,07 (n= 858)	45,3 ±12,36 (n=511)	0,796
Индекс Кетле, кг/м ²	18,7±3,29 (n= 822)	19,3±3,43 (n=481)	0,001
Индекс Варги	1,7±0,33 (n= 822)	1,8±0,34 (n=481)	0,001
Средняя сумма баллов по вопроснику	18,9±4,19	7,7±3,56	0,001
Нормальная масса тела, абс. (%)	360 / 822 (43,8)	242 / 481 (50,3)	0,023
Избыток массы тела, абс. (%)	32 / 822 (3,9)	35 / 481 (7,3)	0,008
Ожирение, абс. (%)	5 / 822 (0,6)	5 / 481 (1,0)	0,389
Дефицит массы тела, абс. (%)	430 / 822 (52,3)	204 / 481 (42,4)	0,001
Выраженный дефицит массы тела, абс. (%)	187 / 822 (22,8)	83 / 481 (17,3)	0,018

Таблица 11. Структура признаков НДСТ у подростков, включенных во II этап исследования

Признаки	Подростки с НДСТ (n=965), абс. (%)	Подростки без НДСТ (n=595), абс. (%)	p
Тонкая кожа	292 (30,3)*	41 (6,9)	0,001
Гиперэластичная кожа	685 (71,0)*	93 (15,6)	0,001
Келоидные рубцы	197 (20,4)*	55 (9,2)	0,001
Голубые склеры	665 (68,9)*	184 (30,9)	0,001
Мягкие ушные раковины	788 (81,7)*	277(46,6)	0,001
Арахнодактилия	534 (55,3)*	57 (9,6)	0,001
Гипермобильность суставов	665 (68,9)*	203 (34,1)	0,001

Примечание: * – статистически значимые различия между группами

При анализе гендерных различий в группе с НДСТ у девочек преобладали гипермобильность суставов (77,4%, против 58,8%, $p < 0,001$) и арахнодактилия (59,5% против 50,3%, $p = 0,004$) – табл. 12. У мальчиков – наличие келоидных рубцов (24,8% против 16,7%, $p = 0,002$) и мягких ушных раковин (85,4% против 78,5%, $p = 0,006$). В группе условно здоровых подростков у девочек также чаще встречались гипермобильность суставов (40,8% против 28,1%, $p = 0,001$) и голубые склеры (39% против 23,6%, $p < 0,001$). Для мальчиков было характерно наличие гиперэластичной кожи (19,2% против 11,7%, $p = 0,012$). В целом, у девочек чаще встречались гипермобильность суставов (64,4%), голубые склеры (59,3%) и арахнодактилия (42,1%). Келоидные рубцы в 19,1% и мягкие ушные раковины в 70,7% случаев – у мальчиков.

Таблица 12. Структура признаков НДСТ в зависимости от пола у подростков, включенных во II этап исследования

Признаки	Девочки, абс (%)			Мальчики, абс. (%)		
	Все (n=808)	с НДСТ (n=526)	без НДСТ (n=282)	Все (n=752)	с НДСТ (n=439)	без НДСТ (n=313)
Гипермобильность суставов	522 (64,6)*	407 (77,4)*	115 (40,8)*	346 (46,0)	258 (58,8)	88 (28,1)
Тонкая кожа	175 (21,7)	153 (29,1)	22 (7,8)	158 (21,0)	139 (31,7)	19 (6,1)
Гиперэластичная кожа	395 (48,9)	362 (68,8)	33 (11,7)	383 (50,9)	323 (73,6)	60 (19,2)*
Келоидные рубцы	108 (13,4)	88 (16,7)	20 (7,1)	144 (19,1)*	109 (24,8)*	35 (11,2)
Голубые склеры	479 (59,3)*	369 (70,2)	110 (39,0)*	370 (49,2)	296 (67,4)	74 (23,6)
Мягкие ушные раковины	533 (66,0)	413 (78,5)	120 (42,6)	532 (70,7)*	375 (85,4)*	157 (50,2)
Арахнодактилия	340 (42,1)*	313 (59,5)*	27 (9,6)	251 (33,4)	221 (50,3)	30 (9,6)

Примечание:* – различия между девочками и мальчиками

4.2. Физическое развитие подростков, включенных во II этап исследования

Анализ антропометрических показателей выявил статистически значимые различия между группами по росту и по массо-ростовым индексам (Кетле, Варги): в среднем, подростки с НДСТ более высокие ($153,9 \pm 11,67$), $p=0,023$. Наличие НДСТ у 52,3% подростков (девочки – 33,5%, мальчики – 18,8%), сопровождается отклонением физического развития за счет дефицита массы тела ($ИК < 18,5$), в том числе выраженного в 22,8% случаев ($ИВ < 1,5$), в сравнении с 42,4% условно здоровых ($p < 0,001$) – табл.10. При этом установлено, что у мальчиков с НДСТ дефицита массы тела встречался чаще в 1,4 раза, чем без НДСТ ($ОШ=1,4$; ДИ 95% 1,20–1,76). Астенический тип телосложения с недостаточной массой тела считает-

ся одним из признаков НДСТ [1, 146.]. У подростков без НДСТ, наоборот, чаще отмечали избыток массы тела – индекс Кетле=25-29 кг/м² (в 7,3% случаев, $p=0,008$).

4.3. Половозрастная характеристика подростков, включенных во II этап исследования

При оценке распространенности НДСТ в зависимости от возраста установлено, что она чаще встречалась в старшем возрасте (в среднем, на 7,4%, $p<0,05$) – табл. 13. Соотношение мальчиков и девочек не отличалось в различных возрастных группах. По росту статистически значимых различий между группами в разные возрастные периоды не было. При этом отклонение физического развития за счет дефицита массы тела (ИК<18,5) характерным оказалось для младшего подросткового возраста (у 10-летних встречали в 62,7% случаев и у 14-летних в 32,9%, $p<0,05$), в то время как избыток массы тела (ИК=25-29), наоборот – для старшего возраста. Также у подростков в старшем возрасте чаще, чем в младшем встречалась арахнодактилия (31,7% у 10-летних и 44,5% у 13-14-летних), а гипермобильность суставов, наоборот, реже (соответственно, 63,1% и 50,9%). По наличию других признаков НДСТ (тонкая кожа, гиперэластичная кожа, наличие келоидных рубцов, голубых склер и мягких ушных раковин) возрастных отличий не установлено.

При оценке половозрастного состава групп подростков с признаками НДСТ и без НДСТ отмечали статистически значимые различия по соотношению мальчиков и девочек в возрасте 14 лет: 113 (58,2%) девочек в группе с НДСТ против 35 (35,4%) – без НДСТ и мальчиков, соответственно, 81 (41,8%) против 64 (64,6%) человек ($p<0,001$) – рис. 6. По среднему росту различий между группами не было, однако были различия по массе тела у подростков 12 и 13 лет – больше была в группе без НДСТ (рис. 7). В частности, в группе с НДСТ у 12-летних подростков масса тела составляла $43,4\pm 9,9$ кг., тогда как в группе без НДСТ – $46,3\pm 11,2$ кг. ($p=0,027$). В 13 лет у детей с признаками НДСТ масса тела – $49,3\pm 9,8$ кг. и без НДСТ, соответственно, $52,3\pm 12,9$ кг. ($p=0,034$).

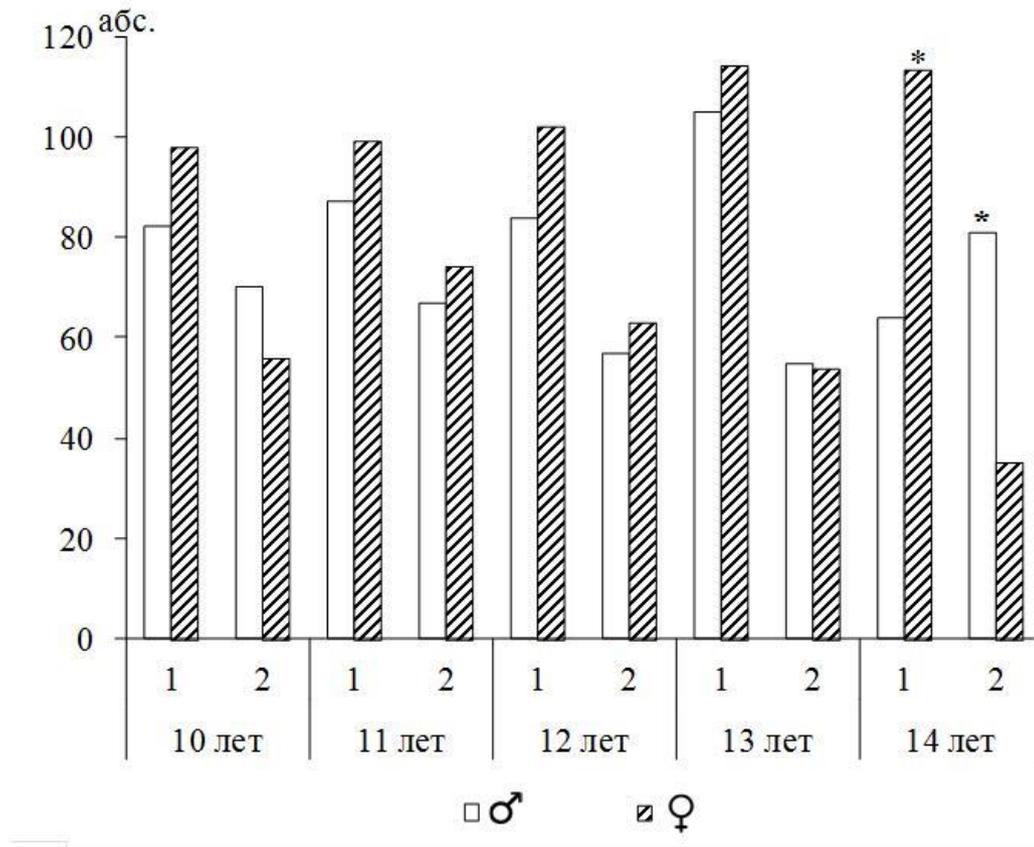


Рисунок 6. Половозрастной состав групп подростков с НДСТ (1) и без НДСТ (2)
 Примечание: * – статистически значимые различия по соотношению мальчиков и девочек между группами подростков с НДСТ (1) и без НДСТ (2)

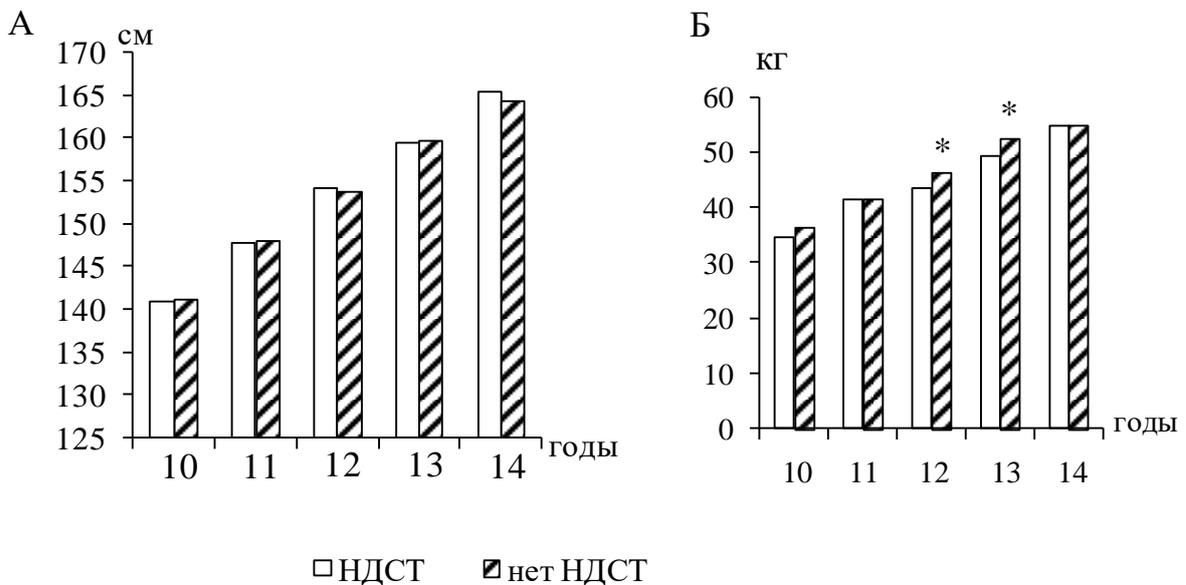


Рисунок 7. Рост (А) и масса тела (Б) подростков в разных возрастных группах
 Примечание: * – статистически значимые различия между группами подростков с НДСТ и без НДСТ

Таблица 13. Характеристика клинических признаков НДСТ у подростков в зависимости от возраста, включенных во II этап исследования

Признаки	Возраст (годы)				
	10 (n=306)	11 (n=327)	12 (n=306)	13 (n=328)	14 (n=293)
Мальчики, абс. (%)	152 (49,7)	154 (47,1)	141 (46,1)	160 (48,8)	145 (49,5)
Девочки, абс. (%)	154 (50,3)	173 (52,9)	165 (53,9)	168 (51,2)	148 (50,5)
Наличие ДСТ, абс. (%)	180 (58,8)	186 (56,9)	186 (60,8)	219 (66,8)*	194 (66,2)*
Нормальная масса тела, абс. (%)	109 (35,6)	135 (41,3)	160 (52,3)	189 (57,6)	183 (62,5)*
Избыток массы тела, абс. (%)	5 (1,6)	17 (5,2)	13 (4,2)	22 (6,7)*	20 (6,8)*
Ожирение, абс. (%)	-	-	1 (0,4)	4 (1,2)	5 (1,7)
Дефицит массы тела (в том числе выраженный), абс. (%)	192 (62,7)*	175 (53,5)	132 (43,1)	113 (34,5)	85 (29,0)
Выраженный дефицит массы тела, абс. (%)	71 (23,2)*	70 (21,4)	66 (21,6)	38 (11,6)	25 (8,5)
Тонкая кожа, абс. (%)	72 (23,5)	48 (14,7)	75 (24,5)	83 (25,3)	55 (18,8)
Гиперэластичная кожа, абс. (%)	138 (45,1)	154 (47,1)	148 (48,4)	178 (54,3)	160 (54,6)
Келоидные рубцы, абс. (%)	39 (12,7)	47 (14,4)	53 (17,3)	64 (19,5)	49 (16,7)
Голубые склеры, абс. (%)	169 (55,2)	168 (51,4)	161 (52,6)	178 (54,3)	173 (59,0)
Мягкие ушные раковины, абс. (%)	211 (69,0)	210 (64,2)	222 (72,5)	218 (66,5)	204 (69,6)
Арахнодактилия, абс. (%)	97 (31,7)	105 (32,1)	112 (36,6)	150 (45,7)*	127 (43,3)*
Гипермобильность суставов, абс. (%)	193 (63,1)*	190 (58,1)	161 (52,6)	175 (53,4)	149 (50,9)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами

Резюме

1. В результате исследования у 61,9% подростков выявлена НДСТ, из них девочек – 54,5%, мальчиков – 45,5%.

2. Установлена высокая распространенность таких признаков как гиперэластичная кожа, голубые склеры, мягкие ушные раковины, арахнодактилия и гипермобильность суставов. При этом в группе с НДСТ у девочек преобладали гипермобильность суставов и арахнодактилия, у мальчиков – наличие келоидных рубцов и мягких ушных раковин.

3. НДСТ у 52,3% подростков характеризуется отклонением физического развития за счет дефицита массы тела, в том числе выраженного (у 22,8%), причем вероятность данного признака у мальчиков с НДСТ в 1,4 раза выше, чем без НДСТ (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,20–1,76).

4. Установлено, что признаки НДСТ чаще встречаются у подростков старшего возраста – в 14 лет (в среднем, на 7,4%) в сравнении с детьми 10-летнего возраста.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ ПРИЗНАКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)

5.1. Структура патологических состояний у подростков, включенных во II этап исследования

В рамках II этапа исследования был проведен анализ амбулаторных карт, находящихся в детской поликлинике (всего 1211 карт из 1560, остальные карты, которые не удалось оценить, по тем или иным причинам отсутствовали в детской поликлинике, данные этих пациентов не были включены в анализ) с целью выявления наличия патологии органов и систем.

В результате анализа 1211 медицинских амбулаторных карт у существенно большего числа подростков с НДСТ, по сравнению с группой условно здоровых, наблюдали нарушение осанки и/или сколиотическую деформацию позвоночника I степени и плоскостопие (табл. 14).

Таблица 14. Структура патологических состояний у подростков

Заболевания	Подростки с НДСТ (n=750), абс. (%)	Подростки без НДСТ (n=461), абс. (%)	p
Нарушение осанки, сколиоз	253 (33,7)	68 (14,8)	0,001
Плоскостопие	126 (16,8)	46 (10,0)	0,001
Миопия	146 (19,5)	54 (11,7)	0,001
ВСД	101 (13,5)	33 (7,2)	0,001
Частые ОРЗ	104 (13,9)	43 (9,3)	0,019
Заболевания органов пищеварения	229 (30,5)	104 (22,6)	0,003
- ДЖВП	110 (14,7)	38 (8,2)	0,001
Заболевания органов дыхания	51 (6,8)	29 (6,3)	0,729
- Бронхиальная астма	19 (2,5)	8 (1,8)	0,379
Заболевания почек	36 (4,8)	15 (3,3)	0,193

Патология органа зрения (миопия) зарегистрирована у 19,5% подростков с НДСТ и у 11,7% – без признаков дисплазии ($p=0,001$), вегето-сосудистая дистония – у 13,5% и 10%, соответственно ($p=0,001$). Подростки с НДСТ чаще имели заболевания органов пищеварения (хронический гастродуоденит, холецистит, дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП)) – 30,5% подростков с НДСТ против 22,6% условно здоровых детей ($p=0,003$).

5.2. Риск формирования ассоциированных патологических состояний в исследуемых группах (по данным амбулаторных медицинских карт)

Известно, что существует взаимосвязь между наличием признаков НДСТ и дисфункцией одного или нескольких органов и систем [76]. Анализ данных, включенных в исследование показал, что при НДСТ шанс развития сколиоза и плоскостопия больше в 2,3 (ДИ 95% 1,80–2,91) и 1,7 (ДИ 95% 1,23–2,31) раз. Также установлена большая вероятность ВСД (ОШ=1,9; ДИ 95% 1,29–2,74), миопии (ОШ=1,7; ДИ 95% 1,29–2,74), заболеваний органов пищеварения (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,11–1,65), в том числе и ДЖВП (ОШ=1,8; ДИ 95% 1,25–2,53) в сравнении с подростками без признаков НДСТ (табл. 15).

Кроме того, при анализе взаимосвязи между наличием фенотипических признаков НДСТ и патологии у подростков установлено, что гипермобильность суставов вместе с гиперэластичностью кожи ассоциированы с повышенной вероятностью развития сколиоза (ОШ=2,5; ДИ 95% 2,12–2,90), плоскостопия (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,18–1,76), миопии (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,13–1,67) и ДЖВП (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,09–1,68) – табл. 16. При этом наличие трех фенотипических признаков НДСТ таких как гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа и арахнодактилия увеличивает риск диагноза плоскостопие в 1,5 раза (ОШ=1,5; ДИ 95% 1,13–2,07), вегето-сосудистая дистония в 1,7 раз (ОШ=1,7; ДИ 95% 1,27–2,37), миопия в 1,8 раз (ОШ=1,8; ДИ 95% 1,40–2,40) и ДЖВП в 1,6 раз соответственно (ОШ=1,6; ДИ 95% 1,17–2,19).

Таблица 15. Риск формирования (ОШ) патологических состояний у подростков в зависимости от НДСТ

Наличие НДСТ	Патология	Количество человек абс. (%)	ОШ	ДИ 95%
Подростки с НДСТ (n=750)	Сколиоз	253 (33,7)	2,3	1,80–2,91*
Подростки без НДСТ (n=461)		68 (14,8)	0,8	0,73–0,83
Подростки с НДСТ	Плоскостопие	126 (16,8)	1,7	1,23–2,31*
Подростки без НДСТ		46 (10,0)	0,9	0,88–0,97
Подростки с НДСТ	Вегето-сосудистая дистония	101 (13,5)	1,9	1,29–2,74*
Подростки без НДСТ		33 (7,2)	0,9	0,90–0,97
Подростки с НДСТ	Миопия	146 (19,5)	1,7	1,24–2,22*
Подростки без НДСТ		54 (11,7)	0,9	0,87–0,96
Подростки с НДСТ	Заболевания орга- нов пищеварения	229 (30,5)	1,4	1,11–1,65*
Подростки без НДСТ		104 (22,6)	0,9	0,84–0,96
Подростки с НДСТ	Дискинезия желче- выводящих путей	110 (14,7)	1,8	1,25–2,53*
Подростки без НДСТ		38 (8,2)	0,9	0,89–0,97
Подростки с НДСТ	Заболевания орга- нов дыхания	51 (6,8)	1,1	0,70–1,68
Подростки без НДСТ		29 (6,3)	1,0	0,97–1,03
Подростки с НДСТ	Заболевания почек	36 (4,8)	1,5	0,81–2,66
Подростки без НДСТ		15 (3,3)	1,0	0,96–1,01
Подростки с НДСТ	Частые ОРВИ	104 (13,9)	1,5	1,06–2,08*
Подростки без НДСТ		43 (9,3)	1,0	0,91–0,99

Примечание: * – статистически значимые различия между группами

Таблица 16. Риск развития (ОШ) патологических состояний в зависимости от совокупности фенотипических признаков НДСТ

Признаки НДСТ	Патология	ОШ	ДИ 95%
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа	Сколиоз	2,5	2,12–2,90*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа	Плоскостопие	1,4	1,18–1,76*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа + арахнодактилия		1,5	1,13–2,07*
Гипермобильность суставов + Гиперэластичная кожа + арахнодактилия	Вегето-сосудистая дистония	1,7	1,27–2,37*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа	Миопия	1,4	1,13–1,67*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа + голубые склеры		1,7	1,30–2,17*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа + арахнодактилия		1,8	1,40–2,40*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа	Дискинезия желчевыводящих путей	1,4	1,09–1,68*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа + арахнодактилия		1,6	1,17–2,19*
Гипермобильность суставов + гиперэластичная кожа + голубые склеры		1,4	1,06–1,91*

Примечание: * - статистически значимая взаимосвязь при $p < 0,05$

Установлено, что сочетание таких факторов, как миопия и ДЖВП, дефицит массы тела и сколиоз, плоскостопие и заболевания органов пищеварения сопряжены с повышенной вероятностью НДСТ в 2,5 раза (ОШ=2,5; ДИ 95% 1,01–5,97), 3,6 раз (ОШ=3,6; ДИ 95% 2,19–5,91) и 4,2 раза соответственно (ОШ=4,2; ДИ 95% 1,80–9,82) – табл. 17. Вместе с тем, совокупность сколиоза, миопии и заболеваний органов пищеварения увеличивает вероятность НДСТ в 8,6 раз (ОШ=8,6; ДИ 95% 1,14–65,22).

Таблица 17. Основные факторы риска (OR) НДСТ у подростков

Факторы	Наличие фактора	OR	ДИ 95%
Миопия + ДЖВП	есть	2,5	1,01–5,97*
	нет	0,9	0,97–0,99
Дефицит массы тела + сколиоз	есть	3,6	2,19–5,91*
	нет	0,9	0,84–0,91
Плоскостопие + заболевания органов пищеварения	есть	4,2	1,80–9,82*
	нет	0,9	0,93–0,98
Сколиоз + миопия + заболевания органов пищеварения	есть	8,6	1,14–65,22*
	нет	0,9	0,97–0,99

Примечание: * – статистически значимая взаимосвязь при $p < 0,05$

Резюме

1. Установлено, что у большего числа подростков с НДСТ отмечается наличие патологии костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопии, вегето-сосудистой дистонии, органов пищеварения (преимущественно, гепатобилиарной системы) в сравнении с группой условно здоровых.

2. У подростков, имеющих патологию костно-мышечной и гепатобилиарной систем, органа зрения, вегетативной нервной и сердечно-сосудистой системы риск наличия НДСТ значительно выше, чем у подростков, не имеющих этих патологий.

3. Гипермобильность суставов вместе с гиперэластичностью кожи ассоциированы с повышенной вероятностью сколиоза, миопии и ДЖВП. Сочетание трех фенотипических признаков НДСТ (гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа и арахнодактилия) увеличивает риск плоскостопия, вегето-сосудистой дистонии, миопии и ДЖВП.

4. Сочетание миопии и ДЖВП, плоскостопия и патологии органов пищеварения, дефицита массы тела и сколиоза сопряжены с повышенной вероятностью НДСТ. Вместе с тем сочетание сколиоза, миопии и заболеваний органов пищеварения увеличивает вероятность НДСТ в 8,6 раз (ОШ=8,6; ДИ 95% 1,14–65,22).

**ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ, ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ФАКТОРОВ В
ОТНОШЕНИИ ИЗУЧАЕМОГО СОСТОЯНИЯ
(III ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

6.1. Оценка течения антенатального периода (ретроспективный анализ)

В рамках III этапа исследования анализ акушерско-гинекологического анамнеза по данным дородовых патронажей и выписок из роддомов, прикрепленных к амбулаторным картам, не выявил существенных различий по внешним условиям проживания (геоклиматическим, социально-бытовым) женщин во время беременности. Производственные факторы у большей части тоже не отличались. Наличие вредных привычек отрицали почти все женщины (за исключением курения: 8 женщин в группе с признаками НДСТ и 2 – в группе без НДСТ). Средний возраст женщин в обеих группах на момент рождения ребенка составлял $23,0 \pm 3,5$ года, в 50% случаев беременность была первой, первые роды – в 70% случаев. Выкидыши в анамнезе отмечались у 2 женщин. Однако были установлены статистически значимые различия по течению беременности (табл. 18). В частности, в группе с НДСТ беременность в 61,7% случаев протекала на фоне анемии, против 31% – в группе без НДСТ; угрозы прерывания (42,0% и 27,6% соответственно), хронической гипоксии плода (42,0% и 13,8%) и хронической фетоплацентарной недостаточности – в 33,3% случаев с НДСТ и в 10,3% – без НДСТ, ранний гестоз зарегистрирован у 59,3%, против 31%, женщин, преэклампсия – у 25,9% с НДСТ и 10,3% – без НДСТ ($p < 0,05$). У большего числа матерей детей из группы с признаками НДСТ, по сравнению с группой без НДСТ, отмечали с одинаковой частотой наличие патологии сердечно-сосудистой системы (ВСД, артериальная гипертензия, гипотензия) и других хронических заболеваний (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) – в 35,8% случаев. Для выявления

прогностически значимых факторов антенатального периода в развитии НДСТ был проведен множественный логистический регрессионный анализ.

Таблица 18. Структура патологических состояний у матерей подростков во время беременности, включенных в III этап исследования, абс.(%)

Показатели	Подростки с НДСТ (n=81)	Подростки без НДСТ (n=29)
Анемия во время беременности	50 (61,7)*	9 (31,0)
Ранний гестоз	48 (59,3)*	9 (31,0)
Преэклампсия	21 (25,9)*	3 (10,3)
Угроза прерывания беременности	34 (42,0)*	8 (27,6)
Хроническая гипоксия плода	34 (42,0)*	4 (13,8)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	27 (33,3)*	3 (10,3)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	29 (35,8)*	4 (13,8)
Другие хронические заболевания	29 (35,8)*	3 (10,3)

Примечание: *- $p < 0,05$

6.2. Прогностическая значимость антенатальных факторов в развитии недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Пошаговое включение переменных в модель с использованием критерия Вальда позволило выделить наиболее значимые переменные (табл. 19). Среди факторов, исключенных из модели – возраст матери, наличие у нее сердечно-сосудистой патологии, миопии, поздняя беременность, поздние роды, хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности. Установлено, что предикторами формирования НДСТ к подростковому возрасту являются: течение беременности на фоне раннего гестоза (ОШ=10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемии беременной (ОШ=8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), преэклампсии (ОШ=6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хронической гипоксии плода (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83) и хронических заболеваний у матери (ОШ=3,6; ДИ 95% 0,86–15,48).

Причем сочетание анемии беременной как с хронической гипоксией плода, так и с ранним гестозом увеличивает вероятность формирования НДСТ у ребенка к подростковому возрасту в 7,2 раза (ОШ=7,2; ДИ 95% 1,01–50,99) и 10,4 раза (ОШ=10,4; ДИ 95% 1,48–72,82); хронических заболеваний у матери с хронической гипоксией плода – в 6,8 раз (ОШ=6,8; ДИ 95% 1,95–48,57).

Таблица 19. Коэффициенты (В) уравнения бинарной логистической регрессии

Признаки, включенные в модель	Коэффициент В	Стд. ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	р	ОШ	95%ДИ
Ранний гестоз	-2,39	0,67	12,74	0,001	10,90	2,94-40,49
Анемия	-2,16	0,65	11,05	0,001	8,64	2,42-30,81
Преэклампсия	-1,88	0,84	5,02	0,025	6,53	1,27-33,71
Хроническая гипоксия плода	-1,49	0,71	4,35	0,037	4,41	1,09-17,83
Хронические заболевания у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания)	-1,29	0,74	3,06	0,08	3,64	0,86-15,48
Константа	7,18	1,49	23,18	0,001	0,001	–

Подставляя значения коэффициентов «В» для каждого из факторов в уравнение бинарной логистической регрессии, можно рассчитать вероятность рождения ребенка, имеющего к подростковому возрасту НДСТ по формуле:

$$p = 1/1+e^{-Z},$$

где e – это математическая константа, равная 2,72

$Z=7,18 - 2,4 \times (\text{Ранний гестоз}) - 2,16 \times (\text{Анемия}) - 1,88 \times (\text{Преэклампсия}) - 1,48 \times (\text{Хроническая гипоксия плода}) - 1,29 \times (\text{Хронические заболевания у беременной})$, где отсутствие признака закодировано как «1», наличие – «0».

Если для «р» получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события. Модель статистически значима: $\chi^2=39,09$ (степень свободы 5), $p<0,001$. Общая точность модели составила 80,9%. Использование порога классификации 0,5 позволяет с 96,3% точностью прогнозировать НДСТ к подростковому возрасту при низкой точности классификации группы условно здоровых – 37,9%. Поэтому эффективность полученной модели для прогнозирования НДСТ к подростковому возрасту в дальнейшем оценивалась путем ROC анализа. Для порога 0,6 диагностические чувствительность и специфичность модели составили 75% (рис.8). Площадь под ROC кривой составила 0,85 (ДИ: 0,778–0,923), что свидетельствует о достаточной эффективности модели.

Резюме

1. Неблагоприятными факторами во время беременности, ассоциированными с формированием НДСТ к подростковому возрасту являются (по мере уменьшения значимости): ранний гестоз, анемия беременной, преэклампсия, хроническая гипоксия плода и наличие хронических заболеваний (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) у матери.

2. Сочетание анемии беременной как с ранним гестозом, так и с хронической гипоксией плода, а также хронических заболеваний у матери с хронической гипоксией плода увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего к подростковому возрасту НДСТ более чем в 6,5 раз.

3. Использование уравнения бинарной логистической регрессии при наличии данных факторов позволяет с 80,9% прогнозировать вероятность НДСТ у ребенка к подростковому возрасту.

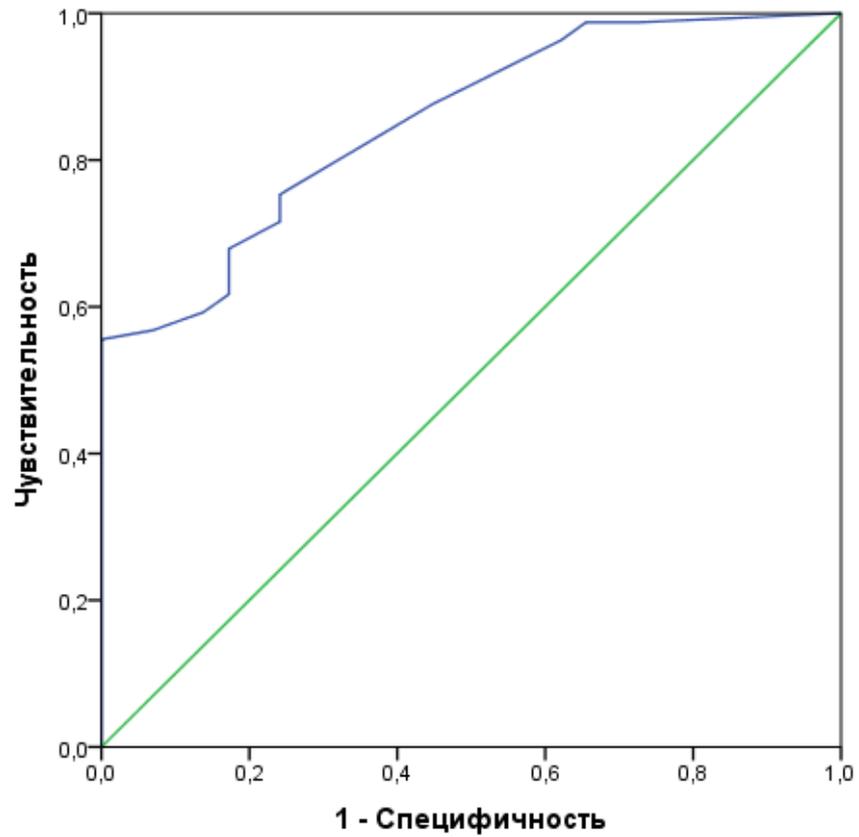


Рисунок 8. Характеристическая кривая (ROC кривая) зависимости чувствительности и специфичности прогнозирования НДСТ к подростковому возрасту с помощью уравнения бинарной логистической регрессии

ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (IV ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)

7.1. Клиническая характеристика подростков, включенных в IV этап исследования

Для реализации данного этапа исследования использована шкала балльной оценки значимости фенотипических критериев (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009), согласно которой подростки с признаками НДСТ ($n=81$) по степени выраженности дисплазии были распределены на 2 группы: с выраженной НДСТ (I группа) – 41 подросток с суммой баллов 24 и более, и с умеренной НДСТ (II группа) – 40 человек (12–23 балла) – рис.1 [48]. Средний балл по выраженности НДСТ в I группе составил 28,0 (26,0-33,0), во II группе 19,0 (16,0-20,0), в группе условно здоровых ($n=29$) 11,0 (10,0-11,0) баллов, $p<0,05$.

В группе с выраженной НДСТ преобладали девочки (63,4%), тогда как в двух других группах – мальчики (60% – в группе с умеренной НДСТ и 62,1% – условно здоровых). Подростки с умеренной НДСТ были младше детей из группы с выраженной НДСТ, средний возраст составил 11,0 (10-12), $p<0,05$.

При анализе антропометрических показателей установлено, что подростки с умеренной НДСТ были ниже по росту в сравнении с детьми из группы с выраженной НДСТ: 150 (144,0-158,2) см., против 163 (152,0-163,0), $p<0,05$. Физическое развитие ниже среднего выявлено у 32,1% подростков с НДСТ обеих групп, в то время как выше среднего наблюдали только у 12,2% подростков I группы (табл. 20).

При оценке массо-ростовых индексов (Кетле, Варги) у 34% подростков с выраженной НДСТ и у 28% – с умеренной установлено отклонение физического развития, преимущественно за счет выраженного дефицита массы тела: ИВ $<1,5$ отмечался у 24,4% представителей I группы и у 22,5% – II группы. Гиперстениче-

ский тип телосложения выявлен, в среднем, у 7,4% подростков с НДСТ.

Одним из наиболее частых и явных проявлений НДСТ у детей считается гипермобильность суставов [65]. Данный синдром был выявлен только у подростков с НДСТ, причем степень его тяжести коррелировала со степенью выраженности НДСТ: коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,892$ ($p<0,001$). У подростков I группы установлена выраженная ГС, у подростков II группы – умеренная ГС. В группе условно здоровых ГС не превышала 2 баллов по Бейтону, что расценивается как физиологический вариант нормы.

Таблица 20. Клиническая характеристика подростков, включенных в IV этап исследования

Признаки	I группа (n=41)	II группа (n=40)	Условно здоровые (n=29)
Мальчики, абс.	15	24	18
Девочки, абс.	26	16	11
Возраст, годы	12,0 (11-14)	11,0 (10-12)**	12,0 (11-13)
Рост, см	163 (152,0-163,0)	150 (144,0-158,2)**	163 (144,5-170,0)
Вес, кг	46,9 (38,0-52,5)	42,2 (34,2-49,2)	43,0 (35,5-54,0)
Выраженность НДСТ, балл	28,0 (26,0-33,0)*	19,0 (16,0-20,0)*	11,0 (10,0-11,0)
Гипермобильность суставов, балл	7,0 (6,0-8,0)*	4,0 (4,0-5,0)*	2,0 (0,0-2,0)
Высокий рост, абс.	5	0	0
Низкий рост, абс.	14	12	0
Избыток массы тела, абс.	4	2	0
Дефицит массы тела, абс.	10	9	0

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с группой условно здоровых;

** – $p<0,05$ в сравнении с I группой

Дефекты компонентов соединительной ткани приводят к снижению стабильности, устойчивости и прочности соединительнотканых структур различных органов, определяя клиническую симптоматику и обилие разнообразных жалоб. У обследованных подростков преобладали жалобы астенического характера, их предъявляли 73% подростков I и 47,5% детей II группы, что в 3,5 и 2,3 раза,

соответственно больше, чем в группе условно здоровых (20,6%) – рис.9. Из них – жалобы на учащенное сердцебиение, головные боли, плохую переносимость умеренной физической нагрузки, повышенную утомляемость и потливость. В настоящее время одним из обязательных компонентов синдрома НДСТ рассматривается вегетативная дисфункция [35, 45]. Известно, что среди наиболее распространенных признаков вегетативной дисфункции являются жалобы астенического характера. Артралгии были только в группах с НДСТ. Подростки с выраженной НДСТ в 43,9% случаев отмечали диспепсические жалобы, такие как боли в эпигастрии, тяжесть в правом подреберье, усиливающаяся после физической нагрузки, вздутие живота, что в 3 раза превышало таковые в двух других группах. Это можно объяснить наличием у детей патологических состояний желудочно-кишечного тракта, которые выявили в результате обследования. На снижение зрения предъявляли жалобы 48,7% подростков I группы, 27,5% детей II группы и 31% – из группы условно здоровых, у всех задокументирована миопия разной степени тяжести.

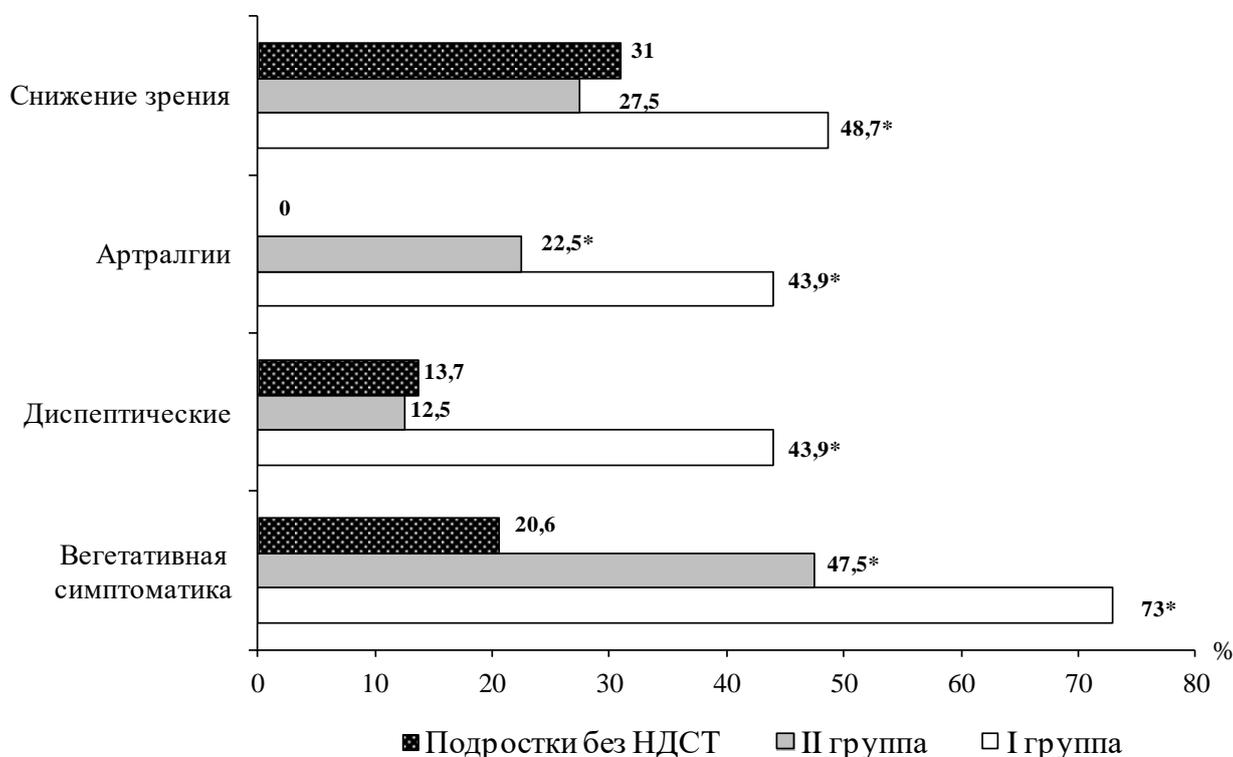


Рисунок 9. Структура жалоб подростков, включенных в IV этап исследования

Примечание: * – $p < 0,05$

7.2. Структура патологических состояний у подростков, включенных в IV этап исследования

Изменения строения хряща и задержка созревания эпифизарной зоны роста при НДСТ сопровождаются удлинением трубчатых костей, что клинически проявляется в виде различных аномалий строения скелета и обуславливает высокую распространенность патологий опорно-двигательного аппарата [34, 80].

У 78% подростков с НДСТ был диагностирован сколиоз (МКБ-10 – М 41.1), в группе условно здоровых 37,9 % ($p=0,001$) – табл. 21. Плоскостопие (МКБ-10 – М 21.4) выявлено в 24,4% случаев I группы подростков, в 20% – II группы, что в 3,5 и 2,9 раза больше, чем в группе условно здоровых (6,9%, $p=0,004$). Часто отмечали сочетание нескольких патологических состояний со стороны опорно-двигательного аппарата. Так, сколиоз и плоскостопие диагностировали у 22% подростков с НДСТ и всего у 7% подростков условно здоровых. Сочетание сколиоза, плоскостопия и арахнодактилии было у 13% подростков только в группах с НДСТ.

Изменения структуры коллагена сказываются на форме внутренних органов и сопровождаются нарушениями их фиксации, предрасполагая к формированию синдрома гиперчувствительности, важному фактору патогенеза функциональных заболеваний [76, 94].

Из висцеральной патологии у подростков групп с НДСТ преобладали заболевания органов пищеварения. Аномалиям гепатобилиарной системы сопутствовали дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП), МКБ-10 – К82.8, преимущественно по гипокинетическому типу (отмечали у 48,7%, 40% и 24% подростков, соответственно, I, II и группе без признаков НДСТ ($p=0,001$)). Среди других заболеваний желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы хронический холецистит (МКБ-10 – К81.1), хронический гастрит (МКБ-10 – К29.9) с практически одинаковой частотой во всех трех исследуемых группах (табл. 21). Дефекты коллагена обуславливают высокую распространенность и полиморфизм клиники близорукости [30, 123].

Таблица 21. Структура патологических состояний у подростков, включенных в IV этап исследования, абс.(%)

Патология	Подростки с НДСТ (n=81)		Подростки без НДСТ (условно здоровые) (n=29)	p
	I группа (n=41)	II группа (n=40)		
Сколиоз	32 (78,0)	31 (77,5)	11 (37,9)	0,001
Плоскостопие	10 (24,4)	8 (20,0)	2 (6,9)	0,004
Вегето-сосудистая дистония	15 (36,6)	13 (32,5)	6 (20,7)	0,038
Миопия	17 (41,5)	11 (27,5)	8 (27,6)	0,001
ДЖВП на фоне перерождения желчного пузыря	20 (48,8)	16 (40,0)	7 (24,1)	0,001
Хронический гастрит	4 (9,8)	3 (7,5)	2 (6,9)	–
Хронический пиелонефрит	3 (7,3)	0	1 (3,4)	–
Хронический холецистит	16 (39,0)	12 (30)	8 (27,6)	0,128
Частые ОРЗ	19 (46,3)	12 (30,0)	3 (10,3)	0,014
Анемия	11 (26,8)	12 (30,0)	2 (6,9)	0,001

Патологию органа зрения (миопия), МКБ-10 – Н 52.1, наблюдали у 41,4% детей I группы и у 27,5% – двух других групп (p=0,001). В основе близорукости лежит осевой компонент, который связан с опорными функциями склеры и определяется ее прочностью, упругостью, механическим напряжением, анизотропностью [73]. По данным амбулаторных карт, на учете у педиатра и невролога с вегето-сосудистой дистонией (ВСД), МКБ-10 – G 90.8 состояли на 15,9% и 11,9% подростков I-ой и II-ой групп, соответственно, больше, чем в группе условно здоровых. При синдроме НДСТ вегетативная дисфункция может быть связана с особенностями лимбико-ретикулярного комплекса, а также с нарушением трофики

центральной и вегетативной нервной системы, обусловленного изменением структуры коллагена [72, 93].

Известно, что аномалии развития соединительной ткани сопровождаются нарушениями функционирования иммунной системы, предрасполагая к рецидивированию вирусных и бактериальных инфекций. Анализ амбулаторных карт показал, что подростки из групп с НДСТ чаще болеют острыми респираторными заболеваниями ($p < 0,05$).

У подростков с НДСТ установлено сочетание нескольких патологических состояний. Так, ВСД с миопией – в 30% случаев и в 20% случаев – с ДЖВП. При этом 29% подростков с ВСД и миопией и 10% с ВСД и ДЖВП входили в диспансерную группу часто болеющих детей, что подтверждает полисистемность поражений при НДСТ.

7.2.1. Оценка взаимосвязей между внешними признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани и установленной патологией

Для оценки взаимосвязи между отдельными внешними признаками НДСТ и установленной клинической формой патологии у подростков рассматривали всю выборку без распределения по признакам. Установлено, что у подростков с НДСТ наличие такого признака, как гипермобильность суставов может быть ассоциировано с повышенной вероятностью сколиоза (ОШ=4,6; ДИ 95% 1,9–11,4), плоскостопия (ОШ=3,9; ДИ 95% 0,84–17,79) и ДЖВП (ОШ=2,5; ДИ 95% 1,11–6,55) – табл. 22.

При этом голубые склеры увеличивают вероятность сколиоза в 3,7 раз (ОШ=3,7; ДИ 95% 1,59–8,74) и хронического холецистита – в 3,4 раза (ОШ=3,4; ДИ 95% 1,48–7,99). Тонкая кожа ассоциирована с вероятностью ВСД (ОШ=3,5; ДИ 95% 1,51–8,23).

Таблица 22. Риск формирования (ОШ) патологических состояний в зависимости от фенотипических признаков НДСТ у подростков

Признаки НДСТ	Патология	ОШ	ДИ
Гипермобильность суставов	Сколиоз	4,6	1,9–11,4*
Асимметрия лопаток		72,0	15,0–344,9*
Долихостеномелия		2,7	1,15–6,22*
Голубые склеры		3,7	1,59–8,74*
Тонкие волосы		2,5	1,14–6,91*
Гипермобильность суставов	Плоскостопие	3,9	0,84–17,79*
Тонкая кожа	Вегето- сосудистая дистония	3,5	1,51–8,23*
Тонкие волосы		2,4	1,06–5,81*
Тонкая кожа	Миопия	2,3	0,97–5,27
Арахнодактилия		2,3	0,97–5,50
Голубые склеры	Хронический холецистит	3,4	1,48–7,99*
Мягкие ушные раковины		4,0	1,38–11,37*
Гипермобильность суставов	Дискинезия желчевыводящих путей	2,5	1,11–6,55*

Примечание: * – статистически значимая взаимосвязь при $p < 0,05$

7.2.2. Висцеральные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Внешние аномалии развития при НДСТ достаточно часто сочетаются с аномалиями развития внутренних органов, что связано с одинаковым происхождением и закладкой ряда систем в эмбриогенезе, а также с влиянием соединительной ткани на форму и фиксацию внутренних органов, нарушение которых способствует развитию функциональных и органических заболеваний [94].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило достаточно высокую распространенность перегибов желчного пузыря как у детей с

НДСТ, так и без признаков НДСТ (у 21% и 27,6%, соответственно) и нефроптоза (у 12% и 6,9%, соответственно) – табл. 23.

Пиелоектазии также были выявлены у представителей всех групп, но чаще при НДСТ (у 12,2% детей I группы, у 7,5% детей II группы и у 3,4% в группе без признаков НДСТ, $p=0,003$). Сочетание вышеперечисленных аномалий установлены только у подростков с НДСТ (в среднем, у 9,8%).

Таблица 23. Структура признаков соединительнотканной дисплазии внутренних органов у подростков (по данным УЗИ), абс. (%).

УЗИ признаки	Подростки с НДСТ (n=81)		Подростки без НДСТ (n=29)	p
	I группа (n=41)	II группа (n=40)		
Перегибы желчного пузыря	8 (19,5)	9 (22,5)	8 (27,6)	0,321
Нефроптоз	4 (9,8)	6 (15,0)	2 (6,9)	0,180
Пиелоектазия	5 (12,2)	3 (7,5)	1 (3,4)	0,003
Сочетание нефроптоза и перегиба желчного пузыря	4 (9,8)	–	–	0,001
Изменение размеров щитовидной железы	11 (26,8)	10 (25,0)	4 (13,8)	0,058

7.2.3. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы

Известно, что у детей с НДСТ отмечается высокая частота МАРС и дисфункций вегетативной нервной системы, что связано с одновременным формированием вегетативных и соединительнотканых структур сердца в эмбриогенезе [62].

Среди висцеральных проявлений НДСТ особую важность имеют изменения сердечно-сосудистой системы. Наиболее изученной и клинически значимой МАРС является первичный ПМК, тяжесть течения которого определяется наличием и степенью митральной регургитации [24, 55, 184]. Данная аномалия может быть и вариантом возрастной физиологической нормы [9].

Так, в результате ЭхоКГ исследования нами установлена одинаково высокая частота ПМК без миксоматозной дегенерации у подростков как с наличием НДСТ (22% и 15% в I и во II группах), так и без нее (17,2%) – табл. 24. Однако, известно, что возможны как ложноотрицательные, так и ложноположительные заключения Эхо-КГ заключения [15]. Поэтому, учитывая наличие других признаков НДСТ, таких подростков необходимо наблюдать в динамике.

Помимо ПМК у подростков с НДСТ были диагностированы 3 случая аномального строения аортального клапана в виде двухстворчатого клапана, 2 случая пролапса трикуспидального клапана II степени. Аневризма межпредсердной перегородки была выявлена у 1 подростка и у 1 – дилатация правых отделов сердца без нарушения функции, они были направлены на консультацию к кардиологу.

Таблица 24. Структура признаков соединительнотканной дисплазии сердца у подростков (по данным Эхо-КГ исследования)

Аномалии сердца	Выраженная НДСТ (n=41) абс.(%)	Умеренная НДСТ (n=40) абс.(%)	Подростки без НДСТ (условно здоровые) (n=29), абс.(%)
Пролапс митрального клапана	9 (21,9)	6 (15,0)	5 (17,2)
Двухстворчатый аортальный клапан	1 (2,4)	2 (5,0)	0
Пролапс трикуспидального клапана с регургитацией II степени	0	2 (5,0)	0
Аневризма межпредсердной перегородки	0	1 (2,5)	0
Дилатация правых отделов сердца	1 (2,4)	0	0
Аномалии хордального аппарата, из них множественные хорды	20 (48,8)* 4 (9,8)	10 (25,0) 2 (5,0)	10 (34,5) 1 (3,4)
Трабекулы, из них множественные	4 (9,8) 1 (2,4)	6 (15,0) 2 (5,0)	2 (6,9) 1 (3,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с двумя другими группами

Также у детей с выраженной НДСТ в отличие от двух других групп в 48,8% случаев были выявлены аномалии хордального аппарата сердца в виде множественных хорд и трабекул ($p=0,016$). Не установлены также различия между группами по структурно-геометрическим параметрам сердца и по показателям гемодинамики левого желудочка.

7.3. Биохимические показатели у подростков с различной выраженностью признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Изменение структуры и функции внутренних органов создают предпосылки для нарушения метаболических процессов, энергетического обеспечения деятельности. По большинству исследуемых метаболических показателей статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 25).

Однако у подростков с умеренной НДСТ обнаружены большая активность щелочной фосфатазы ($p=0,034$) и уровень фосфора в крови ($p=0,007$), что, учитывая разницу по возрасту и росту, может быть обусловлено более высокой интенсивностью обмена веществ, связанной с ростом скелета.

При исследовании показателей липидного спектра крови у подростков обеих групп установлено более высокое содержание холестерина и ХСЛПНП в сыворотке крови, что свидетельствовало об изменениях липидного обмена атерогенного характера и подтверждалось повышенным, по сравнению с контролем, индексом атерогенности (табл. 26).

7.4. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с выраженной недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Поскольку установлены статистически значимые различия между подростками II группы и двух других групп по возрасту, росту, активности щелочной фосфатазы и уровню фосфора в сыворотке крови, исследование костных маркеров было проведено только у представителей группы без НДСТ и группы с выражен-

ной НДСТ. При формировании выборки учитывали: сопоставимость по возрасту, полу, массо-ростовым показателям, отсутствие нарушений функции щитовидной железы, органов пищеварения и выделения, сахарного диабета, бронхиальной астмы (табл. 27)

Таблица 25. Биохимические показатели сыворотки крови подростков, включенных в IV этап исследования

Показатели	I группа (n=41)	II группа (n=40)	Подростки без НДСТ (n=29)
Белок, г/л	73,3 (71,0-77,6)	72,2 (68,4-74,4)	73,2 (70,3-74,2)
Альбумины, г/л	44,0 (43,5-47,0)	46,6 (43,7-47,8)	44,8 (42,8-47,7)
Аспартаттрансфераза, Ед/л	22,6 (19,9-23,8)	23,7 (20,7-29,9)	23,3 (20,5-27,0)
Аланинтрансфераза, Ед/л	12,4 (9,4-14,5)	12,8 (11,4-16,4)	13,4 (11,0-16,0)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	375,7 (302,4-429,4)	374,5 (335,5-420,0)	403,3 (370,3-438,1)
Креатинфосфокиназа, Ед/л	63,0 (31,3-112,3)	75,1 (33,1-133,8)	84,5 (32,9-123,0)
Липаза, Ед/л	29,7 (20,7-33,7)*	19,6 (16,4-28,7)	22,2 (17,3-30,0)
Железо, мкмоль/л	17,1 (12,1-21,5)	17,3 (13,3-22,3)	14,4 (13,0-19,5)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	470,4 (331,2-696,2)	677,4** (410,7-794,0)	609,4 (347,7-767,3)
Кальций, ммоль/л	2,4 (2,32-2,68)	2,4 (2,29-2,69)	2,4 (2,30-2,68)
Фосфор, ммоль/л	1,34 (1,28-1,40)	1,43 (1,36-1,63)**	1,37 (1,32-1,48)
Магний, ммоль/л	0,89 (0,84-0,97)	0,93 (0,87-1,00)	0,89 (0,82-0,94)
Мочевина, ммоль/л	3,7 (3,3-4,2)	4,0 (3,5-4,6)	3,7 (3,2-4,3)
Креатинин, мкмоль/л	58,6 (36,8-65,0)	37,4 (33,7-52,3)	49,0 (39,9-66,3)
Мочевая кислота, мкмоль/л	239,4 (205,6-306,4)	256,1 (209,0-324,0)	287,9 (210,6-330,2)
Глюкоза, ммоль/л	3,4 (3,1-4,5)	3,5 (3,3-4,7)	3,6 (3,2-4,5)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без НДСТ;

** – $p < 0,05$ по сравнению с I группой

Таблица 26. Показатели липидного спектра крови у подростков, включенных в IV этап исследования

Показатели	I группа (n=41)	II группа (n=40)	Подростки без НДСТ (n=29)
Холестерол, ммоль/л	4,0 (3,74-4,29)*	4,1 (3,65-4,40)*	3,8 (3,44-4,04)
Триацилглицерол, ммоль/л	0,83 (0,72-1,09)	0,77 (0,39-1,22)	0,78 (0,49-1,0)
ХСЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,90-1,20)	1,0 (0,90-1,30)	1,1 (1,0-1,30)
ХСЛПНП, ммоль/л	2,53 (2,13-2,87)*	2,59 (2,27-3,07)*	2,22 (1,73-2,58)
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,33-0,54)	0,35 (0,18-0,55)	0,36 (0,24-0,46)
Индекс атерогенности	2,77 (2,22-3,59)*	3,14 (2,28-3,65)*	2,17 (1,88-2,66)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без НДСТ

В результате исследования установлено, что у подростков с НДСТ концентрация в сыворотке крови маркеров формирования кости – PINP и остеокальцина ниже, чем у подростков без НДСТ, соответственно, на 27,2% и 39,5%. При этом не выявлено статистически значимой разницы по уровню маркера резорбции кости β -CrossLaps (табл. 27). О соотношении процессов синтеза и резорбции костной ткани могут свидетельствовать расчетные коэффициенты: отношение концентраций маркеров костеобразования (PINP и остеокальцина) к маркеру разрушения кости β -CrossLaps. Значения указанных коэффициентов у подростков с НДСТ оказались ниже, чем в группе без НДСТ, что подтверждает наличие у них относительного превалирования процессов резорбции над процессами синтеза костной ткани, что нехарактерно для данного возраста.

Сравнительная оценка содержания кальция, фосфора, магния (непосредственных участников костно-минерального обмена) статистически значимых различий между группами не выявила.

Таблица 27. Показатели костно-минерального обмена у подростков

Показатели	Выраженная НДСТ (n=17)	Подростки без- НДСТ (n=16)	p
β -CrossLaps, пг/мл	1201,0 (961,0-1354,0)	1250,0 (1057,0-1799,0)	0,49
Total PINP, нг/мл	660,2 (506,3-904,3)	907,1 (719,0-1156,0)	0,028
Остеокальцин, нг/мл	15,5 (10,9-26,1)	25,6 (19,7-42,1)	0,047
PINP / β -CrossLaps	529,2 (436,6-668,4)	705,9 (602,0-817,3)	0,037
Остеокальцин / β -CrossLaps	13,8 (9,6-22,8)	22,6 (13,4-30,3)	0,053
Кальций, ммоль/л	2,4 (2,40-2,67)	2,4 (2,33-2,43)	0,153
Фосфор, ммоль/л	1,38 (1,35-1,45)	1,42 (1,32-1,45)	0,574
Магний, ммоль/л	0,88 (0,87-0,97)	0,83 (0,82-0,90)	0,247

7.4.1. Корреляционные связи маркеров костного ремоделирования

Результаты корреляционного анализа показали достаточно высокую сбалансированность составляющих костного ремоделирования у подростков обеих групп, о чем свидетельствовали зарегистрированные прямые корреляционные связи между концентрациями маркеров костеобразования (особенно, PINP) и β -CrossLaps, более сильные в группе условно здоровых (рис. 10). Одновременно у детей без НДСТ наблюдали умеренную корреляционную связь между возрастом, ростом и уровнем β -CrossLaps, а у детей с НДСТ – между β -CrossLaps и массой тела. По-видимому, в норме у подростков интенсивность костной резорбции регламентируется скоростью роста, а несостоятельность соединительной ткани приводит к нарушению согласованности данных процессов.

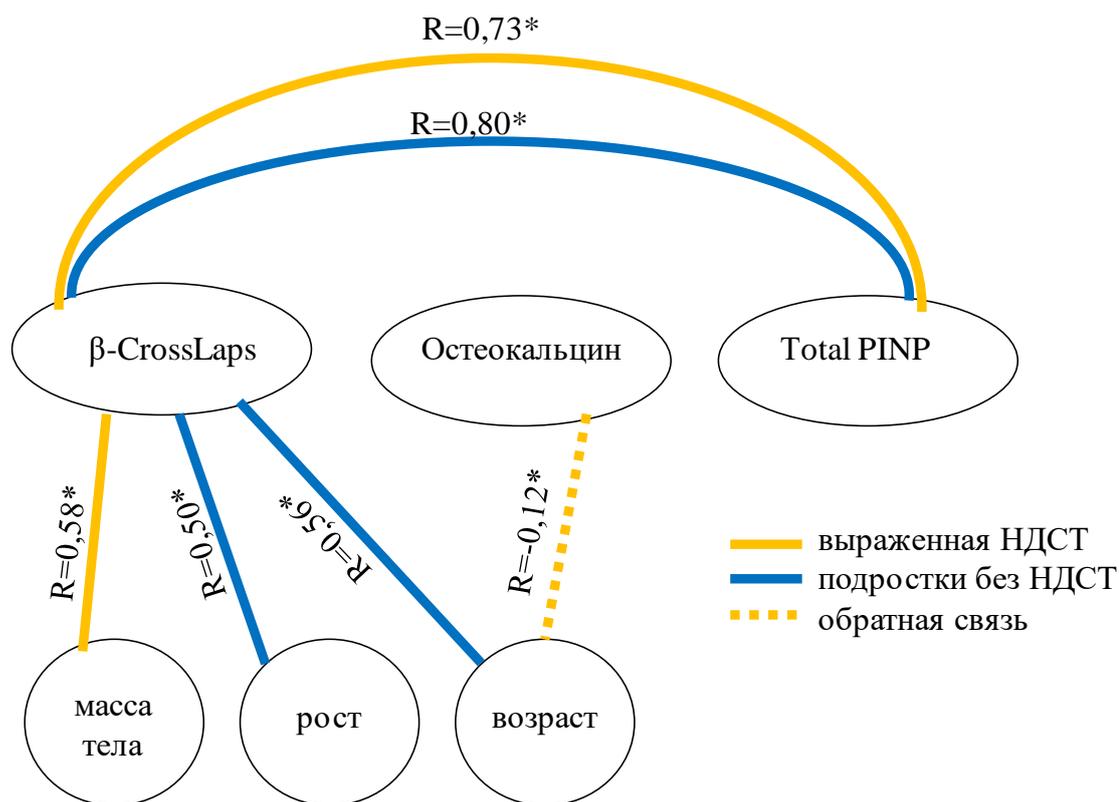


Рисунок 10. Корреляционные связи маркеров костного ремоделирования

Примечание: * – $p < 0,05$; R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Резюме

1. Подростки с НДСТ характеризуются превалированием патологии опорно-двигательного аппарата (ГС, сколиоза, плоскостопия), миопии, вегето-сосудистой дистонии, ДЖВП.

2. Наиболее значимыми факторами риска развития соматической патологии являются: гипермобильность суставов, голубые склеры, тонкая кожа, которые свидетельствуют об участии аномально развитой соединительной ткани в формировании патологии опорно-двигательного аппарата (сколиоза, плоскостопия), миопии, вегето-сосудистой дистонии, ДЖВП и хронического холецистита.

3. Установлены у подростков с НДСТ изменения липидного спектра крови атерогенного характера, о чем свидетельствуют повышенные, по сравнению с контролем, уровни холестерина, ХСЛПНП и индекса атерогенности.

4. У подростков с выраженной НДСТ установлено пониженное, по сравнению с группой без НДСТ, содержание в сыворотке крови маркеров костеобразования (PINP и остеокальцина) при нормальном уровне маркера разрушения кости (β -CrossLaps), что свидетельствует о нарушении процессов костного ремоделирования с относительным превалированием резорбции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие интерес к проблеме НДСТ у детей и подростков резко возрос, что во многом обусловлено модифицирующим и, как правило, негативным влиянием данной патологии на течение, прогноз и лечение самых различных заболеваний. [28, 69, 227, 229]. До сих пор не существует единых разработанных стандартов выявления НДСТ, что определяет значительную вариабельность имеющихся в литературе сведений по ее распространенности у детей и подростков и обуславливает невозможность их сопоставления [34]. Так, по данным разных авторов, в Российской Федерации отдельные признаки НДСТ у лиц молодого возраста могут встречаться с частотой от 14% до 85% [1, 6, 7]. В зарубежной литературе НДСТ описывают как частое явление среди детей, насчитывающее 8-39% детей школьного возраста [212]. Подобный разброс свидетельствует о том, что их истинная популяционная частота просто неизвестна. Сложность диагностики НДСТ обусловлена не только отсутствием общепринятых диагностических критериев, но и точного определения характера, количества и специфичности признаков, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления генетической предрасположенности к данной гетерогенной патологии [46, 70].

Проблема НДСТ значима для врачей практически всех специальностей. Клинические проявления этих соединительнотканых нарушений настолько разнообразны, что врач нередко затрудняется интегрировать множество отдельных симптомов и не может увидеть за ними единую системную патологию.

В настоящее время принято считать, что одной из причин развития НДСТ является влияние разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития [56, 89, 109, 222, 230].

В результате нашего исследования выявили с помощью логистического регрессионного анализа наиболее значимые предиктивные факторы формирования НДСТ к подростковому возрасту (по убыванию): течение беременности на фоне раннего гестоза (ОШ=10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемии беременной (ОШ=8,6;

ДИ 95% 2,42–30,81), преэклампсии (ОШ=6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хронических заболеваний у матери (ОШ=3,6; ДИ 95% 0,86–15,48) и хронической гипоксии плода (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83). Сочетание этих факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего НДСТ к подростковому возрасту более чем в 6,5 раз. Причем используя уравнение бинарной логистической регрессии, можно рассчитать вероятность рождения ребенка, имеющего к подростковому возрасту НДСТ, скорректировать мероприятия по ведению беременности, нацелить родителей на формирование здорового образа жизни у ожидаемого ребенка, что может обеспечить профилактику развития диспластической патологии.

По результатам собственного исследования был разработан вопросник для скрининга НДСТ у подростков, который состоит из 12 вопросов, оценивающий 7 признаков НДСТ, с наглядными рисунками и позволяет быстро, с 81,5% диагностической чувствительностью и 79,3% специфичностью установить наличие диспластического фенотипа. Исследование распространенности НДСТ в популяции подростков (сплошное исследование подростков, заключающееся в самотестировании 1560 детей в возрасте 10–14 лет с помощью разработанного вопросника) показало высокую распространенность НДСТ у подростков – 61,9% (965 человек), которые составили группу с НДСТ. Другие 38,1% (595 человек) составили группу без НДСТ (условно здоровые). В группе с НДСТ преобладали девочки (54,5%), без НДСТ – мальчики (52,6%, $p=0,006$). Установлены различия по гендерным признакам: для девочек характерно наличие гипермобильности суставов и арахнодактилии, для мальчиков – келоидных рубцов и мягких ушных раковин. Наиболее патогномичными признаками для подростков с НДСТ оказались арахнодактилия и гиперэластичность кожи, обнаруженные у значительно большего числа детей, чем в группе условно здоровых (55,3% против 9,6% и 71% против 15,6%, $p<0,05$). Внешние клинические проявления НДСТ обусловлены патогенезом данного состояния, связанного с нарушением структуры и метаболизма основного белка соединительной ткани – коллагена [44, 48].

При оценке распространенности НДСТ в зависимости от возраста установлено, что она чаще встречалась в старшем возрасте (в 10 лет – 58,8%, 11 лет – 56,9%, 12 лет – 60,9%, 13 лет – 66,8%, 14 лет – 66,2%, $p < 0,05$). Арахнодактилия чаще была у подростков в старшем возрасте (31,7% у 10-летних и 44,5% у 13-14-летних), что является закономерным так как некоторые авторы называют данный маркер ключевым элементом в диагностике нарушений соединительной ткани [159]. Гипермобильность суставов, наоборот, чаще встречалась у детей младшего подросткового возраста, чем старшего (60,6% – в 10-11 лет против 50,9% подростков в 14 лет).

Обращает на себя внимание высокая доля подростков с дефицитом массы тела (индекс Варги 1,7-1,5) – 52,3% детей, имеющих НДСТ, причем у мальчиков с НДСТ встречалась чаще в 1,4 раза, чем без НДСТ (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,20–1,76), и характерен для младшего подросткового возраста (у 10-летних встречался в 62,7% случаев и у 14-летних в 32,9%, $p < 0,05$), в сравнении с 42,4% условно здоровыми ($p < 0,001$). Так, результаты когортного проспективного исследования И.В. Викторовой с соавт. (2009), показали, что сниженный индекс массы тела (менее 18,5) является одним из наиболее информативных признаков ДСТ [59]. Хорошо известны многочисленные негативные последствия для здоровья избыточной массы тела и ожирения [80, 225]. Так у подростков условно здоровых чаще отмечался избыток массы тела (ИК=25-29), чем у подростков с НДСТ (7,3% случаев против 3,9%, $p = 0,008$), и характерен для старшего подросткового возраста (у 10-летних встречался в 2% случаев и у 14-летних в 6,6%, $p < 0,05$).

Так как соединительная ткань в организме человека выполняет множество функций, аномалии ее развития характеризуются выраженным полиморфизмом клинико-морфологических нарушений, что способствует формированию вторичных патологий со стороны внутренних органов и систем и проявляется развитием хронических заболеваний [48, 111]. В результате анализа 1211 амбулаторных карт установлено, что у большего числа подростков с НДСТ, по сравнению с группой условно здоровых отмечается наличие болезней костно-мышечной системы: сколиоз (33,7% против 14,8%), плоскостопие (16,8% против 10%); миопии (19,5%

против 11,7%), вегето-сосудистой дистонии (13,5% против 7,2%), заболеваний органов пищеварения (30,5 против 22,6%, $p=0,003$) в том числе гепатобилиарной системы (14,7% против 8,2%), $p<0,001$. При этом НДСТ ассоциирована с большей вероятностью наличия болезней костно-мышечной системы (сколиоза и плоскостопия) в 2,3 (ДИ 95% 1,80–2,91) и 1,7 раз (ДИ 95% 1,23–2,31), органов пищеварения (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,11–1,65), преимущественно гепатобилиарной системы (ОШ=1,8; ДИ 95% 1,25–2,53), органа зрения (ОШ=1,7; ДИ 95% 1,29–2,74) и вегето-сосудистой дистонии (ОШ=1,9; ДИ 95% 1,29–2,74).

Впервые в результате нашего исследования установлено, что сочетание гипермобильности суставов с гиперэластичностью кожи ассоциировано с повышенной вероятностью сколиоза (ОШ=2,5; ДИ 95% 2,12–2,90), плоскостопия (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,18–1,76), миопии (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,13–1,67) и ДЖВП (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,09–1,68). При этом присутствие сразу трех фенотипических признаков НДСТ таких как гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа и арахнодактилия увеличивает риск плоскостопия в 1,5 раза (ОШ=1,5; ДИ 95% 1,13–2,07), ДЖВП в 1,6 раз (ОШ=1,6; ДИ 95% 1,17–2,19), вегето-сосудистой дистонии в 1,7 раз (ОШ=1,7; ДИ 95% 1,27–2,37), миопии в 1,8 раз соответственно (ОШ=1,8; ДИ 95% 1,40–2,40). Кроме того установили, что совокупность таких факторов, как миопия и ДЖВП сопряжены с повышенной вероятностью НДСТ в 2,5 раза (ОШ=2,5; ДИ 95% 1,01–5,97), дефицит массы тела и сколиоз – в 3,6 раз (ОШ=3,6; ДИ 95% 2,19–5,91), плоскостопие и заболевания органов пищеварения – в 4,2 раза соответственно (ОШ=4,2; ДИ 95% 1,80–9,82). Вместе с тем, сочетание сколиоза, миопии и заболеваний органов пищеварения увеличивает вероятность НДСТ в 8,6 раз (ОШ=8,6; ДИ 95% 1,14–65,22).

Изменения строения хряща и задержка созревания эпифизарной зоны роста при НДСТ сопровождаются удлинением трубчатых костей, что обуславливает высокую распространенность патологий опорно-двигательного аппарата [29, 73]. Одним из наиболее частых и явных проявлений НДСТ у детей считается гипермобильность суставов [65, 161]. Существует мнение, что при отсутствии жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата избыточная подвижность суставов у де-

тей может рассматриваться как особенность конституции, либо возрастная или этническая норма [9, 10]. В то же время, подростков с гипермобильностью суставов относят к группе высокого риска по развитию воспалительных и дегенеративных артропатий и остеопороза [11]. Кроме того, она может выступать фактором патогенеза деформаций позвоночника и плоскостопия [2, 152].

На сегодняшний день вопрос об этиологии и патогенезе как сколиоза, так и плоскостопия также остается дискуссионным. В частности, идиопатический сколиоз у подростков считается мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого значение могут иметь как аномалии соединительной ткани, так и функциональные расстройства скелетной мускулатуры, гормональный и возрастной дисбаланс, нарушения вестибулярной и проприоцептивной систем и другие факторы [127, 203, 226, 229]. Известно, что в подростковом возрасте происходит максимальный прирост костной массы (пик), в результате кость становится длиннее, тяжелее и прочнее [185, 217]. При этом стремительный рост во время пубертатного скачка может сопровождаться асимметричным ростом позвоночника и возникновением сколиоза [156, 216]. В этот период очень важна тренированная мышечная система, но при НДСТ часто обнаруживается гипотрофия мышечной ткани [76].

Дефекты коллагена обуславливают высокую распространенность и полиморфизм клиники близорукости [30, 123]. В основе близорукости лежит осевой компонент, который связан с опорными функциями склеры и определяется ее прочностью, упругостью, механическим напряжением, анизотропностью [73]. Немаловажное значение здесь может играть и гипотрофия внутренних мышц глаза [76]. Считается, что при синдроме НДСТ вегетативная дисфункция может быть связана с особенностями лимбико-ретикулярного комплекса, а также с нарушением трофики центральной и вегетативной нервной системы, обусловленными изменением структуры коллагена [72, 102, 202].

Внешние аномалии развития при НДСТ часто сочетаются с аномалиями развития внутренних органов, что связано с одинаковым происхождением и закладкой ряда систем в эмбриогенезе [94].

Среди висцеральных проявлений НДСТ особую важность имеют изменения сердечно-сосудистой системы. Наиболее изученной и клинически значимой МАРС является первичный ПМК, тяжесть течения которого определяется наличием и степенью митральной регургитации [24, 55, 184, 206]. Данная аномалия может быть вариантом возрастной физиологической нормы [9]. Так, проведенное исследование выявило одинаково высокую частоту ПМК без миксоматозной дегенерации у подростков как с наличием НДСТ (22% и 15% в I и во II группах), так и без нее (17,2%). Однако, известно, что возможны как ложноотрицательные, так и ложноположительные заключения Эхо-КГ [15]. Поэтому, учитывая возможность неблагоприятных последствий ПМК, а также наличие других признаков НДСТ, такие подростки нуждаются в динамическом наблюдении. Также у детей с выраженной НДСТ чаще были установлены аномалии хордального аппарата сердца в виде множественных хорд и трабекул, чем в двух других группах ($p=0,016$). Исследование других висцеральных органов показало достаточно высокую распространенность перегибов желчного пузыря как у детей с НДСТ, так и в группе условно здоровых (21% и 27,5%, соответственно) и нефроптоза (у 12% и 6,8%, соответственно).

Изменение структуры и функции внутренних органов создают предпосылки для нарушения метаболических процессов, энергетического обеспечения деятельности. Исследование большинства биохимических показателей не выявило статистически значимых различий между группами. Однако у подростков с умеренной НДСТ обнаружены большая активность щелочной фосфатазы ($p=0,034$) и уровень фосфора в крови ($p=0,007$), что, учитывая разницу по возрасту и росту, может быть обусловлено более высокой интенсивностью обмена веществ, связанной с ростом скелета.

В то же время установлена разница по содержанию холестерина в сыворотке крови: 4,0 (3,74-4,29) ммоль/л у подростков с выраженной НДСТ, 4,1 (3,65-4,40) – с умеренной НДСТ против 3,8 (3,43-4,06) в группе условно здоровых ($p<0,05$), что свидетельствует об атерогенной направленности липидного обмена при НДСТ. Это подтверждено повышенными уровнями атерогенной транспорт-

ной фракции ХС ЛПНП (на 14% – у подростков I группы и 17% – II-ой) и индекса атерогенности (на 27,6 % и 44,7%, соответственно) по сравнению с контрольными значениями. Многочисленными исследованиями доказано, что имеется прямая корреляционная связь между частотой и тяжестью развития ишемической болезни сердца, ишемии головного мозга и уровнем дислипидемии [26, 85, 112, 113, 183]. При этом известно, что отсутствуют пороговые (нормальные) значения уровня холестерина, ниже которых риск атеросклероза отсутствует [114, 182].

Известно, что в патогенезе НДСТ лежит нарушение структуры и метаболизма основного белка соединительной ткани – коллагена, 50% запаса которого приходится на костную ткань [94]. В период роста с целью диагностики нарушения обмена соединительной ткани проводят изучение особенностей костного метаболизма [82].

При определении костных маркеров в сыворотке крови подростков был отмечен значительный разброс данных, не зависящий от пола и возраста. Сравнивая индивидуальные показатели с приведенными в литературе значениями, полученными у здоровых детей соответствующего пола и возраста г. Санкт-Петербурга при использовании аналогичных методов анализа, установлено, что у трети обследованных нами подростков обеих групп концентрация PINP не укладывается в установленные авторами границы, а уровень β -CrossLaps в большинстве случаев существенно ниже таковых [18]. Возможно, такие различия связаны с климатическими особенностями регионов, а также с выбором времени года для обследования детей, поскольку известна зависимость содержания витамина Д, паратиреоидного гормона и маркеров костного ремоделирования от этих факторов [209, 236]. Не исключается также разница в подходе к формированию групп здоровых детей, о чем косвенно может свидетельствовать согласованность полученных нами данных с результатами обследования детей Великобритании [131, 178]. По-видимому, интерпретировать биохимические показатели костного обмена в каждом конкретном случае необходимо крайне осторожно, используя комплексный подход и ориентируясь, прежде всего, на результаты исследований, проведенных на конкретной популяции.

Дальнейший анализ показал, что у подростков с НДСТ концентрация в сыворотке крови маркеров формирования кости – PINP и остеокальцина ниже, чем у подростков без признаков НДСТ, соответственно, на 27,2% и 39,5%. При этом не выявлено статистически значимой разницы по уровню маркера резорбции кости β -CrossLaps. Полученные данные позволяют констатировать нарушение процессов костного ремоделирования у подростков с НДСТ, характеризующееся снижением скорости костеобразования при неизменной интенсивности разрушения. О соотношении процессов синтеза и резорбции костной ткани могут свидетельствовать отношение концентраций PINP/ β -CrossLaps, которое у подростков с НДСТ было ниже, чем в группе без НДСТ, что подтверждает наличие у них относительного превалирования процессов резорбции костной ткани, нехарактерного для данного возраста. Полученные результаты частично согласуются с литературными: Е.М. Спивак и С.А. Комракова установили, что у детей с НДСТ и остеопенией пониженное содержание в сыворотке крови остеокальцина при нормальном уровне С-концевых телопептидов, тогда как у детей с НДСТ, но без остеопении, наоборот, – нормальный уровень остеокальцина и повышенный С-концевых телопептидов при уменьшенном в обоих случаях соотношения остеокальцин/С-концевые телопептиды [103]

Заключение

В результате исследования установлено, что вероятность формирования НДСТ к подростковому возрасту, увеличивается при течении беременности на фоне раннего гестоза, анемии беременной, преэклампсии, хронической гипоксии плода и хронических заболеваний у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) – рис.11. Сочетание этих факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность НДСТ в подростковом возрасте более чем в 6,5 раз.

Известно, что в патогенезе НДСТ лежит нарушение структуры коллагена, которое запускает каскад механизмов формирования патологических состояний.

Во-первых, дефекты компонентов соединительной ткани сопровождаются изменениями структуры и нарушениями фиксации органов с формированием функциональной и соматической патологии (миопия, патология гепатобилиарной системы и др.). При этом вегетативная дисфункция, которая может быть как самостоятельным нарушением в подростковом возрасте, так и связана с наличием НДСТ, а именно особенностями лимбико-ретикулярного комплекса и нарушением трофики центральной и вегетативной нервной систем, обусловленного изменением структуры коллагена, приводит как к усугублению течения соматической патологии, так и артериальной гипертензии или гипотензии.

Во-вторых, изменение свойств сосудистой стенки под влиянием как аномального коллагена, так и вегетативной дисфункции, является еще одним фактором, способствующим формированию сердечно-сосудистых заболеваний.

В-третьих, поскольку 50% запаса коллагена приходится на костную ткань, дефекты его строения обуславливают высокую распространенность патологий опорно-двигательного аппарата (гипермобильность суставов, плоскостопие, сколиоз), которые могут усугубляться при наличии дисбаланса процессов костного ремоделирования (что было установлено в ходе исследования).

Полученные данные диктуют необходимость раннего выявления и прогнозирования НДСТ у подростков для профилактики развития патологических состояний, сопряженных с дисплазией соединительной ткани.

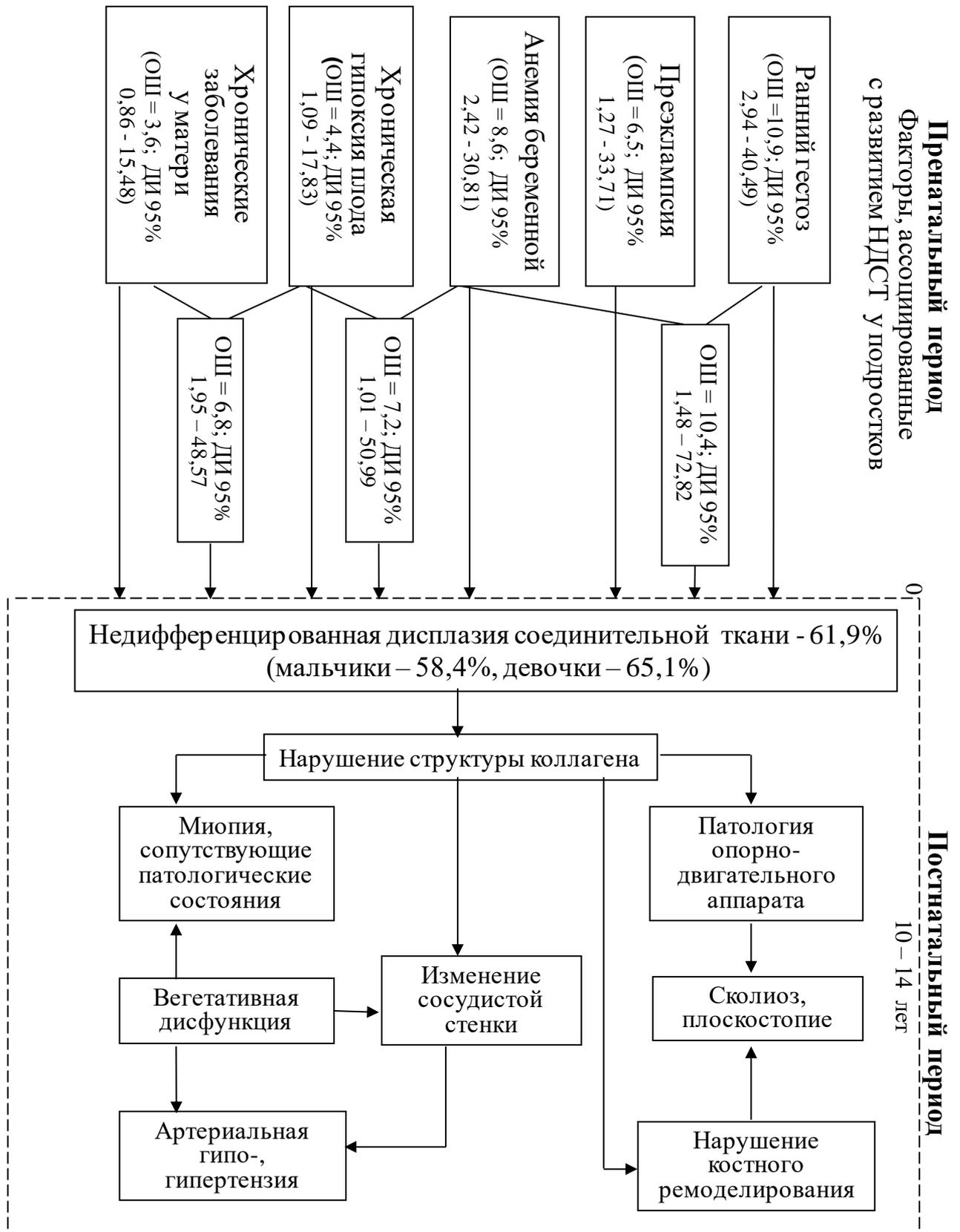


Рисунок 11. Схематическое представление формирования ассоциированных патологических состояний при недифференцированной дисплазии соединительной ткани

ВЫВОДЫ

1. В рамках диссертационного исследования разработан вопросник (диагностическая чувствительность – 81,5% , специфичность – 79,3%), который может быть использован для скрининга НДСТ у подростков (патент РФ № 2641839 от 22.01.2018г.).

2. Распространенность НДСТ в популяции подростков г. Ленинск-Кузнецкий составила 61,9% (девочки – 65,1%, мальчики – 58,4%). НДСТ встречается на 7,4% чаще в когорте детей 14-летнего возраста в сравнении с 10-летними детьми. НДСТ характеризуется отклонением физического развития за счет дефицита массы тела у 52,3% подростков, вероятность данного признака у мальчиков с НДСТ в 1,4 раза выше, чем без НДСТ (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,20–1,76).

3. НДСТ у подростков характеризуется большей вероятностью развития сколиоза в 2,5 раза (ОШ=2,5; ДИ 95% 2,12–2,90), а плоскостопия, миопии и дискинезии желчевыводящих путей в 1,4 раза (ОШ=1,4; ДИ 95% 1,09–1,68) при сочетании таких клинических признаков как гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи.

4. Основными предиктивными факторами в отношении НДСТ являются: ранний гестоз во время беременности (ОШ=10,9; ДИ 95% 2,94–40,49), анемия беременной (ОШ=8,6; ДИ 95% 2,42–30,81), преэклампсия (ОШ=6,53; ДИ 95% 1,27–33,71), хроническая гипоксия плода (ОШ=4,4; ДИ 95% 1,09–17,83) и хронические заболевания у матери (заболевания щитовидной железы, почек, органов пищеварения, дыхания) – ОШ=3,6; ДИ 95% 0,86–15,48. Сочетание факторов в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка, имеющего признаки НДСТ к подростковому возрасту более чем в 6,5 раз (ОШ=6,8; ДИ 95% 1,95–48,57).

5. НДСТ ассоциирована с нарушением процессов костного ремоделирования, характеризующееся снижением содержания в сыворотке крови маркеров костеобразования (PINP и остеокальцина) при нормальном уровне маркера разрушения кости (β -CrossLaps).

Приложение 1.

Уважаемые родители! Цель анкетирования – оценить состояние соединительной ткани у подростков. Сведения представляют научно-практический интерес, будут использованы в работе детской поликлиники ГАУЗКО ОКЦОЗШ. Конфиденциальность персональных данных гарантируется.

Вопросник

ФИО ребенка _____ Пол _____
Дата рождения _____ Рост _____ Вес _____

Вопрос	Рисунок	Да	Нет
Имеется ли у ребенка видимая сосудистая сеть (на груди, спине, конечностях) (тонкая кожа)		4	0
Возможно ли безболезненное оттягивание кожи на 2–3 см в области тыла кисти		5	0
Имеются ли грубые, выступающие рубцы после перенесенных операций или травм		3	0
Получается ли свернуть ушные раковины в трубочку		3	0
Какого цвета склеры у глазных яблок: Голубоватые Белые, желтоватые		4 0	0 0
Может ли ребенок: уложить большой палец любой кисти поперек ладони так, чтобы он выступал за край ладони		2	0
- обхватить запястье кистью другой руки так, чтобы при этом мизинец и большой палец соприкасались		5	0
- отвести мизинец правой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- отвести мизинец левой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
- согнуть кисть правой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- согнуть кисть левой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
- коснуться ладонями пола при наклоне туловища вперед (при прямых ногах)		1	0
Сумма баллов			

Примечание: Прочитайте внимательно вопрос (чтобы ответить на него, попробуйте с ребенком выполнить задание), обведите в кружок (о) или пометьте галочкой (v) соответствующий балл в колонках: «Да» (при возможности выполнить задание ребенком) или «Нет» (если ребенок выполнить задание не может). Затем подсчитайте сумму выделенных Вами баллов.

Подпись / Фамилия И.О. родителя _____

Дата заполнения _____

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСД	– вегето-сосудистая дистония
ГС	– гипермобильность суставов
ДЖВП	– дискинезия желчевыводящих путей
ДИ	– доверительный интервал
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ИВ	– индекс Варги
ИК	– индекс Кетле
МАРС	– малые аномалии развития сердца
НДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ОШ	– отношение шансов
ПМК	– пролапс митрального клапана
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХСЛПВП	– холестерол липопротеинов высокой плотности
ХСЛПНП	– холестерол липопротеинов низкой плотности
ХСЛПОНП	– холестерол липопротеинов очень низкой плотности
Эхо-КГ	– эхокардиография
HAZ	– Height-for-Age Z-score
PINP	– (N-terminal propeptid of type I collagen), общий аминотерминальный пропептид проколлагена I-го типа
ROC- анализ	– Receiver Operator Characteristic
SDS	– Standard Deviation Score
β -CrossLaps	– (β -isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I) , карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумова, Л. Н. Патология суставов у детей с дисплазией соединительной ткани / Л. Н. Аббакумова // Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : Элби-СПб, 2009. – Ч. II, гл. 1. – С. 321-326.
2. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани / Чемоданов В.В., Сесорова И.С., Шниткова Е.В. и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 90-97.
3. Арсентьев, В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Арсентьев; ГОУВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. – СПб. – 2013. – 281 с.
4. Арсентьев, В. Г. Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения / В. Г. Арсентьев // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – № 3. – С. 43-52.
5. Арсентьев, В. Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей // В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. – СПб., 2013. – 44 с.
6. Баев, В. М. Аномалии сердца и показатели сердечной гемодинамики у подростков г. Перми с жалобами на боли в сердце на фоне внешних признаков дисплазии соединительной ткани / В. М. Баев, О. Л. Кузнецова, А. И. Зуев // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 45. – № 2. – С. 94-100.
7. Баранов, А. А. Аналитический отчет / А. А. Баранов // Актуальные проблемы педиатрии: сборник трудов XVIII Конгресса педиатров России, 17-19 февраля 2017 г. – М., 2017. – С. 3-6.
8. Баранов, А.А. Сохранение и укрепление здоровья подростков – залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) / А.А Баранов, Л.С Намазова-Баранова, А.Г. Ильин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т.69. – №5. – С. 65-70.

9. Баранов, В. М. Оценка адаптационных возможностей организма и задачи повышения эффективности здравоохранения / В. М. Баранов, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 25-29.
10. Баранов, В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2007. – 640 с.
11. Белозеров, Ю. М. Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков / Ю. М. Белозеров, И. М. Османов, Ш. М. Магомедова // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 63-67.
12. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей в 2-х томах / Н. А. Белоконь, Н. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – С. 111.
13. Верещагина, Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей / Г. Н. Верещагина; НГМУ. – Новосибирск, 2008. – 37 с.
14. Викторова, И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.15 / И. В. Викторова. – Омск, 2004. – 41 с.
15. Вилкенсхоф, У. Справочник по эхокардиографии / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М. : Медицинская литература, 2007. – 238 с.
16. Владимиров, В. А. Современные представления об обмене и генетическом полиморфизме коллагена / В. А. Владимиров, Д. А. Лебедев // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. XXV. – С. 659-672.
17. Возможности костной денситометрии в клинической практике (методические рекомендации) / И. А. Скрипникова, Л. А. Щеплягина, В. Е. Новиков и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 26-36.
18. Возрастная динамика уровня сывороточных костных маркеров у здоровых детей / Т. М. Ивашкина, Т. Н. Котова, П. Ш. Омарова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 11. – С. 7-10.

19. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина, М. И. Баканов и др. // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 3. – С. 7-13.
20. Выхристюк, О. Ф. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии полиорганной патологии у детей / О. Ф. Выхристюк, З. А. Рахматуллина // Вопросы детской диетологии. – 2009. – № 2. – С. 62-64.
21. Генова, О. А. Распространенность и некоторые клинко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазией соединительной ткани у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / О. А. Генова. – Хабаровск, 2011. – 24 с.
22. Громова, О. А. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магниальной терапии дисплазий соединительной ткани / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. Ю. Егорова // MEDI.RU. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a1501110.htm> (18.11.2013).
23. Громова, О. А. Молекулярные механизмы воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 5. – С. 63-66.
24. Демин, В. Ф. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста / В. Ф. Демин, С. О. Ключников, М. А. Ключникова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 1. – С. 50-56.
25. Детская кардиология и ревматология : практическое руководство / под общ. ред. Л.М. Беляевой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 584 с.
26. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) : российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. – М., 2009. – 80 с. – Режим доступа: <http://athero.ru/Lipids-rus-2009.pdf>
27. Дисплазии соединительной ткани / Р. Г. Оганов, С. Е. Лебедькова, О. Е. Челпаченко, В. В. Суменко. – Оренбург : Изд. Центр ОГАУ, 2003. – 224 с.

28. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения / Е.В. Акатова, О.А. Богинская, М.В. Вершинина и др. // Руководство для врачей. – М., 2016.
29. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К. Ю. Николаев, Э. А. Отева, А. А. Николаева и др. // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 89-91.
30. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев и др. // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22-28.
31. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков / А. Ф. Бабцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко и др. – Благовещенск, 2010. – 101 с.
32. Диспластический марш – термин, означающий хронологическую последовательность формирования симптомов дисплазии соединительной ткани / Е. П. Тимофеева, Т. В. Карцева, Т. И. Рябиченко и др. // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 2 / под ред. С. Ф. Гнусаева и др. – М. ; Тверь ; СПб., 2011. – С. 81-87.
33. Дифференцированный подход к оценке динамики показателей состояния здоровья подростков по результатам профилактических медицинских осмотров / Ю. А. Ямпольская, И. К. Рапопорт, Н. О. Березина и др. // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 2. – С. 60-64.
34. Добрышева, О. В. Функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, Сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при отсутствии дисплазии / О. В. Добрышева, О. К. Ботвиньев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 39-43.
35. Долганова, Т. И. Особенности стереотипов локомоторной активности у детей с синдромом вегетативной дисфункции / Т. И. Долганова, Д. В. Долганов, Н. В. Сазонова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. До-

стижения и перспективы : российский сборник науч. трудов с междунар. участием: вып. 2 / под ред. С. Ф. Гнусаева и др. – М. ; Тверь ; СПб., 2011. – С. 127-131.

36. Друк, И.В. Клапанный синдром: дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогноз течения /Друк И.В., Нечаева Г.И. // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2015. – № 8. – С. 32-39.

37. Дубилей, Г. С. Дифференцированное применение магнитолазерной терапии пиелозлектрофореза у подростков с синдромом вегетативной дистонии при дисплазии соединительной ткани / Г. С. Дубилей, И. Ю. Горева // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 2. – С. 75-79.

38. Дунаева, М. П. Патогенетические факторы формирования артериальной гипертензии у подростков : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / М. П. Дунаева. – Ленинск-Кузнецкий, 2008. – 123 с.

39. Евсеньева, М. Е. Бронхообструктивный синдром и соединительнотканые дисплазии / М. Е. Евсеньева, И. А. Бессонова, Н. В. Гаспарян // Здоровье и болезнь как состояние человека : сб. научных трудов. – Ставрополь, 2000. – С. 641-643.

40. Евтушенко, С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии / С. К. Евтушенко, Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 361 с.

41. Елисеев, О. П. Практикум по психологии личности / О. П. Елисеев. - СПб. : Питер, 2004. – С. 56-58.

42. Жамлиханов, Н. Х. Проблема дисплазии соединительной ткани в интенсивной терапии острых отравлений детей раннего возраста / Жамлиханов Н.Х., Ларина М.Н., Федоров А.Г. // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 2. – С. 224-232.

43. Зайдиев, К. Ю. Возрастные особенности костного метаболизма у девочек в норме и при дефиците эстрогенов (обзор литературы) / К. Ю. Зайдиев // Проблемы репродукции. – 2005. – № 4. – С. 35-40.

44. Земцовский, Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. – СПб.: «Ольга», 2007. – 80 с.
45. Земцовский, Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. – СПб. : Политекс-Норд-Вест, 2000. – 115 с.
46. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани / В. Г. Арсентьев, М. В. Асеев, В. С. Баранов и др. // Педиатрия. – 2010. – № 5. – С. 73-76.
47. Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения российской федерации в 2014 году / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая и др. // Педиатр. – 2017. – Т. 8., № 1. – С. 33-39.
48. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб., 2009. – 704 с.
49. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т. И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 5-11
50. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани у детей (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Т. И. Кадурина. – СПб., 2003 – 43 с.
51. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика) / Т. И. Кадурина. – СПб. 2000. – С. 87-92.
52. Кадурина, Т. И. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс] : российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева и др. – Электрон. текст. дан. – М. ; Тверь ; СПб., 2013. – С. 86-99.
53. Калмыкова, А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани. Взгляд педиатра / А. С. Калмыкова, Т. С. Герасимова // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 5. – С. 27-36.

54. Калмыкова, А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей : метод. пособие / А. С. Калмыкова, Н. В. Ткачева. – Ставрополь, 2004. – 51 с.
55. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей / А. А. Тарасова, Л. П. Гаврюшова, Н. А. Коровина и др. // Педиатрия. – 2000. – № 5. – С. 42-46.
56. Кесова, М.А. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Кесова. – М., 2012. – 43 с.
57. Кильдиярова, Р. Р. К вопросу о распространенности диспластических заболеваний соединительной ткани у детей / Р. Р. Кильдиярова, Т. А. Крючкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс] : российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева и др. – Электрон. текст. дан. – М. ; Тверь ; СПб., 2013. – С. 29-37.
58. Клеменов, А. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А. В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.
59. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, В. П. Конев и др. // Российские медицинские вести. – 2009. – № 1. – С. 76-85.
60. Клинические особенности перинатальных поражений ЦНС при недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей / Е. В. Загребина, Г. А. Черданцева, О. А. Краева и др. // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 12. – С. 96-99.
61. Козлов, А. В. Методы определения креатинина / А. В. Козлов, Е. С. Ларичева // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 28-31.
62. Коровина, Н. А. Функциональное состояние миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегето-сосудистой дистонии / Н. А. Коровина, А. А. Тарасова, М. С. Дзис // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 34-39.

63. Костик, И. А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани / И. А. Костик, Т. И. Кадурина, М. Л. Чухловина // Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева). – 2008. – № 2. – С. 82-85.
64. Краснова, Е. Е. Диспластические соединительнотканые нарушения и клинические особенности билиарных дисфункций у детей / Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, О. П. Шлыкова // Вопросы детской диетологии. – 2010. – № 4. – С. 20-23.
65. Лапкин, Ю. А. Гипермобильность суставов в детской ортопедической практике / Ю. А. Лапкин // Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб.: Элби-СПб., 2009. – Ч. II, гл. 1. – С. 301-317.
66. Моисеева, Т. Ю. Минерализация костной ткани у детей / Т. Ю. Моисеева, И. В. Круглова, А. О. Богатырева // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 1. – С. 16-21.
67. Москович, Г. И. Особенности патологии желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани / Г. И. Москович // Вопросы детской диетологии. – 2008. – № 3. – С. 43-47.
68. Мутафьян, О.А. Малые аномалии развития сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 480 с.
69. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, И. В. Друк и др. // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 2-7.
70. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения : российские рекомендации / Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, С.Ф. Гнусаев и др. // Педиатр. – 2016. – Т. 7, №. 2. – С. 5-39.
71. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения: российские рекомендации / Т.И. Кадурина, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 1-40.

72. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 1, Прил. 1. – 32 с.
73. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: современное состояние проблемы / С. А. Обрубов, М. Ю. Демидова, А. О. Иванова и др. // Российская педиатрическая офтальмология. – 2009. – № 4. – С. 50-53.
74. Некоторые тенденции в состоянии здоровья подростков: роль дисплазии соединительной ткани в развитии хронической патологии / Е. П. Тимофеева, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева и др. // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс] : российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 3 / под ред. С. Ф. Гнусаева и др. – Электрон. текст. дан. – М. ; Тверь ; СПб., 2013. – С. 49-56.
75. Нечаева, Г. И. Психосоматические соотношения при дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, И. В. Друк // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 3. – С. 78-81.
76. Нечайкина, С. А. Неврологические синдромы при дисплазии соединительной ткани у детей и подходы к лечению / С. А. Нечайкина, С. А. Мальмберг // Клиническая неврология. – 2011. – № 3. – С. 8-12.
77. Определение костных маркеров с использованием анализаторов Elecsys. Вопросы и ответы. – М. : Рош-Москва, 2011. – 44 с.
78. Особенности гипермобильности суставов у детей / И. А. Викторова, Д. С. Киселева, И. С. Савостеева и др. // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс] : российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 3 / под ред. С. Ф. Гнусаева и др. – Электрон. текст. дан. – М. ; Тверь ; СПб., 2013. – С. 70-75.
79. Особенности оксидативного статуса подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани различной степени тяжести / Р. В. Учкина, О. А. Лебедько, О. А. Генова и др. // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №. 4. – С. 25-27.

80. Особенности основных показателей физического развития подростков в томской области / И.А.Деев, И.Л. Коломеец, Е.М. Камалтынова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 40-47.

81. Особенности течения бронхиальной астмы у детей пубертатного возраста на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. В. Сидорович, В. И. Горемыкин, С. Ю. Елизарова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 6. – С. 41-43.

82. Особенности формирования костной ткани у новорожденных детей / К. Н. Крохина, И. Е. Смирнов, И. А. Беяева и др. // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 5. – С. 36-40.

83. Оценка основных антропометрических данных полового созревания и артериального давления у детей: методические рекомендации / под ред. Н. М. Воронцова. – Л., 1984. – 43 с.

84. Оценка физического развития детей младшего школьного возраста (7–10 лет): результаты когортного исследования / М.В. Ходжиева, В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик и др. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – № 4. – С.362 – 366.

85. Панков, Д. Д. Диагностика пограничных состояний у детей и подростков / Д. Д. Панков, А. Г. Румянцев // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 3. – С. 4-7.

86. Пашинская, Н. Б. Структура и частота встречаемости различных синдромов соединительно-тканной дисплазии при соматической патологии у детей и подростков / Н. Б. Пашинская, А. Н. Демяненко, Г. П. Бычкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс] : российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 3 / под ред. С. Ф. Гнусаева и др. – Электрон. текст. дан. – М. ; Тверь ; СПб., 2013. – С. 37-40.

87. Персонафицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией со-

единительной ткани / И.В. Друк., Г.И. Нечаева, О.В. Осеева и др. // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 3. – С. 75-84.

88. Подоровская, О. Н. Эпидемиология и особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов у детей / О. Н. Подоровская, А. М. Климачев, Е. М. Спивак // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 2 / под ред. С.Ф. Гнусаева и др. – М. ; Тверь ; СПб., 2011. – С. 154-157.

89. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. тактика ведения. Проект российских рекомендаций / Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, Т.И. Кадурина и др. // Педиатр. – 2016. – Т.7, № 4. – С. 5-38.

90. Применение венотонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева, Е. А. Темникова, И. А. Викторова и др. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2001. – № 1. – С. 25-28.

91. Проблемы здоровья подростков в Российской Федерации / Л.С. Намазова-Баранова., А.А. Баранов, Е.В. Антонова и др. // Альманах Института коррекционной педагогики РАО. – 2017. – № 31. – С. 1-11.

92. Профилактика потерь здоровья у лиц подросткового возраста с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани / Е. А. Иванова, О. В. Плотникова, А. В. Глотов и др. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 93-97.

93. Распространенность, причины развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, объективизация её диагностики с помощью нового количественного метода / О. В. Сидорович, В. И. Горемыкин, И. В. Королева и др. // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 2 / под ред. С. Ф. Гнусаева и др. – М. ; Тверь ; СПб., 2011. – С. 70-75.

94. Рахматуллина, З. А. Дисплазии соединительной ткани и полиорганная патология у детей / З. А. Рахматуллина, О. Ф. Выхристюк, В. Д. Русакова // Медицинская помощь. – 2008. – № 5. – С. 29-31.
95. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани / Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С. и др. // Педиатрия. – 2013. – Т. 92., № 4. – С. 27-30.
96. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. по новым стандартам ВОЗ / А.Н. Мартинчик, А.К. Батурин, Э.Э. Кешабянц и др. // Педиатрия. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 156-160
97. Садовой, М. А. Остеопороз в детском, подростковом и юношеском возрасте: патогенетические механизмы и основы профилактики / М.А. Садовой, О.В. Фаламеева. – Новосибирск : АНО «Клиника НИИТО», 2009. – 280 с.
98. Сертакова, А. В. Современные представления о механизмах развития дисплазии тазобедренных суставов у детей (обзор) / А. В. Сертакова, О. Л. Морозова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник науч. трудов с междунар. участием : вып. 2 / под ред. С. Ф. Гнусаева и др. – М. ; Тверь ; СПб., 2011. – С. 157-166.
99. Сичинава, И. В. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани / И. В. Сичинава, А. Я. Шишов, Н. А. Белоусова // Педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 7-10.
100. Содержание маркера формирования кости аминотерминального пропептида проколлагена 1-го типа в сыворотке крови здоровых мужчин / И. П. Ермакова, В. П. Бузулина, И. А. Пронченко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 5. – С. 13-15.
101. Состояние здоровья учащихся образовательных учреждений разного типа г. Самары / И. Г. Кретьова, Н. В. Русакова, И. И. Березин и др. // Педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 125-129.
102. Состояние спектральных параметров variability сердечного ритма у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И. И.

Исаев, Г. А. Мурадова, А. И. Мустафаева и др. // Мир Медицины и Биологии. – 2012. – № 4. – С. 22-25.

103. Спивак, Е. М. Минеральная плотность кости и особенности её метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Е.М. Спивак, С.А. Комракова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т.15, № 1. – С. 36-38.

104. Спивак, Е.М. Синдром гипермобильности суставов у детей и подростков: диагностика, клинические варианты, принципы лечения и реабилитация / Е. М. Спивак. – Ярославль, 2003. – 127 с.

105. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / Иванова И.И., Макарова И.И., Гнусаев и др. // Экология человека. – 2016. – № 3. – С. 24-29

106. Строев, Ю. И. Дисплазия соединительной ткани и эндокринная регуляция / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Дисплазия соединительной ткани / под ред. Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – С. 498-521.

107. Строев, Ю. И. Эндокринология подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов; под ред. А. Ш. Зайчика. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. – 384 с.

108. Ступин, Р. В. Резервные возможности кардиореспираторной системы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Р. В. Ступин, В. А. Омельченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 4. – С. 79-80.

109. Такушинова, Ф. М. Частота встречаемости фенотипических признаков недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой г. Ставрополя [Электронный ресурс] / Ф. М. Такушинова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2012. – № 1. – С. 28. – Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3773.pdf> (11.11.2013).

110. Тарасова, Л. Г. Дисплазия соединительной ткани у детей и риск заболевания туберкулезом / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова, Ф. С. Ситкалиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 23-26.

111. Тимофеева, Е. П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Е. П. Тимофеева. – Томск, 1997. – 23 с.
112. Титов, В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот / В. Н. Титов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 5. – С. 48-53.
113. Титов, В. Н. Единый алгоритм нарушения рецепторного эндоцитоза насыщенных экзогенных, насыщенных эндогенных и эссенциальных полиеновых жирных кислот и генез гиперлипидемий разных типов: факты и гипотеза / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 6. – С. 3-9.
114. Титов, В. Н. Семейная гипехолестеринемия. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. Н. Титов, Х. Г. Алиджанова, П. П. Малышев. – М. : Издательство БИНОМ, 2011. – 624 с.
115. Травматология и ортопедия : руководство для врачей в 3-х томах / под ред. Ю. Г. Шапошникова. – М. : Медицина, 1997. – Т. 3. – 624 с.
116. Трисветова, Е.Л. Дефиниции понятий при наследственных нарушениях соединительной ткани / Е. Л. Трисветова // Здоровоохранение (Минск). – 2013. – № 6. – С. 50-54.
117. Трисветова, Е. Л. Малые аномалии сердца / К. В. Трисветова, А. А. Бова // Клиническая медицина. – 2002. – № 1. – С. 9-15.
118. Федотова, Т. К. О специфике формирования соматического статуса детей от 7 до 16 лет / Т. К. Федотова // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 92-94.
119. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство / под ред. А. А.Баранова, Л. А. Щеплягиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
120. Чемоданов, В.В. Принципы диагностики и тактика сопровождения детей с соединительнотканными дисплазиями / В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 4.– С. 5-14.

121. Чибрина, Е. В. Снижение костной прочности у детей: диагностика и коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Е.В. Чибрина. – М., 2011. – 23 с.
122. Шабалов, Н. П. Наследственные болезни соединительной ткани (глава в руководстве) / Н. П. Шабалов, В. Г. Арсентьев // Педиатрия : национальное руководство : в 2-х томах. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 298-320.
123. Экспериментальные модели осевой близорукости: подходы к изучению механизмов развития / С.А. Обрубов, Н.В. Хамнагдаева, Л.Ю. Семенова и др. // Российская детская офтальмология. – 2015. – № 2. – С. 58-66
124. Яковлев, В. М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Глотов, А. В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
125. A reduced serum level of total osteocalcin in men predicts the development of diabetes in a long-term follow-up cohort / C. Ngarmukos, L. O. Chailurkit, S. Chanprasertyothin et al. // Clin. Endocrinol. – 2012. – Vol. 77, № 1. – P. 42-46.
126. Absence of Marked Seasonal Change in Bone Turnover: A Longitudinal and Multicenter Cross-Sectional Study / A. Blumsohn, K. E. Naylor, W. Timm et al. // J. Bone Miner. Res. – 2003. – Vol. 18.– P. 1274-1281.
127. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes / Y. Yang, Z. Wu, T. Zhao et al. // Orthopedics. – 2009. – Vol. 32. – P. 411. – URL: doi:10.3928/01477447-20090511-08.
128. Amelioration of symptoms by enhancement of proprioception in patients with joint hypermobility syndrome / W. R. Ferrell, N. Tennant, R. D. Sturrock et al. // Arthritis Rheum. – 2004. – P. 3323-3328.
129. Bachrach, L. K. Osteoporosis in children: still a diagnostic challenge / L. K. Bachrach // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 2030-2032.
130. Ballabriga, A. Morphological and physiological changes during growth: an update / A. Ballabriga // Eur. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 1-6.

131. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing / K. Tsuji, A. Bandyopadhyay, B. D. Harfe et al. // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 1424-1429.

132. Bone mineral density and prevalent vertebral fractures in men and women / J. A. Cauley, J. M. Zmuda, S. R. Wisniewski et al. // *Osteoporos. Int.* – 2004. – Vol. 15. – P. 32-37.

133. Bravo, J. F. Clinical Study of Hereditary Disorders of connective Tissues in a Chilean Population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome / J. F. Bravo, C. Wolff // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 515-523.

134. Canalis, E. Medical progress: mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis / E. Canalis, A. Giustina, J. P. Bilezikian // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 905-916.

135. Clark, E. M. Association Between Bone Density and Fractures in Children A Systematic Review and Meta-analysis / E. M. Clark, J. H. Tobias, A. R. Ness // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117. – P. 291-297.

136. Clemens, T. L. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis / T. L. Clemens, G. Karsenty // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 677-680.

137. Clinical evaluation of the Serum Cross Laps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products from type I collagen C-telopeptides / S. Christgau, C. Rosenquist, P. Alexandersen et al. // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol. 44. – P. 2290-2300.

138. Cole, P. A. What is new in orthopedic trauma / P. A. Cole, V. Bhandari // *J. Bone Joint Surg.* – 2005. – Vol. 87. – P. 2823-2838.

139. Connective tissue dysplasias (hereditary collagenopathies) / V. B. Simonenko, P. A. Dulin, D. N. Panfilov et al. // *Klin. Med. (Mosk).* – 2006. – Vol. 84. – P. 62-68.

140. Davies, K. The spectrum of pediatric and adolescent rheumatology / K. Davies, A. Copeman // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 179-200.

141. De Inocencio, A. J. Joint hypermobility: prevalence and relationship with musculoskeletal pain / A. J. De Inocencio, O. I. Casas, B. L. Ortiz // *Anales de Pediatría (Barc)*. – 2004. – Vol. 61. – P. 162-166.

142. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis / Weon Wook Park, Kuen Tak Suh, Jeung I Kim et al. // *Eur. Spine J.* – 2009. – Vol. 18. – P. 1920-1926.

143. Dermal Ultrastructure in Low Beighton Score Members of 17 Families with Hypermobility-Type Ehlers-Danlos Syndrome / T. Hermans-Lê, M. A. Reginster, C. Piérard-Franchimont et al. // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 878107, 3 pages. – URL: doi:10.1155/2012/878107.

144. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. de Onis, A.W. Onyango, E. Borghi et al. // *Bull. World Health Organization*. – 2007. – Vol. 85: – P. 660-667.

145. Dietz, H. C. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders / H. C. Dietz, R. E. Pyeritz // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 1799-1809.

146. Difficulty eating and significant weight loss in joint hypermobility syndrome / Ehlers-Danlossyndrome, hypermobility type / C. Baeza-Velasco, T. Van den Bossche, D. Grossin, C. Hamonet // *Eat Weight Disord.* – 2016. – Vol. 21. – P. 175-183.

147. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome / Y. Gazit, A. M. Nahir, R. Grahame et al. // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 33-40.

148. Effects of Physiological Variations in Circulating Insulin Levels on Bone Turnover in Humans / R. Basu, J. Peterson, R. Rizza, S. Khosla // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 1450-1455.

149. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives / M. Castori, F. Camerota, C. Celletti et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 152A. – P. 2406-2408.

150. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinman et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1998. – Vol. 77. – P. 31-37.
151. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton / N. K. Lee, H. Sowa, E. Hinoi et al. // *Cell.* – 2007. – Vol. 130. – P. 456-469.
152. Evans, A. M. A Cochrane review of the evidence for non-surgical interventions for flexible pediatric flat feet / A. M. Evans, K. Rome // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2011. – Vol. 47. – P. 69-89.
153. Everman, D. B. Hypermobility syndrome / D. B. Everman, N. H. Robin // *Pediatrics in Review.* – 1998. – Vol. 19. – P. 111-117
154. Familial osteoarthritis of the hip joint associated with acetabular dysplasia maps to chromosome 13q / A. Mabuchi, S. Nakamura, Y. Takatori et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 79. – P. 163-168.
155. Filipenko, P. S. Clinical manifestations of the expiratory tracheal stenosis, and its effects on the progress of bronchopulmonary pathology / P. S. Filipenko, T. B. Kuchmaeva, S. P. Popov // *Klin. Med. (Mosk).* – 2006. – Vol. 84. – P. 22-24.
156. Fok, J. FEM Simulation of Non-Progressive Growth from Asymmetric Loading and Vicious Cycle Theory: Scoliosis Study Proof of Concept / J. Fok, S. Adeeb, J. Carey // *Open Biomed. Eng. J.* – 2010. – Vol. 4. – P. 162-169.
157. General joint laxity in 1845 Swedish schoolchildren of different ages: age- and gender-specific distributions / A. Jansson, T. Saartok, S. Werner et al. // *Acta Paediatric.* – 2004. – Vol. 93. – P. 1202-1206.
158. Glesby, M. J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // *JAMA* – 1989. – Vol.262. – P.523-528.
159. Grahame, R. Arachnodactyly - a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue / R. Grahame, A.J. Hakim // *Nat Rev Rheumatol.* – 2013. – Vol. 9. – P. 358-364.

160. Grahame, R. Hypermobility and hypermobility syndrome / R. Grahame // Hypermobility Syndrome – recognition and management for physiotherapists / editors : R. Keer, G. Grahame. – Philadelphia, PA : Elsevier, 2003. – P. 1-14.
161. Grahame, R. Joint hypermobility syndrome pain / R. Grahame // Curr. Pain Headache Rep. – 2009. – Vol. 13. – P. 427-433.
162. Grahame, R. Pain, distress and joint hyperlaxity / R. Grahame // Joint, Bone, Spine. – 2000. – Vol. 67. – P. 157-164.
163. Grahame, R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome / R. Grahame, H. A. Bird, A. Child // Journal of Rheumatology. – 2000. – Vol. 27. – P. 1777-1779.
164. Grahame, R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children) / R. Grahame // Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40. – P. 485-487.
165. Gundberg, C. M. Biology, Physiology, and Clinical Chemistry of Osteocalcin / C. M. Gundberg // J. Clin. Ligand Assay. – 1998. – Vol. 21. – P. 128-138.
166. Hakim, A. Joint hypermobility / A. Hakim, R. Grahame // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 17. – P. 989-1004.
167. Hypermobility and sports injuries in junior netball players / R. Smith, A. K. Damodaran, S. Swaminathan et al. // Br. J. Sports Med. – 2005. – Vol. 39. – P. 628-631.
168. Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass / S. Gulbahar, E. Sahin, M. Baydar et al. // Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 25. – P. 511-514.
169. Identifying Bone-Mass-Related Risk Factors for Fracture to Guide Bone Densitometry Measurements: A Systematic Review of the Literature / M. Espallargues, L. Sampietro-Colom, M. D. Estrada et al. // Osteoporos. Int. – 2001. – Vol. 12. – P. 811-822.
170. Immunoassay for Quantifying Type I Collagen Degradation Products in Urine Evaluated / M. Bonde, P. Qvist, C. Fledelius et al. // Clin. Chem. – 1994. – Vol. 40. – P. 2022-2025.

171. Insulin receptor isoforms are differently expressed during human osteoblastogenesis / S. Avnet, F. Perut, M. Salerno et al. // *Differentiation*. – 2012. – Vol. 83. – P. 242-248.
172. Insulin Receptor Signaling in Osteoblasts Regulates Postnatal Bone Acquisition and Body Composition / K. Fulzele, R. C. Riddle, D. J. Digirolamo et al. // *Cell*. – 2010. – Vol. 142. – P. 309-319.
173. Insulin Signaling in Osteoblasts Integrates Bone Remodeling and Energy Metabolism / M. Ferron, J. Wei, T. Yoshizawa et al. // *Cell*. – 2010. – Vol. 142. – P. 296-308.
174. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 / P. Beighton, A. De Paepe, D. Danks et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1988. – Vol. 29. – P. 581-594.
175. Ishikawa, T. Biochemical markers of bone turnover: new aspect: Bone metabolism movement in various sports and physical activities / T. Ishikawa, K. Sakuraba // *Clin. Calcium*. – 2009. – Vol. 19. – P. 1125-1131.
176. Joint hyper mobility syndrome in childhood. A not so benign disorder? / N. Adib, K. Davies, R. Grahame et al. // *Rheumatol.* – 2005. – Vol. 44. – P. 744-750.
177. Joint hypermobility in children with idiopathic scoliosis: SOSORT award 2011 winner / D. Czaprowski, T. Kotwicki, P. Pawłowska et al. // *Scoliosis*. – 2011. – Vol. 6. – P. 22. – URL: doi: 10.1186/1748-7161-6-22
178. Joint Hypermobility Syndromes: the pathophysiological role of tenascin-X gene defects / M. C. Zweers, A. J. Hakim, R. Grahame et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2742-2749.
179. Keer, R. Hypermobility Syndrome – recognition and management for physiotherapists / R. Keer, R. Grahame. – Butterworth Heinemann, 2003. – 68 p.
180. Ketoconazole decreases the serum ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in tuberculosis-associated hypercalcemia / G. Saggese, S. Bertelloni, G. I. Baroncelli et al. // *Am. J. Dis. Child.* – 1993. – Vol. 147. – P. 270-273.

181. Kirby, A. Children with developmental coordination disorders / A. Kirby, D. A. Sugden // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2007. – Vol. 100. – P. 182-186.
182. Law, M. Lipids and cardiovascular disease / M. Law // *Evidence based Cardiology* / eds.: S. Yusuf et al. - BMJ Books, 1998. – P.191-205
183. Lecka-Czernik, B. Marrow fat metabolism is linked to the systemic energy metabolism / B. Lecka-Czernik // *Bone*. – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 534-539.
184. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles // F. Gaita, C. Giutetto, P. Di Donna et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 364-370.
185. Loud, K. J. Adolescent Bone Health / K. J. Loud, C. M. Gordon // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2006. – Vol. 160. – P. 1026-1032.
186. Ma, D. Q. The association between BMD, metacarpal morphometry and upper limb fractures in children: a population-based case-control study / D. Q. Ma, G. Jones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1486-1491.
187. Mackie, E. J. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture / E. J. Mackie // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 35. – P. 1301-1305.
188. Marriage, B. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders / B. Marriage, M. Clandinin, D. M. Glerum // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2003. – Vol. 103. – P. 1029-1038.
189. McKusik, V. A. «On line Mendelian inheritance in man» [Electronic resource] / V.A. McKusik. – Baltimore : Johns Hopkins University, 1996. – URL: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
190. McKusik, V. A. Mendelian inheritance in man / V. A. McKusik. – Baltimore : The Johns Hopkins Univ. Press, 1992. – 345 p.
191. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference / M. de Onis, A.W. Onyango, J. Van den Broeck et al. // *Food and Nutrition Bulletin*. – 2004. – Vol. 25. – P.27-36.
192. Mello, M. A. Effects of TGF- beta 1 and triiodothyronine on cartilage maturation in vitro analysis using longterm highdensity vicromass cultures of chick embry-

onic limb mesenchymal cells / M. A. Mello, R. S. Tuan // *J. Orthop. Res.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2095-2105.

193. Mild clinical phenotype and subtle radiographic findings in an infant with cartilage-hair hypoplasia / G. Türkkani-Asal, Y. Alanay, T. Turul-Özgür et al. // *Turk. J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 51. – P. 493-496.

194. Mitral valve prolaps and the mitral valve prolaps syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms / H. Boudoulas, A. Kolibach, P. Baker et al. // *Amer. Heart J.* – 1989. – Vol. 118. – P. 796-818.

195. Mosca, M Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists / M. Mosca, C. Tani, S. Bombardieri // *Lupus.* – 2008. – Vol. 17. – P. 278-280.

196. Myxoid heart disease: an assessment of extravalvular cardiac pathology in severe mitrae valve prolapsed / A. B. Morales, B. Romanelli, R. J. Boucek et al. // *Hum. Pathol.* – 1992. – Vol. 23. – P. 129-137.

197. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis / J. B. Lian, G. S. Stein, A. Javed et al. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1-16.

198. Normal bone mineral density in cystic fibrosis / D. S. Hardin, R. Arumugam, D. K. Seilheimer et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2001. – Vol. 84. – P. 363-368.

199. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children / F. Glorieux, F. Travers, A. Taylor et al. // *Bone.* – 2000. – Vol. 26. – P. 103-109.

200. Okada, Y. Proteinases and matrix degeneration / Y. Okada // *Kelley's Textbook of Rheumatology* / eds. : E.D. Harris, R. C. Budd, G. S. Firestein et al. – 7th ed. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005. – P. 63-81.

201. Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice / M. Ferron, E. Hinoi, G. Karsenty, P. Ducy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 5266-5270.

202. Ozge, A. Intracranial hypotension and hypertension in children and adolescents / A. Ozge, H. Bolay // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2014. – Vol. 18, № 7. – P. 430. – URL: doi: 10.1007/s11916-014-0430-7

203. Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls – a double neuroosseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy / R. G. Burwell, R. K. Aujla, M. P. Grevitt et al. // *Scoliosis.* – 2009. – Vol. 31. – Article 24. – URL: doi: 10.1186/1748-7161-4-24.

204. Pediatric generalized joint hypermobility with and without musculoskeletal complaints: a localized or systemic disorder? / R. H. Engelbert, R. A. Bank, R. J. Sakers et al. // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111. – P. 248-254.

205. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review / V. Elliot-Gibson, E. R. Bogoch, S. A. Jamal et al. // *Osteoporosis Int.* – 2004. – Vol. 15. – P. 767-778.

206. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study) / J. Singh, J. Evans, D. Levy et al. // *Amer. J. Cardiology.* – 1999. – Vol. 83. – P. 897-900.

207. Procollagen Propeptide and Pyridinium Cross-Links as Markers of Type I Collagen Turnover: Sex- and Age-Related Changes in Healthy Children / M. Zanze, J. Souberbielle, C. Kindermans et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 2971-2977.

208. Quantitative ultrasound assessment in children with fractures / J. Schalamon, G. Singer, G. Schwantzer et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1276-1279.

209. Raisz, L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects / L. G. Raisz // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 3318-3325.

210. Relation of PuvII site polymorphism in the COL1A2 gene to the risk of fractures in prepubertal Finnish girls / M. Suuriniemi, A. Mahonen, V. Kovanen et al. // *Physiol. Genomics.* – 2003. – Vol. 14. – P. 217-224.

211. Relationships Between Osteocalcin, Glucose Metabolism, and Adiponectin in Obese Children: Is there Crosstalk Between Bone Tissue and Glucose Metabolism? / N. Abseyi, Z. Siklar, M. Berberoglu et. al. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 182-188.
212. Rikken-Bultman, D. G. Hypermobility in two Dutch school populations / D. G. Rikken-Bultman, L. Wellink, P. W. van Dongen // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1997. – Vol. 73. – P. 189-192.
213. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture / R. Lindsay, S. L. Silverman, C. Cooper et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 320-323.
214. Rutherford, K. A. Adolescents' perceptions of interpersonal communication, respect, and concern for privacy in an urban tertiary-care pediatric emergency department / K. A. Rutherford, R. D. Pitetti, N. S. Zuckerbraun // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2010. – Vol. 26. – P. 257-273.
215. Saito, M. Biochemical markers of bone turnover: new aspect: bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality / M. Saito // *Clin. Calcium.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1110-1117.
216. Sayler, M. H. *The Encyclopedia of the Muscle and Skeletal Systems and Disorders* / M. H. Sayler. – New York : Facts On File, Inc, 2005. – 416 p.
217. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years / M. Rauchenzauner, A. Schmid, P. Heinz-Erian et al. // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2007. – Vol. 92. – P. 443-449.
218. Simmonds, J. V. Hypermobility and the hypermobility syndrome / J. V. Simmonds, R. J. Keer // *Man. Ther.* – 2007. – Vol. 12. – P. 298-309.
219. Simmonds, J. V. Hypermobility and the hypermobility. Part 2: Assessment and management of hypermobility syndrome: Illustrated via case studies / J. V. Simmonds, R. J. Keer // *Man. Ther.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1-11.
220. Simpson, M. R. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis and management / M. R. Simpson // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2006. – Vol. 106. – P. 531-536.

221. Smits-Engelsman, B. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children / B. Smits-Engelsman, M. Klerks, A. Kirby // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 158. – P. 119-123.
222. Steinmann, B. The Ehlers-Danlos Syndrome / B. Steinmann, P. M. Royce, A. Superti-Furga // *Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects* / eds : P. M. Royce, B. Steinmann. – New York, 2002. – P. 431-523.
223. Stewart, D. R. Does generalised ligamentous laxity increase seasonal incidence of injuries in male first division club rugby players? / D. R. Stewart, S. B. Burden // *Br. J. Sports Med.* – 2004. – Vol. 38. – P. 457-460.
224. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature [Electronic resource] / L. J. Tofts, E. J. Elliott, C. Munns et al. // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2009. – Vol. 7. – 1. - URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628911/pdf/1546-0096-7-1.pdf>.
225. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review / M.H. Park, C. Falconer, R.M. Viner, S. Kinra // *Obes. Rev.* 2012. – Vol. 13. – P. 985-1000.
226. The metabolic basis of adolescent idiopathic scoliosis: 2011 report of the “metabolic” workgroup of the Fondation Yves Cotrel / E. Acaroglu, R. Bobe, J. Enouf et al. // *European Spine Journal.* – 2012. – Vol. 21. – P. 1033-1042.
227. The relationship between joint mobility and motor performance in children with and without the diagnosis of developmental coordination disorder / L. D. Jelsma, R. H. Geuze, M. H. Klerks et al. // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – URL: [doi:10.1186/1471-2431-13-35](https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-35).
228. The relationship of joint hypermobility, bone mineral density, and osteoarthritis in the general population: the Chingford Study / A. L. Dolan, D. J. Hart, D.V. Doyle et al. // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 799-803.
229. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) / M. Girardo, N. Bettini, E. Dema et al. // *Eur. Spine J.* – 2011. – Vol. 20. – P. 68-74.

230. "To Be or Not To Be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity / S. Cappelli, S. Bellando Randone, D. Martinovic et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 41. – P. 589-598.

231. Undifferentiated connective tissue disease - an unsolved problem: revision of literature and case studies / V. Conti, A. Esposito, M. Cagliuso et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 271-278.

232. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSa: clinical features and follow-up of 148 patients / I. Cavazzana, F. Franceschini, N. Belfiore et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 403-409.

233. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients / C. C. Vaz, M. Couto, D. Medeiros et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 915-921.

234. Urinary excretion of pyridinium crosslinks in healthy 4–10 year olds / S. M. Husain, Z. Mughal, G. Williams et al. // *Arch. Dis. Child.* – 1999. – Vol. 80. – P. 370-373.

235. Vanakker, O. M. Hereditary connective tissue diseases in young adult stroke: a comprehensive synthesis / O. M. Vanakker, D. Hemelsoet, A. De Paepe // *Stroke Research and Treatment.* – 2011. – Vol. 2011, Article ID 712903, 18 pages. – URL: doi:10.4061/2011/712903.

236. Vitamin D and Bone Health; Potential Mechanisms / E. Laird, M. Ward, E. McSorley et al. // *Nutrients.* – 2010. – Vol. 2. – P. 693-724. – URL: doi:10.3390/nu2070693.

237. Wada, S. Bone and bone related biochemical examinations. Bone and collagen related metabolites. Osteocalcin (OC): [article in Japanese] / S. Wada, S. Kamiya // *Clin. Calcium.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1017-1021.

238. Yoshizawa, T. Bone remodeling and glucose/lipid metabolism / T. Yoshizawa // *Clin. Calcium.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 709-714.