

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН



**АО "РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
ДЕТСКИЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ЦЕНТР"**
Национальный медицинский холдинг

**НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПРАКТИКЕ
ДЕТСКОГО НЕВРОПАТОЛОГА: КЛАССИФИКАЦИЯ,
ДИАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И
ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ**

(методические рекомендации)

Астана - 2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

«Согласовано»

Директор Департамента развития
медицинской науки и образования
РГП «Республиканский центр
развития здравоохранения»
МЗ СР РК

_____ В. Койков
«__» _____ 2015 г.

«Утверждаю»

Директор Департамента науки
и человеческих ресурсов
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан

_____ А. Сыздыкова
«__» _____ 2015 г.

**НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОПАТОЛОГА:
КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И
ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ**
(методические рекомендации)

Астана - 2015

УДК 616.8-007.17-07-053.2:612.751.3:615.83

ББК 56.12

Н42

Рецензенты:

Чемерис А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой традиционной медицины Казахского Медицинского Университета непрерывного Образования

Альжанова Д.С. – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней АО «Медицинский университет Астана»

Разработчики: Булекбаева Ш.А., Лисовский Е.В., Байсеркина Ф.Д., Дарибаев Ж.Р., Ризванова А.Р., Кусаинова К.К.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани в практике детского невропатолога: классификация, диагностика, медикаментозная и физическая реабилитация. Методические рекомендации / Булекбаева Ш.А., Лисовский Е.В., Байсеркина Ф.Д. и др. // Астана: АО «Республиканский детский реабилитационный центр», 2015. -71с.

ISBN 978-601-305-092-8

В методических рекомендациях описан современный подход к клинико-инструментальной диагностике, лечению и реабилитации одной из самых актуальных проблем педиатрии – недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Дана интерпретация синдромов, формирующих цереброваскулярную патологию в детском возрасте с точки зрения проблемы дисплазии соединительной ткани.

Методические рекомендации предназначены для детских и общих неврологов, педиатров, терапевтов, семейных врачей, врачей функциональной диагностики (как в общей практике, так и при обучении на цикле тематического усовершенствования и предаттестационных циклах). Мы считаем так же, что они будут полезны главным специалистам городских и областных отделов здравоохранения.

УДК 616.8-007.17-07-053.2:612.751.3:615.83

ББК 56.12

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом Министерством здравоохранения и социального развития Республики Казахстан («__» _____ 2015 года)

© Булекбаева Ш.А., Лисовский Е.В., Байсеркина Ф.Д., Дарибаев Ж.Р., Ризванова А.Р., Кусаинова К.К.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ТЕРМИНОЛОГИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	8
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	9
ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	10
КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	14
Конституциональные особенности.....	15
Собственно признаки синдрома НДСТ	18
Малые аномалии развития (МАР)	18
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	22
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	24
Синдром вегетативной дистонии.....	25
Синкопальные и липотимические состояния у детей с дисплазией соединительной ткани	32
Вертеброгенный синдром при дисплазии соединительной ткани.	35
Нарушения мозгового кровообращения при дисплазии соединительной ткани.....	37
Эпилептический синдром у детей с дисплазией соединительной ткани.....	42
ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	43
ФОРМУЛИРОВКА КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА.	46
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	48
ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	49
ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	53
ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	65
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	69
Приложение 1. Классификация болезней соединительной ткани в зависимости от этапа нарушения синтеза коллагена	69
Приложение 2. Критерии диагноза синдрома гипермобильности суставов (Брайтонские критерии, 1998).....	70
Приложение 3. Классификация коллагенопатий по Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2005).	71
Приложение 4. Клиническая классификация дисплазии соединительной ткани (по И.В. Минькову, 1999)	72
Приложение 5. Оценка гипермобильности суставов по шкале Картера-Вилкинсона- Бейтона	73

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БОС – биологическая обратная связь

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВСД – вегетососудистая дистония

ДСТ – врожденная слабость соединительной ткани

ЗМА – задняя мозговая артерия

ЛСК – линейная скорость кровотока

МАР – малые аномалии развития

MASS-фенотип – **M**itral, **A**orta, **S**kin, **S**keleton

МКГБ – международная классификация головных болей

МРА – магнитно-резонансная ангиография

НМК – нарушения мозгового кровообращения

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПА – позвоночная артерия

ПДС – позвоночно-двигательный сегмент

ПИ – патологическая извитость

ПМА – передняя мозговая артерия

ПМК – пролапс митрального клапана

ПНМК – переходящие нарушения мозгового кровообращения

СГМС – синдром гипермобильности суставов

СМА – средняя мозговая артерия

СТ – соединительная ткани

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ЦДС – цветное дуплексное сканирование

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Современные представления о конституции заложены А.А. Богомольцем и М.С. Масловым. А.А. Богомолец определял базой конституции организма состояние соединительной ткани, подчеркивая определяющую роль мезенхимы в формировании конституциональных различий и состояния здоровья (или, напротив, болезни) и выделял мезенхимальные типы конституции [1]. Отдельные факты по данной проблематике стали накапливаться давно, но лишь в последние годы назрела задача их обобщения, создания единой классификации и критериев диагностики.

Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов рекомендуется использовать следующие термины и дефиниции.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа заболеваний, которые обусловлены мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани [2,3]

Термин «**дисплазия соединительной ткани**» (ДСТ) может использоваться в широком и узком смыслах слова. В широком смысле ДСТ – это синоним термина «**наследственные нарушения соединительной ткани**». В более узком смысле слова дисплазия соединительной ткани определяется как нозологически самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, который проявляется внешними фенотипическими признаками в сочетании с диспластическими изменениями и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов [2,3].

Малые аномалии развития (МАР) – наследуемые или врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, способные при определенных условиях стать причиной нарушений функции [2,3].

Порок развития – отклонение органа от нормального анатомического строения, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции [2,3].

ВВЕДЕНИЕ

Особое внимание детских неврологов и нейрохирургов в настоящее время привлекают цереброваскулярные заболевания. Прежде всего, это объясняется достаточно высокой распространенностью данных патологических состояний в детской популяции, особенностями клинической картины заболевания, недостаточной эффективностью существующих методов лечения, и, в конечном итоге – высокой смертностью и инвалидизацией от цереброваскулярной патологии. Нужно отметить высокую частоту врожденных и редкую встречаемость приобретенных цереброваскулярных патологических состояний. Кроме того, особенности течения сосудистых заболеваний нервной системы при их комбинации с характерными для детского возраста патологическими состояниями, изучены недостаточно: речь идет, в частности, о сочетании различных проявлений сосудистых заболеваний с церебральными и внецеребральными пороками развития, перинатальными поражениями нервной системы, интранатальной травмой и т.д. Структурно-функциональная организация нервной системы у детей определяет качественные изменения паттерна заболевания, течения и прогноза цереброваскулярной патологии в этом возрасте [4].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) считается одной из важнейших проблем современной медицины. Ее актуальность определяется высокой распространенностью в популяции с тенденцией к накоплению генетических дефектов, снижением качества жизни, склонностью к возникновению приобретенной патологии и, в конечном итоге, внезапной смертью в молодом возрасте [5]. В последние десятилетия в понимании сущности ДСТ были достигнуты определенные успехи, хотя целый ряд вопросов по-прежнему нуждается в изучении и уточнении: даже вопросы классификации ДСТ до настоящего времени являются дискутабельными, различные авторы используют разные критерии диагностики, отсутствуют единые методологические и практические подходы к лечению и реабилитации пациентов. В связи с этим, необходимо дальнейшее изучение роли дисплазии

соединительной ткани в формировании и развитии различных заболеваний, в том числе – заболеваний нервной системы.

Методические рекомендации рассчитаны на детских неврологов, педиатров, врачей функциональной диагностики. Материалы данных рекомендаций могут быть использованы при подготовке врачей-интернов и для последипломного обучения врачей указанных специальностей. Методические рекомендации издаются впервые.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Нужно отметить, что данные о частоте встречаемости ДСТ в современной литературе несколько противоречивы, что объясняется различными диагностическими подходами, критериями и классификациями, которыми пользуются исследователи. Распространенность ДСТ принято изучать путем выявления ее отдельных симптомов; в соответствии с этим ее частоту определяют с колебаниями от 8-9 до 26-86% [6-9]. В литературе приводятся данные о частоте отдельных признаков, которые входят в структуру синдрома: например, пролапс митрального клапана и ложные хорды левого желудочка встречаются с частотой от 3,4 до 38% по данным разных исследований [10,11], сколиозы и нарушения осанки достигают 27,3%, частота миопии в старших возрастных группах составляет 25,0%. Если учесть, что в группе детей с пролапсом митрального клапана стигмы ДСТ выявляются у 91,3% пациентов, то условно можно считать, что частота ДСТ в популяции приближается к частоте пролапса митрального клапана и составляет 2-17% [12,13].

Что касается распространенности ДСТ в детской популяции Республики Казахстан, то здесь следует привести данные Кульниязовой Г.М. с соавт., которые при обследовании 1431 детей и подростков в возрасте от 2-х до 18 лет, имеющих внешние проявления дисплазии соединительной ткани, установили высокую частоту как собственно недифференцированной дисплазии соединительной ткани (63,5%), так и диспластических аномалий сердца (59,9%) среди них [14].

Согласно данным отечественной литературы [15] 85% детей в РК имеют разной степени выраженности ДСТ; в ее структуре половина патологии ассоциирована с сердечно-сосудистой системой в форме малых аномалий сердца и сосудов (пролапс митрального и других клапанов, добавочные хорды, открытое овальное окно, нарушения ритма и проводимости). Подчеркивается, что актуальность данной проблемы состоит не только в ее частоте, но и в том, что проблема высокой смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний может быть решена только ранней диагностикой, своевременным лечением и реабилитацией этих состояний в детском и подростковом периодах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время общепризнано, что в основе ДСТ лежит генетически детерминированный биохимический дефект синтеза коллагена, хотя однозначно связать развитие ДСТ с биохимическим дефектом одного звена обмена соединительнотканых структур не удастся. В случае нарушения биосинтеза коллагена на каком-либо этапе возникают заболевания соединительной ткани (см. приложение 1). Причиной заболевания считаются мультифакториальные воздействия на плод в период внутриутробного развития, способные вызывать дефекты генетического аппарата. Накапливается все больше данных о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации соединительной ткани [17]. К ним относятся неблагоприятная экологическая обстановка, неадекватное питание, стрессы.

Отличительной особенностью строения соединительной ткани является избыток внеклеточной матрицы при сравнительно небольшом числе клеток, составляющих ткань. В молекулярной биологии внеклеточная матрица определяется, как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (такими как протеогликаны, коллагены и эластин). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, эти структурные макромолекулы поддерживают структурную целостность тканей [16]. Любой дисбаланс в тонко настроенной системе соединительной ткани, будь то

аномальная пролиферация ткани (вследствие, например, генетических дефектов в гене TGFBR1), избыточная деградация коллагенов, дефекты в структурных генах (протеогликанах, коллагенах, эластинах и т.д.) или аномалии в посттрансляционных модификациях, может привести к ДСТ.

Сегодня известна группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенаскин и мн. др.), генов рецепторов ростовых факторов, в частности TGF- β (Transforming growth factor- β), и матричных металлопротеиназ. Мутации этих генов приводят к развитию множества ННСТ, число которых сегодня превысило 250 (Кадурин Т.И., Горбунова В.Н., 2009). Речь идет о синдромах Марфана, Элерса-Данло, несовершенном остеогенезе и мн. др. В их основе лежат известные моногенные дефекты белков экстрацеллюлярного матрикса, наследуемые преимущественно по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типам.

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Вопросы классификации ДСТ являются одними из самых спорных и обсуждаемых в настоящее время. На сегодняшний день отсутствует единая, общепринятая классификация ДСТ, что свидетельствует о наличии определенных разногласий по данной проблематике.

Попытки создания согласованных рекомендаций по классификации и диагностике дисплазии соединительной ткани предпринимались неоднократно: в 1986 г. в Берлине нозология ДСТ получила признание как генетически обусловленная. В 1994 г. были предложены Гентские критерии (De Raere А.) для диагностики синдрома Марфана и MASS-синдрома. В 1996 г. на обсуждение вынесены Вилльфраншские критерии (P. Veigthon) синдрома Элерса-Данло, а в 1998 г. – Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов (см. приложение 2). В 2010 г. были пересмотрены диагностические критерии синдрома Марфана.

Один из методологических подходов к классификации ДСТ основан на учете генетического дефекта в периоде синтеза, созревания или распада коллагена. Такой классификационный подход дает возможность обосновать генетически дифференцированную диагностику ДСТ. С этих позиций Кадурина Т.И. с соавт. (2005) выделяют три группы заболеваний (полный вариант – см. приложение 3) [18]:

1. Наследственные коллагенопатии, обусловленные мутациями в коллагеновых генах на этапах синтеза разных типов коллагена.

2. Наследственные коллагенопатии (ферментопатии), обусловленные мутациями в генах, принимающих участие на этапах внутри- и внеклеточного созревания коллагена.

3. Наследственные коллагенопатии (ферментопатии), обусловленные мутациями в генах, ответственных за синтез ферментов, принимающих участие в процессе распада коллагена.

В 1995 г. в Омске на ежегодном Всесоюзном съезде, посвященном проблемам ДСТ В.М. Яковлевым и Г.И. Нечаевой была предложена классификация, которая предполагает выделение:

1) диспластикозависимых изменений органов и систем при ДСТ (локомоторных, кожных, висцеральных);

2) состояний, ассоциированных с ДСТ.

При этом если набор диспластикозависимых изменений укладывается в описанный системный наследственный синдром, то выставляется нозологический диагноз: синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и т.д [19].

Согласно этой классификации, при наличии заболеваний, которые имеют неблагоприятное течение, обусловленное наличием синдрома ДСТ, последний выставляется как сопутствующий диагноз с расшифровкой синдромов, вызвавших подобное неблагоприятное течение, например: «ДСТ. Диспластикозависимые изменения: - костно-мышечные: долихостеномелия, воронкообразная деформация грудной клетки 2 степени, диастаз прямых мышц живота, пупочная грыжа; - висцеральные: констриктивный вариант

торако-диафрагмального сердца, пролапс митрального клапана 2 степени с регургитацией, НЦД по кардиальному типу, дискинезия желчевыводящих путей»; «Хронический гнойно-обструктивный бронхит, ассоциированный с ДСТ, обострение. Соп.: ДСТ. Диспластикозависимые изменения: трахеобронхомаляция, буллезная эмфизема легких, пролапс митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 1 степени» [20].

Именно эту классификацию чаще всего используют практические врачи, даже несмотря на то, что диагноза ДСТ нет ни в одном официальном рубрификационном списке. Тем не менее, эту классификацию следует признать логичной, так как она позволяет рассматривать ассоциированную с поражением соединительной ткани хроническую патологию с прогрессивным течением как звенья единого процесса, объединенного этиопатогенетической сущностью.

Следует признать, что у большинства пациентов, комплекс фенотипических признаков не соответствует ни одному из известных синдромов патологии соединительной ткани. В связи с этим в группе наследственных заболеваний соединительной ткани выделяют **дифференцированные и недифференцированные дисплазии**.

К классическим представителям **дифференцированных форм ДСТ** относят синдромы Марфана и Эллерса-Данлоса. В основе этих заболеваний лежит генетически обусловленный дефект синтеза коллагена и определенный (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип) наследования. Важно то, что частота выявления классических ДСТ относительно невелика: согласно данным литературы частота синдрома Марфана в популяции составляет 1,72-6 на 100000; частота синдрома Эллерса-Данлоса составляет 1 на 100000 [21,22].

К **недифференцированным дисплазиям соединительной ткани** относят те случаи, когда фенотипические и клинические проявления, с одной стороны, показывают наличие поражения соединительной ткани, а с другой – комплекс этих проявлений не соответствует ни одному из известных

генетически обусловленных синдромов соединительнотканной недостаточности.

Нельзя не вспомнить клиническую классификацию синдромов врожденной дисплазии соединительной ткани И.В. Минькова (1999), в которой выдены тип синдрома (Эллерса-Данло, Марфана, Холт-Орама, Leopard), патология внутренних органов (кардиальная, органов брюшной полости, почек, глаз, кожи, суставов и сосудов) и костно-мышечной системы с указанием характера течения (стабильное, прогрессирующее, регрессирующее). Эта классификация достаточно удобна для практикующего врача, однако она не охватывает все многообразие клинических проявлений синдрома ДСТ (см. приложение 4).

Общепринятым в настоящее время является выделение 4-х клинических типов недифференцированной ДСТ (Кадурина Т.И., 2000) [18]:

- 1) *марфаноподобный фенотип*: астеническое телосложение, долихостеномелия, арахнодактилия, сколиоз, гипермобильность суставов, поражение клапанного аппарата сердца, нарушение рефракции;
- 2) *MASS-подобный фенотип* (аббревиатура по первым буквам фенотипических признаков *Mitral valve, Aorta, Sceleton, Skin*): сочетание гипермобильности суставов с малыми аномалиями сердца (пролапсы створок клапанов сердца, дополнительные хорды), скелетные аномалии, истончение и участки субатрофии кожи;
- 3) *элерсоподобный фенотип*: гиперэластичность и хрупкость кожи, геморрагический синдром, скелетные дисплазии, гипермобильность суставов;
- 4) *КСЧ-фенотип* (кожа, сердце, череп): истончение, субатрофии, эластичность кожи; ПМК и ложные хорды со стороны сердца; лицевой дизостоз, микрогнатия, деформация ушных раковин со стороны черепа; гипермобильный суставной синдром.

Комитет экспертов Российского кардиологического общества рекомендует свою классификацию наиболее распространенных

диспластических фенотипов, добавляя в нее доброкачественную гипермобильность суставов (фенотипы расположены в порядке убывания их клинической значимости) [2].

- 1) MASS-подобный фенотип (синоним: марфаноподобный фенотип).
- 2) Марфаноидная внешность.
- 3) Элерсоподобный фенотип.
- 4) Доброкачественная гипермобильность суставов.
- 5) Неклассифицируемый фенотип.

Еще одну синдромальную и фенотипическую классификацию НДСТ рекомендует использовать Нестеренко З.В. [23]:

- 1) пролапс митрального клапана (ПМК);
- 2) марфаноидная внешность;
- 3) марфаноподобный фенотип;
- 4) элерсоподобный фенотип;
- 5) синдром гипермобильности суставов (СГМС);
- 6) синдромы со смешанным фенотипом;
- 7) неклассифицируемый фенотип.

Однако при всей ее схожести с классификацией Кадуриной Т.И. с претензией на более тщательное выделение синдромов, ее практическая значимость для клинициста представляется сомнительной из-за наложения диагностических критериев друг на друга: видно, что синдромы и фенотипы 1-3 во-многом совпадают по клиническим проявлениям с синдромом Марфана, а фенотипы и синдромы 4-5 имеют много общих черт с классическим и гипермобильным типами синдрома Элерса-Данло.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Соединительная ткань в организме человека составляет строму всех органов, поэтому ее патология обуславливает формирование диспластических

изменений сразу в нескольких органах и/или системах. При этом характер поражения органов зависит исключительно от их собственных паренхиматозно-стромальных взаимоотношений.

В 1989 г. M.J.Giesby и R.E.Pyeritz предложили специальную карту для выявления «смешанного» фенотипа, в которой были описаны 16 известных фенотипических признаков [24]. Карта предназначалась исключительно для диагностики пролапса митрального клапана и дилатации крупных сосудов. Полный перечень фенотипических признаков синдрома соединительнотканной дисплазии и малых аномалий развития включает более 100 наименований.

Для диагностики синдрома НДСТ необходимо наличие внешних фенотипических признаков, которые можно разделить на три группы:

1. Конституциональные особенности – астеническая конституция с преобладанием продольных размеров тела над поперечными и дефицитом массы.
2. Собственно признаки синдрома – аномалии развития лицевой части черепа, осевого скелета и конечностей, включая кифосколиоз, килевидную деформацию грудной клетки, воронкообразную деформацию грудной клетки, плоскостопие и другие изменения стоп, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи и т.д.
3. Малые аномалии развития, которые сами по себе, как правило, не имеют клинического значения, а выступают в роли стигм дизэмбриогенеза.

При наличии 3-х и более внешних фенотипических признаков имеются все основания предположить наличие отклонений со стороны структуры и функции соединительной ткани: при наличии 3-х внешних фенотипических признаков соединительнотканые аномалии со стороны сердца выявляются в 71% случаев, а 4-х и более – в 89%.

Конституциональные особенности.

Некоторые фенотипические признаки позволяют заподозрить ДСТ уже на стадии клинического осмотра. Прежде всего, следует обратить внимание на

телосложение пациента – астеническое телосложение является одним из важнейших фенотипических признаков ДСТ.

Для определения типа строения тела наиболее адекватным является количественный индекс Вервека, который применим в случаях нормальных вариантов физического развития.

$$\text{Индекс Вервека} = \frac{\text{длина тела (см)}}{\text{масса тела (кг) } \times 2 + \text{окружность груди (см)}}$$

Интервал 0,85-1,25 отражает гармоническое развитие ребенка. Величины индекса Вервека свыше 1,25 свидетельствуют о преобладании роста над массой тела, что является признаком астенического строения тела.

Астеническое телосложение можно подтвердить относительным удлинением верхних конечностей: показатель рассчитывается как отношение размаха рук к росту, при величине показателя 1,1 и выше наличие астенического типа телосложения можно считать доказанным.

Дополнительно используется такой показатель как арахнодактилия: проводится скрининг-тест «большого пальца» (большой палец укладывается поперек ладони и в таком положении выступает за ее ульнарный край) или «тест запястья» (пациент легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем).

Наиболее объективным признаком ДСТ является гипермобильность суставов, которая определяется как превышение объема движений в одном или нескольких суставах в сравнении со среднестатистической нормой. Для объективной оценки состояния подвижности суставов используются критерии Картера-Вилкинсона в модификации Бейтона (рис. 1).

Проводится последовательное определение 5 тестов с 2-х сторон:

- 1) пассивное сгибание пястно-фалангового сустава V пальца в обе стороны;
- 2) пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе;

- 3) переразгибание локтевого сустава свыше 10 градусов;
- 4) переразгибание коленного сустава свыше 10 градусов;
- 5) наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

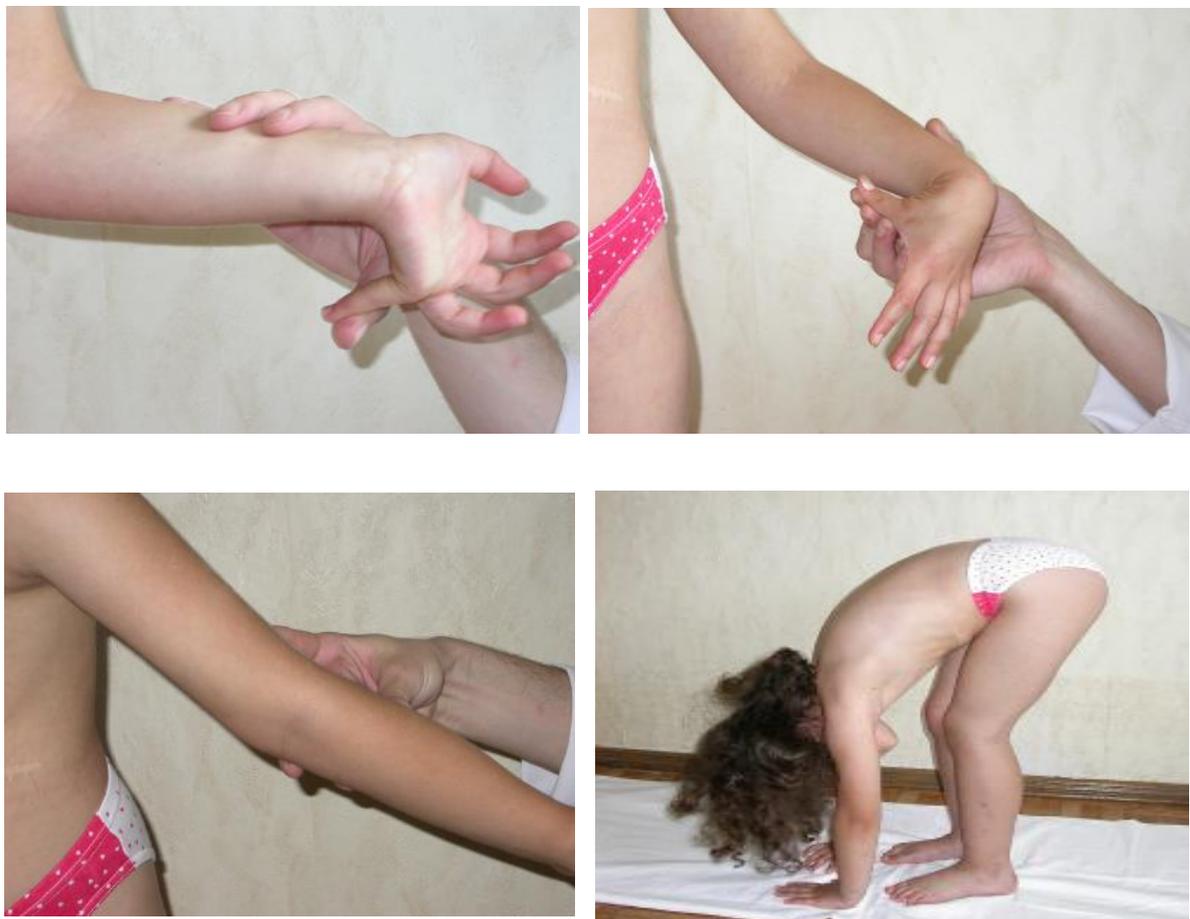


Рис. 1. Тест Картера-Вилкинсона-Бейтона для оценки гипермобильности суставов.

Результаты теста оценивают по 9-ти бальной шкале (см. приложение 5): 1 балл присваивается за патологическое переразгибание одного сустава на одной конечности. Максимальная сумма составляет 9 баллов (8 – за четыре первых пункта с учетом 2-х сторонней локализации и 1 – за пятый пункт). Показатель 0-2 балла считается вариантом физиологической нормы, 3-5 баллов – свидетельствует о наличии умеренно выраженной гипермобильности суставов, 6-9 баллов – признак выраженной гипермобильности суставов.

Собственно признаки синдрома НДСТ.

Внешние фенотипические признаки НДСТ можно представить следующим образом:

- 1) *краниоцефальные признаки* (неправильная форма черепа, долихоцефалия, несращение губы и верхнего века, короткая шея, крыловидная шея, искривление носовой перегородки, частые носовые кровотечения);
- 2) *глазные признаки* (миопия, эпикант, широко или близко посаженные глаза, колобомы, короткие или узкие глазные щели, птоз, прогрессирующая патология зрения, катаракта);
- 3) *полость рта* (высокое и «готическое» небо, нарушение роста зубов, расщепление язычка, малый либо большой рот, толстые губы с бороздками, аномалии прикуса);
- 4) *уши* (деформации ушных раковин, врожденная тугоухость);
- 5) *руки* (4-й палец кисти меньше 2-го, короткие и кривые мизинцы, синдактилия и полиарахнодактилия, нарушение роста ногтей, гипермобильность суставов);
- 6) *ноги* (варикозное расширение вен, плоскостопие, Х-образная и О-образная деформации ног, «сандалевидная» щель между 1 и 2 пальцами стоп);
- 7) *кожа* (повышенная растяжимость, очаги депигментации, стрии, множественность пигментных пятен, гипертрихоз, ангиоэктазии, морщинистая кожа, грыжи, поперечные складки на животе, привычные вывихи, подвывихи);
- 8) *кости, позвоночник* (деформации грудной клетки, плоскостопие, сколиоз, кифоз, spina bifida, ювенильный остеохондроз, гиперпигментация кожи над остистыми позвонками, повышенная ломкость ногтей).

Малые аномалии развития (МАР).

Врожденный порок развития представляет собой морфологический или анатомический дефект органа, части органа или области тела в результате генетически детерминированного нарушения эмбриональной дифференцировки [25].

МАР – чрезвычайно важный диагностический признак, особенно когда их насчитывается более трех: это свидетельствует о высокой вероятности серьезных нарушений морфогенеза. Описано более 200 информативных морфогенетических вариантов МАР, хотя в клинической практике обычно встречается не более 80. В семьях, где родители имеют признаки ДСТ, более чем у 2/3 детей при рождении наблюдаются проявления ДСТ и ортопедические аномалии. Клиническое значение отдельных МАР различно: от косметических дефектов до повышения риска сердечно-сосудистых осложнений (малые аномалии сердца).

Фенотипические маркеры врожденной несостоятельности соединительной ткани дают возможность диагностировать НДСТ уже на этапе физикального обследования больного. Однако, критическое число внешних признаков (маркеров), позволяющее выставить диагноз ДСТ, у разных авторов колеблется от трех до шести. По данным В.А. Таболина и Н.П. Шабалова (1984) для диагностики соединительнотканной дисплазии критическим количеством признаков является наличие 6 и более стигм дизэмбриогенеза [26]. Г.Д. Дорофеева (1998) считает наличие 5 признаков ДСТ, сочетание их с висцеральными проявлениями ДСТ или с 3 и более стигмами дизэмбриогенеза достаточным для диагностики ДСТ [12].

При обследовании пациента необходимо учитывать не только количество фенотипических проявлений, а также степень их выраженности и клиническую значимость (табл. 1) [27].

Таблица 1.

Критерии степени выраженности дисплазии соединительной ткани

(по Т.Ю. Смольновой, 2003)

<p>Малые признаки: по 1 баллу</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела. 2) Отсутствие стрий на коже передне-брюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды. 3) Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет. 4) Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии. 5) Уплотнение свода стопы. 6) Склонность к легкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей. 7) Кровотечение в послеродовом периоде. 8) Вегетососудистые дисфункции. 9) Нарушение сердечного ритма и проводимости (ЭКГ)
<p>Большие признаки: по 2 балла</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Сколиоз, кифоз, кифосколиоз. 2) Плоскостопие 2-3 степени. 3) Эластоз кожи. 4) Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата суставов. 5) Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям. Тонзилэктомия. 6) Варикозная болезнь, геморрой. 7) Дискинезия желчевыводящих путей. 8) Нарушение эвакуационной функции ЖКТ. 9) Угроза преждевременных родов на сроке 32-35 нед. беременности, преждевременные роды. 10) Быстрые и стремительные роды в анамнезе с или без гипотонического кровотечения в 3 периоде родов. 11) Пролапс гениталий и грыжи у родственников первой линии.
<p>Тяжелые проявления и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов: по 3 балла</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Грыжи. 2) Спланхноптоз 3) Варикозная болезнь и геморрой (оперативное лечение), хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями. 4) Привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов. 5) Нарушение моторной функции ЖКТ, подтвержденные лабораторными методами исследования (R-логические, скопические). 6) Дивертикулы, долихосигма. 7) Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции.

При сумме баллов до 9 у больного диагностируется легкая степень тяжести ДСТ, от 10 до 16 – средняя степень тяжести, от 17 и выше - тяжелая степень.

Все-таки, только количественная оценка признаков представляет собой угрозу гипердиагностики НДСТ. Исходя из этого, в настоящее время более существенным считается качественная оценка комплекса фенотипических признаков дисморфогенеза. Это привело к необходимости определения и оценки чувствительности, специфичности и диагностической ценности отдельных маркеров НДСТ. Для учета диагностической значимости отдельных признаков ДСТ Т.И. Кадурина в 2006 г. предложила таблицу оценки внешних, висцеральных и биохимических показателей для детей с диагностическим порогом «+70» и для взрослых с диагностическим порогом «+17» (табл. 2) [28].

Таблица 2.

Диагностический коэффициент и коэффициент информативности признаков дисплазии соединительной ткани и малых аномалий развития у подростков (по Т.И. Кадуриной, 2006)

№	Признак ДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1	Деформация грудной клетки 2-3 степени	15,17	2,684
2	Плоскостопие	4,95	1,231
3	Снижение массо-ростового показателя	5,34	1,080
4	Умеренная гипермобильность суставов	6,42	0,967
5	Астеническая грудная клетка	5,91	0,857
6	Синдром "прямая спина"	8,39	0,826
7	Гипотрофия мышц	7,50	0,771
8	Долихостеномелия	8,64	0,654
9	Сколиоз 1-2 степени	4,57	0,521
10	Диастаз прямых мышц живота	4,44	0,484
11	Вентральные грыжи	9,54	0,425
12	Кожные стрии	6,08	0,413
13	Варикозно расширенные вены	4,89	0,397
14	Деформация грудной клетки 1 степени	5,87	0,370
15	Гиперрастяжимая кожа	7,32	0,359
16	Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	4,98	0,296
17	Выраженная гипермобильность суставов	8,57	0,295
18	Шов "папиросная бумажка"	6,02	0,262
19	Геморрагические кожные	8,45	0,249

	проявления		
20	Арахнодактилия	7,99	0,235
21	Готическое нёбо	6,08	0,207
22	Вялая дряблая кожа	7,72	0,202
23	Короткая уздечка языка	4,98	0,179
24	Низко расположенные ушные раковины	5,62	0,166
25	Отклонение большого пальца кнаружи	2,97	0,162
26	Уздечка верхней губы	8,61	0,157
27	Гиперлордоз поясничного отдела	4,13	0,147
28	Гипотония мышц	1,90	0,144
29	Деформированная ушная раковина	5,33	0,141
30	Гипертелоризм глаз	6,58	0,128
31	Тонкая просвечивающая кожа	1,97	0,126
32	Гипотелоризм глаз	4,98	0,120
33	Второй палец стопы больше первого	1,52	0,116
34	Экзофтальм	4,73	0,104
35	Эпикант	4,59	0,096
36	Гетерохромия радужки	3,16	0,093
37	Дополнительные зубы	2,71	0,091
38	Сандалевидная щель	1,34	0,090
39	Передняя диастема	3,80	< td>

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Для оценки состояния соединительной ткани наиболее точным методом является определение уровня оксипролина и гликозаминогликанов в суточной пробе мочи; пролина и оксипролина в сыворотке крови.

Генетические нарушения на любом из этапов синтеза коллагена приводят, прежде всего, к ослаблению поперечных водородных связей между молекулами тропоколлагена (второй надмолекулярный уровень организации коллагенового волокна). В результате возрастает количество легкорастворимых фракций, что приводит к повышению уровня оксипролина в суточной моче. Выраженность этого повышения прямо пропорциональна степени тяжести патологического процесса. Косвенным маркером катаболизма коллагена считается уровень гидроксипролина, лизина и пролина в крови – повышение их содержания

достаточно точно коррелирует с повышением содержания оксипролина в суточной моче (табл. 3) [29].

Таблица 3.

Показатели оксипролина, пролина и гликозаминогликанов в крови и их содержание в суточной пробе мочи

	4-7 лет	8-11 лет	12-15 лет	15-18 лет
Оксипролин				
кровь, мкмоль/л	44,3-61,1	44,3-61,1	44,3-61,1	43,5-73,3
моча, мкмоль/сут				
м	275,6±19,5	450,4±27,5	486,3±20,3	167,2±42
д	356,6±22,8	529±21,4	587±23,7	167,2±42
Пролин				
кровь, мкмоль/л	68-148	68-148	58-324	58-324
моча	следы	следы	следы	следы
Гликозаминогликаны				
кровь, мкмоль/л				
м	20±1,2	20±1,2	20±1,2	20±1,2
д	21,3±4,1	21,3±4,1	21,3±4,1	21,3±4,1
моча, мкмоль/сут				
м	17,3±0,5	25,2±2,5	26,2±1,7	17±4,4
д	22,9±1,1	27,2±1,5	34,6±2,5	17±4,4

Примечание: *-* - размах колебаний;

± - $M \pm m$

Превышение нормативных колебаний пролина, оксипролина и гликозаминогликанов в сыворотке крови или повышенная экскреция их с мочой свидетельствуют об ускоренном распаде коллагена.

Изучение системы гистосовместимости при дисплазии соединительной ткани показывает повышенное представительство антигенов HLA-A28, B35, Cw5, Cw52 и сниженное – A2, B12, Cw3 на мембранах лейкоцитов.

Для наследственных заболеваний соединительной ткани характерно изменение ультраструктуры коллагеновых волокон с нарушением соотношения коллагенов разных типов. Методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью поликлональных антител к фибронектину и коллагенам I, III, IV, V и других типов возможно типирование коллагена (методика Sternberg, 1982).

На современном этапе развития молекулярной биологии осуществляется молекулярно-генетическая ДНК-диагностика врожденной дисплазии соединительной ткани.

Однако следует признать, что вышеописанные биохимические и молекулярно-генетические методы диагностики ДСТ являются трудоемкими, требуют использования дорогостоящего оборудования и занимают много времени. Поэтому с целью скринингового обследования детей наиболее доступными остаются клинические и анамнестические данные и функциональные методы диагностики. Их использование в комплексе с внимательным изучением внешних фенотипических признаков и выявление малых аномалий развития позволяет достаточно своевременно диагностировать ДСТ. Сопоставление полученных данных с морфологическими и/или функциональными изменениями внутренних органов и систем является основанием для выявления дефектов соединительной ткани и понимания сущности заболевания.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Одним из самых ранних в клинической картине у детей с ДСТ является синдром вегетативной дисфункции: с самого раннего возраста он рассматривается едва ли не как облигатная составляющая диспластического фенотипа. При наследственных синдромах дисфункция вегетативной нервной системы диагностируется в 97% случаев, при недифференцированной форме ДСТ она описана у 78% пациентов [20]. Генетические факторы, вызывая биохимические нарушения в течении обменных процессов в соединительной

ткани, способствуют и формированию морфологических субстратов, что в конечном итоге приводит к изменению функции гипоталамуса, гипофиза и симпатико-адреналовой системы. У большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже развивается смешанная форма дисфункции вегетативной нервной системы, у незначительного количества пациентов отмечается ваготония. При этом степень выраженности клинических проявлений синдрома вегетативной дисфункции прямо коррелирует со степенью тяжести ДСТ.

Синдром вегетативной дистонии.

Среди всех заболеваний детского возраста вегетативные дисфункции имеют наибольшие темпы распространения. Частота вегетососудистой дистонии у детей колеблется от 12 до 25%

При этом общепризнанно, что морфологический субстрат вегетативно-сосудистой дистонии (ВСД) не определен и до настоящего времени, поэтому многие исследователи считают, что ВСД не является самостоятельным заболеванием [30]. Существует и прямо противоположная точка зрения, которая обосновывает возможность развития первичной полиэтиологической болезни нарушенной адаптации дисрегуляторного генеза, реализующейся в своих патологических возможностях через центральную и вегетативную нервную систему [31]. По всей вероятности, в одних случаях ВСД является ведущим фактором патогенеза и определяет первичный характер патологии, в других – ВСД является следствием различных острых или хронических заболеваний.

Гордон И.Б. считает, что вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при идиопатическом пролапсе митрального клапана (как и само пролабирование створок) являются конституциональными (генетически обусловленными) [32]. Есть мнение о том, что триада симптомов – ПМК, ВСД и ДСТ – генетически обусловлена [11].

Головная боль у детей и подростков с ДСТ является наиболее частой жалобой. Принято различать первичную и вторичную головную боль (МКГБ 2,

2003). Под первичной понимают головную боль, которая является единственным или ведущим симптомом заболевания. Вторичная головная боль наблюдается как проявление основного заболевания.

Конечно нужно учитывать, что большинство исследований проведено на взрослом контингенте, соответственно и существующие классификации относятся к пациентам старшего возраста. В то же время использование данных этих исследований отражают стремление использовать в детской практике принятую для взрослых больных терминологию.

Согласно современным представлениям выделяют 4 типа головной боли, каждый из которых имеет в своей основе конкретные патогенетические механизмы, определяющие клиническую характеристику боли и требующие назначения патогенетической терапии: сосудистая, мышечного напряжения, ликвородинамическая и невралгическая. Кроме того, выделяется смешанный тип головной боли и функциональная головная боль (табл. 4).

Таблица 4.

Классификация головной боли у детей (по Л.О. Бадалян)

- А. Сосудистая головная боль
 - 1. Церебральная сосудистая патология
 - 1.1. Вегетодистония
 - 1.2. Мигрень и другие пароксизмальные состояния
 - 1.3. Венозная энцефалопатия
 - 1.4. Церебральные васкулиты
 - 1.5. Каротидные синдромы
 - 1.6. Вертебро-базилярные синдромы
 - 1.7. Врожденные аномалии интракраниальных сосудов
 - 1.8. Острые нарушения мозгового кровообращения
- Б. Ликвородинамические формы головной боли
 - 2.1. Гипертензионного типа
 - 2.2. Гипотензионного типа
 - 2.3. Дистензионного типа
- В. Головная боль мышечного напряжения
 - 3. При экстракраниальной патологии
 - 3.1 Патология позвоночника
 - 3.2. Патология глаз
 - 3.3. Патология уха, горла, носа
 - 3.4. Другие формы
- Г. Невралгические головные боли

- 4. Прозопалгии (лицевые боли)
 - 4.1. Соматалгии (невралгии)
 - 4.2. Вегеталгии (симпаталгии)
- Д. Смешанная головная боль
 - 5. Сочетанные формы
 - 5.1. Посттравматическая
 - 5.2. При интоксикациях
 - 5.3. Патологии внутренних органов
 - 5.4. При диффузных заболеваниях соединительной ткани
 - 5.5. Другие формы
- Е. Функциональная головная боль (психалгия)
 - 6.1. Неврозы и неврозоподобные состояния
 - 6.2. Церебрастения
 - 6.3. Другие формы

Используя эту классификацию применительно к детскому возрасту, следует понимать, что ведущим патогенетическим механизмом сосудистой головной боли является ангиодистония, а ликвородинамическая головная боль имеет в своей основе ликворную дистензию, которая не достигает степени стойкой гипо- или гипертензии.

У детей с дисплазией соединительной ткани чаще встречается именно **ангиодистоническая (вазомоторная) цефалгия (51,9%)**.

Вазомоторная головная боль развивается постепенно, чаще имеет умеренную или слабую интенсивность, не имеют четкой локализации, достаточно продолжительны – от нескольких часов до суток, исключительно редко сопровождаются тошнотой и рвотой. Вегетативная симптоматика во время головной боли выражена относительно слабо – отмечаются гипергидроз и/или изменение окраски лица. Вне приступа головной боли практически постоянно дети отмечают общую слабость и быструю утомляемость.

Вазомоторные головные боли провоцируются нервно-психическим напряжением, пребыванием в душном помещении, длительной умственной или физической нагрузкой. У детей школьного возраста головная боль возникает к концу учебных занятий. Часто во время приступа головных болей регистрируются колебания артериального давления (синдром вегетативно-сосудистой дистонии).

В случае симпатической и смешанной направленности вегетативного тонуса вазомоторная головная боль чаще возникает приступообразно и сравнительно быстро проходит. Преимущественно утренние головные боли, имеющие тенденцию к затяжному течению, нередко усиливающиеся к вечеру, чаще наблюдаются у детей с ваготонией.

У детей в возрасте 11-14 лет вазомоторные цефалгии часто сопровождаются кратковременными болями в области сердца, которые, как правило, связаны с физической или эмоциональной нагрузкой, переутомлением.

Вегетативные расстройства у этих детей носят преимущественно симпатическую или парасимпатическую направленность. В случае преобладания симпатикотонии наблюдается бледность и сухость кожных покровов, белый или розовый дермографизм, склеры блестящие, зрачки расширены, иногда имеется небольшой экзофтальм. Дистальные отделы конечностей холодные на ощупь, температура тела с тенденцией к неустойчивости, во время инфекционных заболеваний часто наблюдаются гипертермические реакции. Отмечаются парестезии, мышечный тремор, сердцебиение, запоры атонического характера. При абсолютно нормальном аппетите нередко снижена масса тела. Сон поверхностный с частыми пробуждениями. Физическая активность высокая, но работоспособность лучше в вечернее время. Снижены способности к запоминанию, сосредоточению и концентрации внимания.

Если превалируют парасимпатические реакции: наблюдаются акроцианоз, повышенная влажность ладоней и стоп, сосудистый рисунок кожи усилен, временами пациенты описывают чувство «прилива» и покраснение кожи»; дермографизм стойкий красный или смешанный; гиперсаливация; пациенты плохо переносят холод. Часто наблюдаются головокружения, возникает чувство «неудовлетворенности» вдохом. В ряде случаев пациенты жалуются на тошноту, периодические боли в верхней части живота; стул неустойчивый – отмечается чередование спастических запоров и диареи. Эти

дети, напротив, склонны к избыточной массе тела (нередко при сниженном аппетите). Часто наблюдаются аллергические реакции. Дети плохо переносят умственные и физические нагрузки, поэтому они апатичны и мало инициативны, на фоне этих нагрузок часто и возникает приступ.

Несколько реже у детей с дисплазией соединительной ткани наблюдаются *мигреноподобные цефалгии* (30,7%).

Известно, что мигрень – это заболевание, которое проявляется пароксизмами интенсивной головной боли с четкой латерализацией. В большинстве случаев головная боль носит пульсирующий характер, а сам приступ сопровождается тошнотой, рвотой, непереносимостью яркого света и плохой переносимостью громких звуков.

Перед приступом головной боли часто наблюдается продромальный период, для которого характерны дисфоричное настроение, раздражительность, необъяснимая тревога, необоснованная усталость, низкая концентрация внимания. Приблизительно у 30% пациентов приступу предшествует аура в виде фокальных неврологических симптомов, которые нарастают на протяжении нескольких минут и в течение часа полностью исчезают. Очень типичны зрительные нарушения в виде мерцающих точек, выпадения полей зрения, возможно их сочетание с односторонними парестезиями, распространяющимися от кончиков пальцев на всю верхнюю конечность и далее – на лицо. После ауры формируется ощущение дискомфорта, которое быстро перерастает в усиливающуюся боль. Головная боль имеет высокую интенсивность и плохо переносится больными.

У детей с дисплазией соединительной ткани мигреноподобные цефалгии в 63,9% случаев имеют лобно-височную локализацию без четкой сторонности, и только в 36,1% случаев наблюдалась строгая латерализация. Частота приступов составляет от 1-го в месяц до 1-го в течение 3-х месяцев.

В 54,0% случаев в структуре цефалгий у детей с дисплазией соединительной ткани определяется венозный компонент головной боли, обусловленный затруднением венозного оттока. **Венозный вариант**

сосудистого типа головной боли (так называемая, «головная боль венозной недостаточности») обусловлен нарушением венозного оттока и избыточным кровенаполнением венозных сосудов и синусов головного мозга. Характерны жалобы на тяжесть в голове или ощущение распираания. Эти ощущения могут локализоваться в затылочной области (место коллектора внутричерепных венозных сосудов), но могут носить и генерализованный характер. Головная боль венозной недостаточности возникает и/или усиливается в горизонтальном положении или при опущенной голове, при натуживании (венозный отток более эффективно осуществляется в вертикальном положении – в этом случае направление венозного оттока по яремным венам соответствует направлению силы тяжести). Характерна утренняя головная боль («как только открыл глаза»). Косвенным признаком снижения венозного тонуса и нарушения венозного оттока является расширение вен глазного дна и пастозность нижних век.

Второй по частоте жалобой у детей с вегетативно-сосудистой дистонией в рамках дисплазии соединительной ткани является **головокружение** – иллюзорное движение неподвижной окружающей среды в любой плоскости либо ощущение движения или вращения собственного тела в пространстве. Причиной головокружения является дисбаланс сенсорной информации, поступающей от основных афферентных систем – вестибулярной, зрительной и проприоцептивной афферентных систем.

У детей головокружение нередко остается незамеченным врачом: многие дети не могут самостоятельно описать ощущения, которые они испытывают; кроме того, часто предъявляемые жалобы списывают на общее недомогание ребенка.

У детей с ДСТ как проявление вестибулопатии часто встречается болезнь **движения**. Основное ее проявление – укачивание, которое вызывается непривычным ускорением тела или несоответствием между афферентацией, поступающей в мозг с одной стороны от вестибулярной системы, с другой – от зрительной. Проявляется укачивание несистемным головокружением,

бледностью кожных покровов, тошнотой, рвотой, слабостью. Интенсивность тошноты и головокружения прямо пропорциональна степени сенсорного рассогласования. Укачивание уменьшается при достаточном панорамном обзоре, позволяющем убедиться в реальности движения.

Часто головокружение у детей с ДСТ возникает как следствие патологии шейного отдела позвоночника (аномалия Киммерли, нестабильность шейных позвоночно-двигательных сегментов). Особенностью **вертеброзависимого головокружения** является внезапное ощущение неустойчивости или шаткости при ходьбе. Приступы головокружения развернутые, с вращением, качанием, проваливанием, взлетами. В большинстве случаев больные предъявляют жалобы на ноющие боли в шейном отделе позвоночника, головокружение провоцируется резким сгибанием или разгибанием шеи, или длительной нагрузке на шейные позвонки. У этих пациентов ограничен объем движений в шейном отделе позвоночника (особенно ротации и сгибания), остистые отростки и паравертебральные точки на уровне С₃-С₇, а также точки позвоночной артерии болезненны при пальпации. Очаговой неврологической симптоматики не отмечается.

У детей с ДСТ возможно развитие и головокружения, в основе которого лежит **гипервентиляционный синдром**. Приступы гипервентиляции вызываются тревожностью или иными аффективными расстройствами и приводят к гипокапнии, алкалозу, спазму артерий головного мозга и снижению мозгового кровотока. Больные жалуются на неопределенное ощущение дурноты, сопровождающееся парестезией губ и пальцев, чувством нехватки воздуха, потливостью, ознобом, сердцебиением и страхом.

И наконец, необходимо помнить о возможности развития у детей с ДСТ **психогенного головокружения**. Под «головокружением» в этом случае чаще всего описывают общую слабость, нарушение внимания, ощущение неясности в голове. Часто этот тип головокружения возникает во время панической атаки и тогда ему облигатно сопутствуют страх, тревога и вегетативные нарушения.

Синкопальные и липотимические состояния у детей с дисплазией соединительной ткани

Синкопальными состояниями («синкопе»: греч. *syn* – с, вместе; *korpein* – отрезать, обрывать) называются спонтанно возникающие преходящие нарушения сознания, которые приводят к нарушению постурального тонуса и падению. В основе нарушения сознания при этом лежит преходящая гипоперфузия головного мозга.

В МКБ-10 синкопальное и коллаптоидное состояния имеют один шифр – R-55; складывается впечатление об единой сущности этих состояний и взаимозаменяемости этих терминов. Однако, обморок в обязательном порядке должен сопровождаться потерей сознания, пусть даже на несколько секунд; для коллаптоидного состояния характерно падение артериального давления, которое может привести к развитию обморока, но в ряде случаев уровень сознания при этом не нарушается.

В литературе приводится большое количество классификаций синкопальных состояний, что отражает отсутствие единых взглядов на патогенетические механизмы их развития. Казалось бы, простое разделение на нейрогенные и соматогенные синкопы – признается в определенной степени условным, особенно в тех случаях, когда не удается диагностировать патологию со стороны нервной системы или в соматической сфере.

Группа по изучению синкопальных состояний при Европейском обществе кардиологов рекомендует выделять 5 патогенетических вариантов синкопе: ортостатические синкопе, нейрорефлекторные синкопе, аритмические синкопе, синкопе, связанные со структурными поражениями сердца или легких, цереброваскулярные синкопе [33].

Чаще всего у детей с ДСТ встречаются ***нейрорефлекторные (вазодепрессорные, вазовагальные) синкопе***. Их особенностью является наличие отчетливого предсинкопального состояния, когда собственно потере сознания предшествуют ощущение дискомфорта, дурнота, головокружение, потемнение в глазах, звон в ушах, появление холодного пота, «тумана» перед

глазами, бледность, ощущение «неминуемого падения и потери сознания». В ряде случаев наблюдаются тревога, страх, ощущение нехватки воздуха, усиленное сердцебиение, чувство кома в горле, онемение области носогубного треугольника и языка, кончиков пальцев рук. Если указанные симптомы появляются, а потеря сознания не развивается, принято говорить о липотимическом состоянии. Предсинкопальная симптоматика, которая предшествует потере сознания, длится от нескольких секунд до 1-2 мин.

Длительность собственно потери сознания составляет обычно 6-60 секунд. В этот период отмечаются бледность кожных покровов, снижение мышечного тонуса, глаза закрыты, зрачки широкие, реакция зрачков на свет снижена, пульс слабый нерегулярный, лабильный, артериальное давление снижено, дыхание частое поверхностное.

Постсинкопальное состояние длится секунды, сознание быстро восстанавливается, но пациент напуган случившимся, бледен, адинамичен; наблюдаются тахикардия, тахипноэ, выраженная общая слабость.

Нужно помнить о возможности развития **аритмогенных синкопальных состояний** у детей с пролапсом митрального клапана (4-6% наблюдений). Их развитие может быть связано с преходящими нарушениями сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия и др.). Клиническая картина синкопальных состояний при ПМК не отличается от таковой при кардиогенных обмороках другой этиологии. В ряде случаев обмороки могут быть первым и единственным проявлением пролапса митрального клапана, а также предшествовать внезапной смерти, развивающейся в результате фибрилляции желудочков.

Панические атаки (ПА). Приступами паники называются внезапно развивающиеся эпизоды сильной тревоги, для которых типично неожиданное начало без предвестников и видимой причины.

В отечественной медицинской литературе синонимом термина «паническая атака» длительное время являлся термин «вегетативный криз». Считалось, что в основе развития вегетативного криза лежит дисфункция

вегетативной нервной системы, а клинические проявления приступа определяются преобладанием в этом дисбалансе симпатoadреналовой или вагоинсулярной составляющей; соответственно речь шла о симпатoadреналовом или вагоинсулярном вегетативных кризах. Однако до настоящего времени так и не приведено доказательств, что возникающие при данных состояниях симптомы, связаны только с повышением тонуса одного из отделов вегетативной нервной системы. Поэтому подобная классификация вегетативных кризов в настоящее время не используется.

Диагностика панической атаки основывается на достаточно строгих критериях. Паническая атака характеризуется пароксизмальным страхом (часто сопровождающимся чувством страха смерти) или тревогой и/или ощущением внутреннего напряжения в сочетании с 4 или более из следующего списка симптомов [34]:

- 1) пульсация, сильное сердцебиение, учащенный пульс;
- 2) потливость;
- 3) озноб, тремор, ощущение внутренней дрожи;
- 4) ощущение нехватки воздуха, одышка;
- 5) боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки;
- 6) тошнота или абдоминальный дискомфорт;
- 7) ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние;
- 8) ощущение дереализации, деперсонализации;
- 9) страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок;
- 10) страх смерти;
- 11) ощущение онемения или покалывания (парестезии) в конечностях;
- 12) ощущение жара или холода.

Наличие в атаке не менее 4 симптомов не является абсолютно жестким критерием. Как правило, у пациентов наряду с «развернутыми» атаками наблюдаются частые приступы, ограничивающиеся 2-3 симптомами («малые»

ПА). Помимо описанных симптомов в атаку могут включаться другие, чаще всего конверсионные (ощущение кома в горле; нарушение походки; нарушение зрения или слуха; судороги в конечностях, психогенные парезы (псевдопарезы) и т.д.). Однако наличие свыше 5-6 атипичных (непаникоассоциированных) симптомов делает диагноз ПА сомнительным.

Для **периферической ангиодистонии** характерны жалобы на чувство жара или похолодания в конечностях и различные сосудистые нарушения, клинические проявления которых определяются видом пораженного сосуда (артериального, венозного, лимфатического).

Нейрососудистые синдромы характеризуются нарушением регуляции тонуса сосудов (артериальных, венозных, лимфатических). Чаще выявляется вазоконстрикторный вариант поражения; при этом болевой синдром сопровождается чувством или холода в пораженной зоне, вазодилатация сопровождается, напротив, чувством жара или тепла.

Вертеброгенный синдром при дисплазии соединительной ткани.

Вертеброгенный синдром диагностируется практически у всех пациентов с ДСТ: отмечается возможность развития ювенильного остеохондроза позвоночника, нестабильности позвонков, межпозвонковых грыж, вертебробазиллярной недостаточности, спондилолистеза.

Нестабильность позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) является самым частым проявлением ДСТ в детском возрасте. Главным симптомом нестабильности шейных ПДС является боль или ощущение дискомфорта в шее. При наличии у пациентов нестабильности в атланто-окципитальном сочленении боль носит периодический характер и появляется и/или усиливается после физической нагрузки. При наличии болевого синдрома быстро присоединяется рефлекторное напряжение шейных мышц, которое, длительно сохраняясь, приводит к их хроническому переутомлению. На следующем этапе в мышцах развиваются нарушения микроциркуляции, явления гипотрофии и снижение тонуса. Появляется чувство «неуверенности», «неловкости» при

движениях в шейном отделе. Пациенты перестают выдерживать обычную повседневную нагрузку.

В детском возрасте нестабильность шейных ПДС может приводить к развитию острой кривошеи.

Мышечно-радикулярный синдром проявляется болью или ощущением дискомфорта в шее, чувством неуверенности при движениях в шейном отделе. Боль носит периодический характер и усиливается после физической нагрузки. Продолжительная боль приводит к хроническому напряжению шейных мышц, которое, в свою очередь, является причиной формирования рефлекторного мышечно-тонического синдрома. В этом случае боль локализуется в трапецевидных, лестничных мышцах, реже – в грудинно-ключично-сосцевидной мышце. Боль провоцируется движениями в шее и руке, значительно усиливается при движениях, при которых пораженная мышца подвергается растяжению. По характеру боли ноющие, тянущие, глубинные. При пальпации мышц определяется их болезненность и напряжение. В отдельных участках спазмированных мышц могут определяться болезненные мышечные уплотнения.

При ДСТ самой частой причиной боли в области спины являются функциональные нарушения, в отличие, к примеру, от остеохондроза, когда к формированию болевого синдрома приводят морфологические изменения. Подобные функциональные нарушения проявляются ограничением подвижности в одном или нескольких ПДС, в основе которого лежит обратимое блокирование межпозвонковых суставов на фоне гипермобильности выше- и нижележащих суставов. Функциональный блок межпозвонкового сустава приводит к образованию мощного ноцицептивного потока с рецепторов синовиальных суставных оболочек, формируется чувство боли и замыкается порочный круг: боль - мышечный спазм - боль.

При рентгенологическом обследовании пациентов с ДСТ диагностируются признаки дизонтогенетического развития позвоночника (аномалия Киммерле, грыжи Шморля, расщепление дужки пятого поясничного

позвонка). У некоторых больных выявляются признаки остеохондроза позвоночника в виде уменьшения высоты дисков и склероза замыкательных пластинок.

Нарушения мозгового кровообращения при дисплазии соединительной ткани.

Сосудистые заболевания головного мозга (нарушения мозгового кровообращения – НМК) разделяют на острые и хронические. К острым формам относят преходящие нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки и гипертонические церебральные кризы, наиболее тяжелым видом последних является острая гипертоническая энцефалопатия) и инсульт.

Транзиторные ишемические атаки (ТИА).

Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) характеризуются внезапным возникновением очаговых неврологических симптомов (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и др.), которые продолжаются несколько минут, реже – часов; конечной точкой для ТИА является срок 24 часа (согласно классификации ВОЗ). Поскольку в основе ПНМК обычно лежит преходящая ишемия в бассейне какого-либо сосуда головного мозга, их еще называют транзиторными ишемическими атаками (ТИА).

В основе *патогенеза* ТИА лежит сосудистая мозговая недостаточность, но не исключается и роль локального спазма мозговых сосудов [35]. В последние годы придается значение микроэмболиям. Стенозирующие процессы, атеросклероз, патологическая извитость, гипо- и аплазия сонных и позвоночных артерий часто являются причиной ПНМК. Патология шейного отдела позвоночника также может способствовать развитию ТИА. Сонные артерии на уровне шейно-грудного перехода могут сдавливаться или подвергаться раздражению добавочными шейными ребрами [36].

Клиническая картина ТИА определяется бассейном пораженного сосуда. Характерной особенностью ТИА является кратковременность неврологической симптоматики с внезапным началом и быстрым регрессом симптомов, при этом в клинической картине симптомы очагового поражения мозга преобладают над общемозговыми.

В случае развития ТИА в бассейне внутренней сонной артерии на стороне противоположной очагу ишемии наблюдается гипестезия, захватывающая отдельные участки кожи лица и конечностей. Классическая гемигипестезия развивается редко. Центральные парезы формируются по типу монопарезов (локализованных в одной конечности) или захватывают отдельные мышечные группы. Мышечная сила снижается умеренно, в неврологическом статусе определяются анизорефлексия и патологические стопные или кистевые рефлексы. Если очаг нарушения кровообращения локализуется в коре головного мозга в доминантной полушарии развиваются кратковременные речевые нарушения; возможны приступы джексоновской эпилепсии в виде моторного или сенсорного марша.

ПНМК в вертебрально-базилярном бассейне чаще всего возникает после резкой ротации или гиперэкстензии в шейном отделе позвоночника. Для ТИА в вертебробазилярной системе характерно развитие системного головокружения, шума в ушах и вегетативных нарушений – тошнота, рвота, икота, бледность кожных покровов, диффузный гипергидроз. Возникающие при этом головные боли локализуются обычно в затылочной области и усиливаются при перемене положения головы. Часто в клинической картине наблюдаются зрительные нарушения в виде фотопсий, дефектов полей зрения (положительные и отрицательные скотомы), ощущения «пелены» перед глазами. Поражение ядер глазодвигательной группы нервов приводит к возникновению диплопии. Локализация очага в каудальных отделах ствола головного мозга с развитием клиники псевдобульбарного синдрома (дисфония, дисфагия, дизартрия) наблюдается редко, а развитие альтернирующих синдромов считается, едва ли, не казуистикой. В случае обратимого нарушения кровотока по позвоночным

артериям или патологии шейного отдела позвоночника возможно развитие приступообразного резкого снижения тонуса постуральной мускулатуры с падением и обездвиженностью. В качестве провоцирующего фактора подобных приступов выступают повороты или запрокидывание головы. В случае если приступы происходят без утраты сознания они называются дроп-атаками (drop-attack, синдром падающей капли), такие же пароксизмы с утратой сознания носят название синдрома Унтерхарншейдта (синкопальный вербродгенный синдром).

Инфаркт головного мозга.

Несмотря на то, что первое описание инсульта у 8-ми летнего ребенка принадлежит еще Гиппократу, до недавнего времени в классической неврологии считалось, что нарушение мозгового кровообращения – это заболевание лиц пожилого возраста, а практически все случаи инсультов у детей рассматривались как результат родовых повреждений. Но в последние годы отмечается, что острая церебральная сосудистая патология является актуальной проблемой не только у взрослых, но и у детей [37,38].

Существует значительный разброс в определении частоты инсульта у детей в разных исследованиях – от 2 до 13 на 100 000 детского населения в год. В США его частота составляет – 2-3 на 100 000, во Франции – 13 на 100 000. Согласно данным Канадского педиатрического регистра инсульта (Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry – CPISR) – одного из самых больших когортных исследований, частота ишемического инсульта у детей составляет 2,7 на 100 000 в год, по данным National Hospital Discharge Survey (NHDS) – 7,8 на 100 000 [38-42].

Этиология и патогенез инсультов у детей существенно отличается от подобной патологии у взрослых. Одной из общепризнанных закономерностей ангионеврологии является прогрессирующее снижение полиморфизма этиологических факторов инсульта в течение жизни человека: если в возрасте 60 лет основными причинами инсульта являются атеросклероз, артериальная гипертензия или сочетание этих заболеваний, то у детей и лиц молодого

возраста только неатеросклеротических причин инфаркта мозга насчитывается более 50 [39].

У детей с ДСТ возможно развитие гемодинамического и, несколько реже, кардиоэмболического инсульта. Ведущим этиологическим фактором гемодинамического инсульта в этом случае является патологическая извитость (ПИ) прецеребральных артерий.

По мнению многих авторов, причиной патологической извитости артерий является нарушение эмбриогенеза. У людей пожилого возраста конфигурационные аномалии артерий являются результатом дегенеративно-дистрофических изменений в стенке сосуда, возникающих при атеросклерозе, артериальной гипертензии и старении. Считается, что высокое внутрипросветное давление может приводить к удлинению и перегибу ВСА. При ДСТ возникновение извитости сонных и позвоночных артерий связано с тем фактором, что в стенке кровеносных сосудов эластичные волокна преобладают над коллагеновыми, в результате чего происходит снижение механо-эластических свойств сосудистой стенки.

При ПИ магистральных артерий головного мозга у детей с ДСТ непосредственными причинами нарушений мозгового кровообращения могут являться:

- 1) развитие стеноза в местах перегиба;
- 2) потеря кинетической энергии крови при прохождении через извитую артерию;
- 3) возможно полное временное прекращение кровотока по извитой артерии при повороте головы в соответствующую сторону;
- 4) эмболия (на фоне существующего пролапса митрального клапана).

Клиническая картина инфаркта мозга (как и в случае с ТИА) определяется зоной васкуляризации пораженного сосуда.

Инфаркт мозга в большинстве случаев развивается остро на фоне физической нагрузки, реже – во время психоэмоционального напряжения; в этом случае развитию инфаркта мозга предшествует интенсивная головная

боль. Возможно развитие инфаркта мозга остро после ночного сна. В этих случаях характерно преобладание очаговой неврологической симптоматики над общемозговой, либо последняя вообще может отсутствовать. Клиническая картина определяется локализацией очага ишемии в головном мозге и его размерами. Как правило, в течение нескольких часов очаговая симптоматика быстро нарастает.

Реже заболевание развивается постепенно, возможно повышение температуры тела до фебрильных цифр, появляется общемозговая симптоматика – нарастающая головная боль, рвота, менингеальные знаки, спутанность сознания, что может послужить поводом для госпитализации детей в инфекционное отделение. Однако, к концу первых суток общемозговая симптоматика регрессирует и развивается клиническая картина очагового неврологического дефицита.

Для инфаркта мозга каротидной локализации характерны стойкие гемипарезы и гемигипестезия, двигательный дефицит редко достигает степени плегии. Поражение левой средней мозговой артерии приводит к формированию пареза взора, развивается моторная или сенсомоторная афазия, а на противоположной стороне – чувствительные и двигательные нарушения.

Инфаркт мозга в вертебрально-базилярном бассейне характеризуется стволовыми альтернирующими синдромами с контрлатеральными гемипарезами.

Отдельного упоминания как причины возникновения нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста заслуживает диссекция цервикальных и/или церебральных артерий (лат. *dissectio, dissecare* – рассекать; термин долгое время использовался исключительно в англоязычной литературе; в русскоязычной литературе употреблялись термины «спонтанное интрамуральное кровоизлияние»). Длительное время диссекция считалась раритетной причиной ОНМК, т.к. являлась только патоморфологической находкой. По современным данным, ее частота составляет от 5 до 22% среди других причин инфаркта головного мозга [43].

Разрыв интимы и спонтанная диссекция сосуда обусловлены дисплазией артериальной стенки. Провоцирующими факторами, которые могут вызывать разрыв интимы с формированием интрамурального кровоизлияния, могут быть резкий поворот головы, травма головы и шеи (как правило, легкие, которые не сопровождаются потерей сознания).

В зависимости от скорости нарастания степени окклюзии артерии диссекция приводит к развитию либо инфаркта головного мозга, либо преходящего нарушения мозгового кровообращения. В 80% случаев симптомы очагового поражения головного мозга сочетаются с головной и/или шейной болью, которая возникает на стороне диссекции. Причиной боли является раздражение чувствительных рецепторов артериальной стенки, развивающейся в ней гематомой. Чаще боль развивается за несколько часов или дней до появления очаговых неврологических симптомов (этот временной интервал отражает время, необходимое для формирования гемодинамически значимого стеноза или окклюзии), несколько реже они развиваются одновременно. В большинстве случаев неврологический дефицит при инфаркте головного мозга, развившемся в результате диссекции магистральных артерий, восстанавливается полностью; летальный исход наблюдается в 2% случаев [44].

Эпилептический синдром у детей с дисплазией соединительной ткани.

У детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани возможно развитие различных форм эпилепсии [45]. При этом отмечается частое выявление патологической извитости прецеребральных сосудов и аномалий развития головного мозга, что позволяет сделать вывод о взаимосвязи между аномальным строением церебрального сосудистого русла, аномалиями развития мозга и клиническо-электрографическими проявлениями эпилепсии.

Диагностика эпилепсии у детей с ДСТ должна осуществляться в соответствии с классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов. При

терапии эпилептических состояний у этих детей необходимо учитывать возможность наличия аномалии магистральных сосудов мозга (патологическая извитость, гипо- и/или аплазии) с развитием гемодинамически значимых нарушений в бассейне их кровоснабжения, что может обусловить фармакорезистентное течение приступов.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

С целью диагностики состояния церебральной гемодинамики и выявления аномалий магистральных сосудов головного мозга необходимо проведение цветного дуплексного сканирования (ЦДС) экстракраниальных сосудов. При выявлении аномалии артерии описывается вид аномалии (извилистость, гипоплазия, аплазия). При выявлении патологической извитости (ПИ) отмечается ее форма (С-, S- и петлеобразная) и наличие нарушений гемодинамики в месте извитости, осуществляется измерение показателей кровотока в трех точках (в проксимальном, относительно извилистости, участке артерии, в месте наиболее выраженной извитости и в дистальном, относительно извитости сегменте внутренней сонной артерии (ВСА) и позвоночной артерии (ПА), а также в дистальном участке контрлатеральной артерии, если она не была поражена). Оценивается пиковая систолическая (V_{ps} , см/с), конечная диастолическая (V_{ed} , см/с) скорость кровотока и индекс резистентности (RI). Для оценки мозговой гемодинамики проводится транскраниальное ЦДС. Пиковая систолическая (V_{ps} , см/с) и конечная диастолическая (V_{ed} , см/с) скорость кровотока измеряются в средней мозговой (СМА) и задней мозговой артериях (ЗМА).

Согласно данным ЦДС характерным для ПИ является наличие локальных и региональных нарушений гемодинамики: в месте наибольшей извитости артерии V_{ps} возрастает на 46,4% при поражении ВСА и на 44,4% при поражении ПА ($p < 0,05$) по отношению к проксимальному сегменту артерии. В

дистальном сегменте артерии V_{ps} снижается на 14,9% по отношению к проксимальному сегменту при поражении ВСА и на 29,9% при поражении ПА ($p < 0,01$) [13].

Характерными регионарными нарушениями гемодинамики при ПИ ВСА является снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) в СМА на 21,8% ($p < 0,01$) и на 26,2% в ЗМА при ПИ ПА ($p < 0,01$). При односторонней ПИ ВСА характерно наличие асимметрии V_{ps} в СМА со снижением ЛСК в сравнении с контрлатеральной (интактной) артерией на 20,4% [13].

Локальные нарушения гемодинамики в гипоплазированной артерии состоят в снижении линейной скорости кровотока в среднем на 43,0% ($p < 0,01$), в интракраниальном отделе пораженной ПА (сегмент V4) отмечается снижение V_{ps} в среднем на 59,0% ($p < 0,01$). Регионарные нарушения гемодинамики в бассейне ЗМА характеризуются снижением V_{ps} на 25,6% ($p < 0,01$) [13].

Для определения структурных изменений головного мозга и оценки состояния экстра- и интракраниальных сосудов необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию головного мозга с использованием программ, предназначенных для визуализации сосудистых структур – МРА-программа «time-of-flight» (TOF).

Одним из преимуществ МРА по сравнению с ультразвуковым дуплексным сканированием является большое поле изображения (до 28 см) без артефактов от костных структур. Это дает возможность одновременно визуализировать интракраниальные ветви внутренней сонной и основной артерий, что важно для выявления сочетанных поражений церебральных сосудов и аномалий их хода. При этом, недостатком при проведении МРА является тенденция к переоценке степени стеноза.

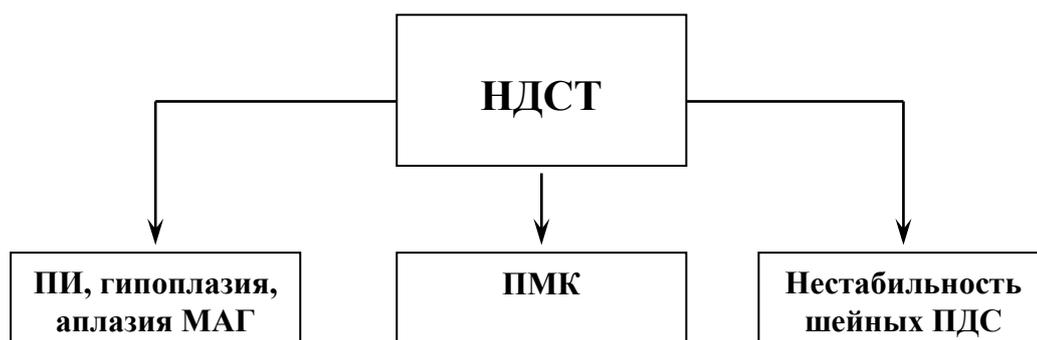
Следует помнить, что методом МРА невозможно оценить гемодинамические характеристики кровотока в пораженном сосуде (за исключением патологической извитости в виде петлеобразования, которая, согласно многочисленным исследованиям, никогда не бывает гемодинамически

незначимой). Поэтому МР-ангиография должна дополняться ультразвуковой доплерографией и цветным дуплексным сканированием.

Совпадение результатов ЦДС и МР-ангиографии составляет 91,3% в выявлении ПИ и 87,5% в диагностике гипоплазии. Совпадение результатов по форме извитости составляет 96,8% [13].

В патогенезе развития цереброваскулярных нарушений при ДСТ ведущую роль играют нарушения церебральной гемодинамики, которые обусловлены аномалиями магистральных сосудов головного мозга. Кроме того, в развитии дефицита церебрального кровотока в ряде случаев играют роль наличие пролапса митрального клапана и нестабильность шейных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС). Нарушение артериального и венозного кровообращения приводят к изменению функционального состояния головного мозга. Эти два фактора играют ведущую роль в развитии клинических проявлений синдрома вегетативной дистонии, нарушений мозгового кровообращения и эпилептического синдрома.

Патогенез развития неврологических проявлений дисплазии соединительной ткани можно представить следующим образом (рисунок 2).



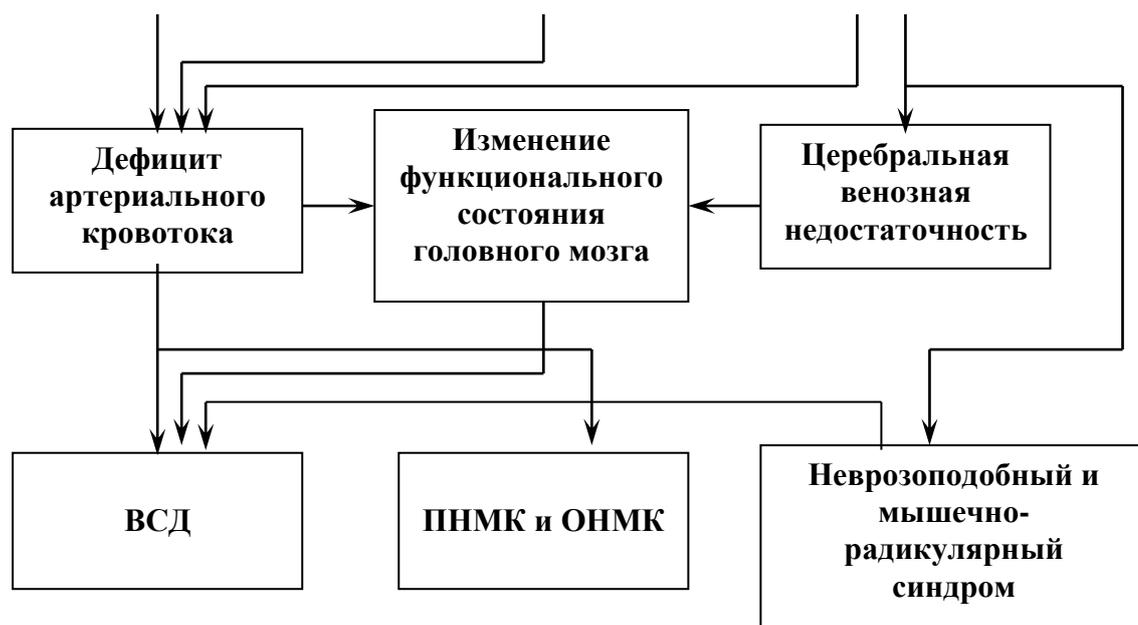


Рис. 2. Патогенез развития неврологических проявлений дисплазии соединительной ткани у детей

ФОРМУЛИРОВКА КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА.

Как подчеркивает Комитет экспертов Российского кардиологического общества, диагноз «синдром дисплазии соединительной ткани» или «дисплазия соединительной ткани» не имеет права на существование [2], поскольку не отражает конкретной этиологии и не рубрифицирован в МКБ-10.

В МКБ-10 даны шифры для моногенных ДСТ и нескольких наследственных синдромов, входящих в диспластические фенотипы:

Q78.0 Несовершенный остеогенез. Врожденная ломкость костей.

Q79.6 Синдром Элерса – Данло

Q87.4 Синдром Марфана

I34.1 Проплапс митрального клапана

M35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности. Семейная слабость связок.

При необходимости кодирования недифференцированных ДСТ, которые не классифицированы в МКБ-10 (марфаноподобный фенотип,

эллерсоподобный фенотип и др.) необходимо использовать ведущие клинические проявления, рубрифицированные в МКБ.

В случае, если у пациента имеются полиорганные поражения, приходится использовать несколько кодов МКБ – один шифр не позволит отразить все признаки ДСТ у данного пациента. Диагноз «неклассифицируемый диспластический фенотип» допускается использовать для случаев, когда идентифицировать форму (диспластический фенотип) ДСТ не представляется возможным.

- 1. Диагноз основной:** Синдром Марфана. Аневризма восходящего отдела аорты. Пропалс митрального клапана. **Осложнения:** Аортальная регургитация II степени. Желудочковая экстрасистолия.
- 2. Диагноз основной:** Синдром Элерса-Данло. Классический тип? Пропалс митрального клапана. Аневризма межпредсердной перегородки. **Осложнения:** Митральная регургитация I степени. Редкая суправентрикулярная экстрасистолия.
- 3. Диагноз основной:** MASS-фенотип. Пограничное расширение восходящего отдела аорты (Z критерий 1,9). Пропалс митрального клапана. Килевидная деформация грудной клетки. Продольное плоскостопие 1 ст. Висцероптоз. Миопия высокой степени (7D). **Осложнения:** Митральная регургитация I–II степени.
- 4. Диагноз основной:** Синдром гипермобильности суставов. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Соматоформная вегетативная дисфункция. **Осложнения:** Привычный вывих правого локтевого сустава Гастроэзофагеальный рефлюкс II степени. Хронический эзофагит.

В любом случае, формулируя диагноз, врач должен стремиться указать все клинически значимые признаки, выявленные у пациента и характеризующие диспластический синдром. Только таким образом будет составлен феноменологический «портрет пациента», который будет понятен врачу последующего контакта.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Базовая медикаментозная терапия ДСТ определена Комитетом экспертов Российского кардиологического общества в рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение» (2012) [2]. Несмотря на низкий уровень доказательности (С или D), всем пациентам с признаками ННСТ рекомендуется курсовой прием основных 4 групп препаратов, прямо и/или опосредованно действующих на метаболизм СТ.

I группа (стимуляторы коллагенообразования): аскорбиновая кислота (кроме случаев кальциурии и оксалатно-кальциевой кристаллурии) кальцитрин, стекловидное тело, карнитин в сочетании с витаминами группы В (В1, В2, фолиевая кислота, В6) и микроэлементами (медь, цинк, магний, кальций);

II группа (корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов): хондропротекторы из класса хондроитинсульфатов (тарифлекс, хондроитинсульфат, хондроксид, ДОНА).

III группа (стабилизаторы минерального обмена: α -кальциферол – витамин D2 и его активные формы), кальций D3.

IV группа (корректоры биоэнергетического состояния организма): препараты, содержащие фосфорные соединения, комплексы эссенциальных аминокислот. Коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин).

Примерная схема курсовой метаболической терапии, представленная в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2009).

1-й курс:

магнерот по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 1 недели, далее по 2-3 таблетки в сутки до 4 месяцев;

глутаминовая кислота 1,0 г 2 раза в сутки в течение 2 месяцев;

аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни)

милдронат 5 мл раствора в/в № 10, далее по 250 мг 2 раза в сутки 12 дней;
актовегин по 5-10 мл в/в струйно № 10, затем по 200 мг 3 раза в сутки
внутри перед едой 4 недели.

2-й курс:

сульфат меди 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в сутки, 4 недели;

структум 500 мг 2 раза в сутки во время еды 4 месяца;

кальций-форте 500 мг/сутки 1-2 месяца;

мексидол 2-4 мл в/в струйно на 10 мл изотонического раствора натрия
хлорида № 10, затем 0,25-0,50 г в сутки в 2-3 приема до 2-6 недель.

3-й курс:

цинкит по 1 таблетке 2 раза в сутки 2-4 месяца;

метионин 1,0 3 раза в сутки, три курса по 10 дней с 10-дневными
перерывами;

предуктал 0,02 в таблетках, по 1 таблетке 3 раза в сутки 2 месяца.

Обязательным является включение в комплексную терапию препаратов магния (магнерот, магне-В6) и L-Карнитина. Последний является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности КоА. Основная функция L- Карнитина заключается в переносе жиров (жирных кислот) к местам их внутриклеточного расщепления в митохондриях (органеллах клеток, отвечающих за расщепление органических веществ; жиров, белков и углеводов). Оказывает анаболическое действие, замедляет распад белковых и углеводных молекул. Способствует расщеплению длинноцепочечных жирных кислот с образованием ацетил-КоА и выработке энергии.

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учитывая дефицит кровотока по сосудам головного мозга, в комплекс медикаментозной терапии необходимо включать препараты, которые обладают вазоактивным действием. Тиоцетам – фармакологический эффект препарата

обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина (50 мг) и пирацетама (200 мг). Препарат обладает противоишемическим, антиоксидантным, мембраностимулирующим и ноотропным действием, стимулирует обмен макроэргических соединений. Тиоцетам дозируется из расчета 1 таблетка 2 раза в сутки у детей в возрасте до 10 лет, 1 таблетке 3 раза в сутки – у детей старше 10 лет, курс лечения – 30 дней. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата, сахарном диабете и нарушении функции почек.

Для быстрого устранения приступа *головной боли* применяется ибупрофен (нурофен, ибуфен), который относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Обладает анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. У детей старше 12 лет начальная доза составляет 200-300 мг 3 раза в сутки (максимальная доза – 1 г). Детям младше 12 лет целесообразнее давать препарат в форме суспензии из расчета 5-10 мг/кг 3 раза в день: 7-9 лет – 200 мг 3 раза в сутки, 10-12 лет – 300 мг 3 раза в сутки. Из побочных действий препарата необходимо помнить о возможности развития НПВП-гастропатии и аллергических реакций.

Для устранения приступа мигреноподобной головной боли целесообразно применять: напроксен (нурофен, диклофенак) (уровень доказательности А). При недостаточной положительной динамике подключаются агонисты 5-НТ1-рецепторов – суматриптан (уровень доказательности А) в дозе для детей старше 6 лет 6 мг подкожно, для детей младшего возраста (от 3 до 6 лет) – 3 мг.

В случае если мигренозная цефалгия приобретает статусное течение необходимо введение внутривенно капельно преднизолона из расчета 1-3 мг/кг массы тела, дигидроэрготамина – 0,5-1,0 мг, фуросемида 1% – 1,0-2,0 мл, супрастина 2% – 0,5-1,0 мл.

При явлениях *вестибулопатии* у детей назначается тиоцетам или фезам (комбинированный препарат, который содержит 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина, при этом оба компонента препарата взаимно потенцируют

действие друг друга). Детям в возрасте от 5-ти до 12 лет назначается по 1 капсуле 1-2 раза в сутки, продолжительность лечения – 1 месяц.

При *затруднении венозного оттока* используются венотонические препараты. Эскузан назначается внутрь по 5 капель 3 раза в сутки перед приемом пищи детям в возрасте 5-7 лет, 10 капель 3 раза в сутки детям в возрасте 8-12 лет, 12-15 капель 3 раза в сутки детям в возрасте старше 12 лет. Продолжительность лечения – 2-3 недели. Эскузан противопоказан при повышенной чувствительности к препарату.

При наличии *повышения внутричерепного давления* проводится дегидратационная терапия: глицерин медицинский 50% раствор на ночь внутрь детям в возрасте 5-7 лет по 5-10 мл, добавляя в небольшое количество сока, на протяжении 5-7 дней. Детям старшего возраста назначается диакарб по 125-250 мг 1 раз в день (утром) курсами по 3 дня, 1 день перерыв, всего 3-4 курса. Противопоказаниями к проведению дегидратации являются нарушения функции почек и печени, гипокалиемия, повышенная чувствительность к препарату.

Для *профилактики панических атак* используется ноофен. Детям в возрасте до 8 лет дозировка составляет 50 мг (в 1-й таблетке содержится 250 мг) 3 раза в день, от 8 до 17 лет – 250 мг 3 раза в день. Противопоказанием к назначению ноофена является повышенная чувствительность к препарату.

В *лечении приступа панической атаки* у детей рекомендуется использование адаптола – препарата, который обладает умеренной транквилизирующей (анксиолитической) активностью, устраняет или уменьшает беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи по 150-600 мг 2-3 раза в сутки. Продолжительность курса лечения составляет от нескольких дней до 2 мес (с профилактической целью при недостаточной эффективности ноофена). Противопоказанием к применению адаптола является повышенная чувствительность к препарату. Возможны аллергические реакции после применения высоких доз.

Эпилептический синдром является основанием для назначения терапии антиэпилептическими препаратами. Препаратами выбора в этом случае являются препараты вальпроевой кислоты (конвульсофин, орфирил, депакин). Начальная доза конвульсофина составляет 10 мг/кг массы тела в сутки, в дальнейшем доза повышается на 5 мг каждые 7 дней до общей суточной дозы 25-30 мг/кг массы тела. Конвульсофин противопоказан при повышенной чувствительности к вальпроевой кислоте, заболеваниях печени и поджелудочной железы, заболеваниях костного мозга и при врожденных ферментопатиях.

При *радикулярном и мышечно-тоническом синдроме* на фоне нестабильности шейных ПДС необходимо проведение комплекса лечебных мероприятий с ограничением физической нагрузки и занятий лечебной гимнастикой, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и физиотерапевтического лечения. Из препаратов группы НПВП преимущество необходимо предоставить нимесилу (селективный ингибитор ЦОГ2, который угнетает синтез простагландинов в очаге воспаления) в дозе 5 мг/кг/сут в 2 приема. При рефлекторном мышечно-тоническом синдроме, начиная с 12 лет применяется препарат нимид-форте – комплексный препарат, в состав которого входит нимесулид (100 мг) и миорелаксант центрального действия тизанидина гидрохлорид (2 мг) в дозировке 1/2 табл. 2 раза в сутки. Противопоказания к применению НПВП: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые нарушения функции почек, повышенная чувствительность к препарату и другим НПВП (в т.ч. ацетилсалициловой кислоте).

В период ремиссии болевого синдрома с целью стимуляции формирования мышечного корсета назначается нейромидин – препарат, действие которого обусловлено комбинацией двух молекулярных эффектов – блокады калиевой проницаемости мембраны и мягкой антихолинэстеразной активностью (при этом блокада калиевой проницаемости мембраны играет определяющую роль, а угнетение холинэстеразы – дополнительную). Препарат

дозировка из расчета: 5-12 лет – 10 мг дважды в сутки, старше 12 лет – 20 мг дважды в сутки. Курс лечения составляет 2 мес., с последующим повторением курса через 2-3 мес. При применении нейромидина возможные побочные эффекты, связанные с возбуждением М-холинорецепторов: гиперсаливация, брадикардия, головокружение, дурнота, рвота. Противопоказаниями для приема нейромидина являются повышенная чувствительность к ипидакрину или вспомогательным веществам препарата.

Курсы лечения длятся 1-2 месяца в зависимости от клинической картины. Медикаментозная терапия проводится 2-3 раза в год, продолжительность курса – до 2-х месяцев, перерыв между курсами – 2-3 месяца.

В остром периоде *нарушений мозгового кровообращения* необходимо проведение следующей схемы терапии: тиоцетам 5,0 мл на 100 мл в/в капельно + L-лизина эсцинат 5% 5,0 мл на 50 мл физ. раствора; солу-медрол 2-4 мг/кг в/в; фраксипарин 0,3 в/м 2 раза в сутки до 3-х суток, затем – ацетилсалициловая кислота 1 мг/кг (под контролем показателей коагулограммы); с 10 дня – тиоцетам 1 табл. 2-3 раза в день до 1-го мес.; с 14 дня – нейромидин 20 мг 2 раза в сутки.

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

При отсутствии значительных функциональных нарушений пациентам с ДСТ рекомендуется обычный режим с правильным чередованием труда и отдыха. Для пациентов с несовершенным остеогенезом следует предусмотреть щадящий режим с целью профилактики возникновения переломов.

Лечебная физкультура в той или иной форме должна использоваться у всех пациентов с ДСТ. Предпочтение следует отдать бесконтактным динамическим нагрузкам (плавание, ходьба, велосипед, бадминтон, боулинг, настольный теннис). Не рекомендуются занятия балетом и танцами, групповые игровые виды спорта (связанные с большой вероятностью травм), игра на

фортепиано и большинстве других музыкальных инструментов (длительное статистическое напряжение).

Умеренные физические тренировки рекомендуются 3-4 раза в неделю, по 20-30 минут). Хороший эффект оказывают водные процедуры и лечебное плавание, снимающее статическую нагрузку на позвоночник. Полезны аэробные тренировки сердечно-сосудистой системы: дозированная ходьба пешком, на лыжах, комфортное катание на велосипеде.

Главные задачи ЛФК – профилактика осложнений ДСТ; увеличение толерантности к физическим нагрузкам; улучшение функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем; улучшение психоэмоционального состояния больного.

Противопоказания для занятий ЛФК являются: автономная вегетативная нейропатия, микро- и макроангиопатии со значительными трофическими расстройствами, выраженная и стойкая тахикардия в состоянии покоя, гипертоническая болезнь II-III стадий, кардиомиопатия, недостаточность кровообращения IIБ стадии и выше, аневризмы сердца и сосудов, почечная недостаточность, обострения хронических заболеваний, тромбофлебит.

Комплекс физических упражнений подбирается индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, степени тренированности и психологических особенностей.

Возможно применение *физиотерапии* в составе комплексного лечения. Физиотерапия не оказывает прямого эффекта на метаболизм соединительной ткани, в основном физиотерапевтические методы используются для лечения осложнений ДСТ, а также сопутствующих заболеваний. Непременное условие для назначения физиотерапевтических процедур – стойкая компенсация метаболических нарушений. Необходимо учитывать, как общие противопоказания к физиотерапии, так и особенности реакции больных ДСТ на некоторые методы физического воздействия, в частности повышенную

чувствительность кожи к тепловым процедурам, к электрическому току высокой плотности.

При преобладании тонуса парасимпатической нервной системы применяют 1% раствор кофеина натрия-бензоата по Щербак. С целью стимуляции коры надпочечников возможно использование лекарственного электрофореза с 1,5% этимизолом и ДМВ на область надпочечников. Для нормализации сосудистого тонуса применяют водные процедуры: общие углекислые, хвойные, хлористоводородные, сероводородные и радоновые ванны. Для улучшения питания хрящевых тканей/структур используют магнито-, индукто- и лазеротерапию, электрофорез с димексидом.

При неврологических проявлениях ДСТ возможно назначение: интерференцтерапии – одновременное воздействие на пациента двумя токами средних неодинаковых частот (обладает болеутоляющим эффектом, улучшает микроциркуляцию); СМТ-терапии (с целью интенсификации обменных процессов, улучшения трофики тканей; электросон (для нормализации высшей нервной деятельности и нейрогуморальной регуляции, снижения утомления и повышенной эмоциональной лабильности). Все перечисленные процедуры нормализуют состояние вегетативной нервной системы, уменьшают выработку контринсулярных гормонов коры надпочечников.

Массаж – совокупность приемов механического воздействия на тело пациента. У детей с ДСТ целесообразность применения массажа состоит в его способности улучшать микроциркуляцию, в том числе и во внутренних органах; повышать эластичность мышечных волокон, их сократительную функцию, работоспособность и увеличивать приток кислорода к ним; улучшать кровоснабжение суставов и периартикулярных тканей, укреплять сумочно-связочный аппарат сустава, активизировать секрецию синовиальной жидкости; улучшать функции центральной нервной системы за счет рефлекторных влияний.

Пелоидотерапия (грязелечение). Под воздействием лечебной грязи улучшаются крово- и лимфообращение, уменьшаются воспалительные реакции,

нормализуется иммунный статус, усиливается синтез АТФ в цикле Кребса, активизируется гипофиз-адреналовая система, синтез глюкокортикоидов, происходит усиление тиреоидной активности.

Озонотерапия – метод, основанный на применении низких концентраций озона. На самом деле используется озонокислородная смесь, получаемая из медицинского кислорода с помощью специальных медицинских генераторов озона (озонаторов). У детей с ДСТ рассматриваются следующие свойства озонотерапии: активация метаболизма за счет облегченного высвобождения кислорода из окисленного гемоглобина в тканях, усиления процесса окисления энергетических субстанций (глюкозы и липидов), увеличение синтеза АТФ; оптимизация про- и антиоксидантных систем организма за счет компенсаторного повышения активности ангиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы); противовоспалительный эффект озона (основан на его способности окислять соединения, содержащие двойные связи, в том числе арахидоновую кислоту и синтезируемые из нее простагландины); обезболивающий эффект озона (окисление аллоген-медиаторов в зоне воспаления, активация антиноцицептивных медиаторных систем); иммуномодулирующий эффект озона (снижение повышенных и повышение сниженных уровней Т-лимфоцитов, а также индуцирование синтеза цитокинов).

Формы применения озонотерапии различны: ректальные инсуффляции озонокислородной смеси; большая аутогемотерапия (внутривенное введение озонированной крови пациента); внутривенное введение озонированного физиологического раствора; малая аутогемотерапия (внутримышечное введение озонированной крови пациента).

Рефлексотерапия – комплекс лечебных методов, осуществляемых путем воздействия на биологически активные точки или рефлексогенные зоны человека. У детей предпочтительнее использовать «мягкие» методики воздействия на биологически активные точки: массаж биологически активных точек и/или лазеротерапию – лечение электромагнитными колебаниями

светового диапазона, источником которого являются оптические квантовые генераторы (лазеры). При воздействии на организм пациента лазерного излучения усиливается регенерация, улучшается гемодинамика, микроциркуляция, функция иммунной системы. Выражен и анальгетический эффект.

Биологическая обратная связь. Согласно определению Американской Ассоциации Прикладной Психофизиологии и Биологической Обратной Связи (AARV) биологическая обратная связь (БОС, англ. Biofeedback) является нефармакологическим методом лечения с использованием специальной аппаратуры для регистрации, усиления и «обратного возврата» пациенту физиологической информации.

БОС-процедура заключается в непрерывном мониторинге в режиме реального времени определенных физиологических показателей и сознательном управлении ими с помощью мультимедийных, игровых и других приемов в заданной области значений. Другими словами, БОС-интерфейс представляет для человека своего рода «физиологическое зеркало», в котором отражаются его внутренние процессы. В течение курса БОС-сеансов возможно усилить или ослабить данный физиологический показатель, а значит, уровень тонической активации той регуляторной системы, чью активность данный показатель отражает.

Появление на ЭЭГ разряда эпилептиформной активности сигнализируется появлением звукового тона. Больному дается инструкция не допускать этого. В процессе тренировки больной обнаруживает, что определенные психологические приемы (сосредоточение или у другого пациента расслабление) приводят к прекращению тонов. Это означает, что больной научился так перестраивать взаимодействия нейронов в своем мозге, что их тенденция к эпилептической синхронизации и генерации разрядов оказывается подавленной. Эффекты подавления эпилептической активности со снижением количества припадков достигаются и у больных с тяжелыми когнитивными нарушениями (синдром Леннокса-Гасто, эпилептические

энцефалопатии), практически не способными в достаточной мере понять смысл задания, а также при применении метода во время сна. Очевидно, эффект отчасти связан с бессознательным обучением, и, кроме того, обусловлен прямым подавлением эпилептических разрядов реакций активации, возникающей в ответ на сенсорный стимул. Другой подход направлен на стабилизацию функциональной активности, которая противодействует вовлечению мозга в эпилептическую активность. Использование различных частот ЭЭГ свидетельствует о неспецифичности приемов генерации определенных типов активности для подавления эпилептической активности.

Метод БОС основан на обучении пациента вызывать и поддерживать у себя психосоматическое состояние, которое обеспечивает контролирование некоторых физиологических параметров, в том числе – эпилептической активности. По наблюдениям, эти состояния связаны с общей физической и психической релаксацией, повышением сознательного контроля собственных психических и мыслительных процессов, положительной эмоциональной стабилизацией, регуляцией дыхания, нормализацией вегетативных показателей.

При дисплазии соединительной ткани показаниями для применения БОС-терапии являются: головные боли напряжения, мигреноподобные головные боли, постинсультные нарушения, эпилептические синдромы, астенический синдром и депрессивные состояния, бессонница и тревожные нарушения.

Бальнеотерапия один из наиболее часто используемых методов лечения детей с ДСТ. Для лечения вертеброгенных проявлений ДСТ рекомендуется применение сульфидных ванн с содержанием сероводорода не менее 10 мг/л. Цель – торможение прогрессирования дегенеративно-дистрофического процесса, усиление обмена веществ в соединительной ткани, улучшение кровоснабжения суставов и мышц. Для устранения воспалительных явлений, улучшения кровотока в суставах больным с ДСТ рекомендуются радоновые ванны. При наличии сопутствующих заболеваний (нарушения обмена веществ, эндокринная дисфункция, патология сердечно-сосудистой системы) полезны йодобромные ванны.

Ортопедическая коррекция проводится с помощью специальных приспособлений, позволяющих уменьшить нагрузку на суставы и позвоночник. К ним относят ортопедическую обувь, супинаторы, наколенники, способные уменьшать разболтанность коленного сустава и травматизацию хряща при ходьбе, бинтование эластичным бинтом гипермобильных суставов.

Лечение гипермобильности суставов при отсутствии жалоб не требует специальных мероприятий. При умеренных артралгиях показано ограничение физических нагрузок. Необходимо свести к минимуму возможности травм, что включает профессиональную ориентацию и исключение игровых видов спорта. При упорных болях в одном или нескольких суставах используют эластичные ортезы, обеспечивающие искусственное ограничение объема движений.

Завершая тему лечения дисплазии соединительной ткани и ее проявлений и предвосхищая почти наверняка возникшие вопросы, мы хотим отметить следующее. Несмотря на кажущуюся простоту диагностики ДСТ, перед практическим врачом достаточно остро встает проблема подбора адекватной терапии для каждого пациента. Наиболее просто решается вопрос с лечебной гимнастикой, массажем и физиотерапевтическим лечением. Гораздо сложнее решить вопрос с подбором лекарственной терапии. Конечно, мы привели очень широкий спектр препаратов. Но, во-первых, мы стремились предоставить врачу возможность выбора, а во-вторых – это далеко не значит, что все упомянутые препараты нужны каждому конкретному пациенту. Полипрагмазии, конечно же, нужно избегать. Оптимальным будет назначение 2-3 препаратов по ведущим направлениям лечения непосредственно ДСТ и 1-2 препаратов для лечения основных синдромологических проявлений ДСТ. А в общем следует сказать, что подбор индивидуальной рецептуры для лечения дисплазии соединительной ткани – это, несомненно, большое искусство.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диспансеризация детей с ДСТ должна осуществляться согласно нормативам оказания медико-генетической помощи населению Республики Казахстан.

План наблюдения, перечень и кратность диагностических процедур представлены в табл. 5.

Таблица 5.

Диспансерное наблюдение за пациентами с дисплазией соединительной ткани

Консультации и обследования	Кратность
Консультации генетика, кардиолога, офтальмолога, стоматолога, хирурга, ортопеда, невролога, психолога	1 раз в год или по показаниям
Клинико-гениалогический анализ	1 раз в год
Общий анализ крови, мочи	1 раз в год
Оксипролин мочи, гликозаминогликаны крови и мочи	1 раз в год
Коагулограмма, биохимический анализ крови	1 раз в год
Анализ биосинтеза коллагенов разных типов	1 раз в год
Контроль артериального давления	1 раз в неделю
Электрокардиография	1 раз в 3 мес.
ЭЭГ, УЗДГ	2 раза в год
Эхокардиография	1 раз в год или по показаниям
Рентгенография позвоночника, грудной клетки, длинных трубчатых костей	1 раз в год или по показаниям
Антропометрические исследования, анализ фенотипа	2 раза в год
Молекулярно-генетический анализ	1 раз в год
УЗД внутренних органов	2 раза в год

Представляется целесообразным создание республиканского реестра больных с ДСТ, что позволит проводить активную диспансеризацию и обеспечивает устойчивую обратную связь между врачами различного профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История изучения соединительнотканной дисплазии как самостоятельного заболевания началась в 1862 г., когда J. Van Meekeren впервые дал описание больного с гипермобильностью суставов. В 1891 г. дерматолог А.Н. Черногубов сообщил о семнадцатилетнем подростке с повышенной растяжимостью и высокой ранимостью кожи, хрупкостью сосудов, разболтанностью суставов. В 1896 году педиатр Антонио Марфан представил клиническое описание 5-ти летней девочки Gabriel с необычными, непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета. Внешний габитус Gabriel и подобных пациентов с тех пор стали именовать синдромом Марфана. Спустя почти 20 лет были описаны фенокопии марфаноподобных синдромов, еще через 30 лет – синдром дилатации и расслоения аорты, синдром пролапса митрального клапана. В 1931 г. H. Weve высказал идею о том, что у пациентов с синдромом Марфана имеется дефект мезодермы, а в 1955 г. известный американский генетик McKusick в системе табуляции «Менделевское наследование у человека» (OMIM) в рубрике наследственных заболеваний соединительной ткани открыл этим синдромом новую нозологическую страницу и присвоил ему номер 154700. История изучения дисплазии соединительной ткани насчитывает более 150 лет, но многие вопросы терминологии, классификации, диагностики, генетического картирования, семиотики поражения внутренних органов, проблемы лечения остаются окончательно нерешенными и дискутабельными. Можно смело утверждать, что в клинической практике нет более неоднозначной проблемы, чем проблема дисплазии соединительной ткани.

Термином «дисплазия» (греч.) принято обозначать нарушение развития органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах. По отношению к соединительной ткани этот термин в 1983 г. предложил P. Beighton, тем самым констатировав клинические проявления при болезнях соединительной ткани как следствие нарушений синтеза и функционирования коллагеновых и эластических белков. Дисплазия соединительной ткани вызвана дефектом ее

формирования в результате генетически измененного фибриллогенеза. Широкая распространенность соединительной ткани в организме, ее многочисленные функции и участие практически во всех физиологических и патологических процессах объясняют при ее дисплазии возможность нарушения гомеостаза как на тканевом, так и на органном уровне, а многочисленные морфофункциональные нарушения висцеральных систем в связи с этим имеют тенденцию к прогрессивному течению.

Моногенные дефекты соединительной ткани в популяции встречаются относительно редко, в тоже время недифференцированные дисплазии соединительной ткани распространены очень широко (до 17% в популяции).

Социальная значимость дисплазии соединительной ткани обусловлена, как минимум, двумя факторами:

- 1) различные изменения со стороны кожных покровов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов влияют на течение сопутствующих заболеваний и способны изменить и определить индивидуальный прогноз. При этом, дисплазия соединительной ткани часто не диагностируется практическими врачами, даже несмотря на высокую частоту в популяции и объясняется это именно широким полиморфизмом ее клинических проявлений;
- 2) с другой стороны, патология, ассоциированная с ДСТ в ряде случаев, имеет неблагоприятное, можно даже сказать – фатальное течение: имеется в виду высокая смертность от сердечных аритмий (ежечасно погибает 2000 чел.), ИБС, разрыва аневризм; рост случаев синдрома внезапной смерти; неконтролируемое увеличение частоты заболеваний детей и подростков; патология репродуктивной системы.

Наиболее изучены из висцеральных маркеров дисплазии соединительной ткани малые аномалии сердца, к которым относятся пролапс митрального клапана и аномально расположенные хорды. Однако генерализованный дефект соединительной ткани, который лежит в основе малых аномалий сердца, обуславливает развитие полиорганной симптоматики. Понимание этого должно

подталкивать врача к поиску других проявлений соединительнотканной дисплазии (легкие, ЖКТ, нервная система, опорно-двигательный аппарат и др.); их наличие может оказывать существенный вклад в клиническую картину заболевания и влиять на его течение и прогноз. При этом распространенность и характер внекардиальных висцеральных изменений при дисплазии соединительной ткани остаются недостаточно изученными, а их влияние на особенности течения внутренней патологии нередко игнорируется.

Представленные методические рекомендации являются попыткой систематизировать сведения по данному вопросу. Безусловно, в значительной мере данная монография представляет собой обзор современной литературы, которую мы смогли отыскать в научных обзорах, специализированных журналах и в сети Internet. Вместе с тем, как неврологи, особое внимание мы уделили неврологическим проявлениям дисплазии соединительной ткани. Многолетний опыт работы в этом направлении позволил нам рубрифицировать поражения нервной системы при соединительнотканной дисплазии следующим образом:

1. Синдром вегетативной дистонии:
 - 1.1. вазомоторная цефалгия.
 - 1.2. мигренеподобные приступы («шейная мигрень»).
 - 1.3. вестибулопатия.
 - 1.4. липотимические состояния.
 - 1.5. синкопальные приступы.
 - 1.6. «панические атаки».
 - 1.7. периферическая ангиодистония.
2. Вертеброгенный синдром как проявление гипермобильности позвоночно-двигательных сегментов.
3. Нарушения мозгового кровообращения:
 - 3.1. Транзиторные ишемические атаки.
 - 3.2. Инфаркт головного мозга.
4. Эпилептический синдром.

Учитывая, что у детей с дисплазией соединительной ткани возможно развитие аномалий магистральных сосудов головного мозга, всем пациентам при наличии неврологических жалоб необходимо изучение церебральной гемодинамики методом цветного дуплексного сканирования (ЦДС) экстра- и интракраниальных сосудов. Гемодинамически значимая аномалия артерии проявляется локальными и региональными нарушениями гемодинамики. Локальные нарушения гемодинамики проявляются дезорганизацией потока крови (турбуленция и элайзинг-эффекта) и внутрисосудистым градиентом скорости кровотока по оси извитой артерии с увеличением пиковой скорости кровотока в месте наибольшего изгиба и снижением этих показателей в дистальном сегменте извитости.

Региональные нарушения гемодинамики состоят в снижении линейной скорости кровотока в ипсилатеральной внутримозговой артерии в сравнении с интактной артерией. Снижается и конечная диастолическая скорость кровотока

Для определения структурных изменений головного мозга и оценки состояния экстра- и интракраниальных сосудов целесообразно выполнение магнитно-резонансную томографию головного мозга с использованием программ, предназначенных для визуализации сосудистых структур.

Необходимо учитывать, что метод МРА не позволяет возможно оценить гемодинамические характеристики кровотока в пораженном сосуде

Таким образом, спектр патологии при соединительнотканной дисплазии чрезвычайно широк и затрагивает многие органы и системы. Поэтому в идеале лечение должно осуществляться группой врачей разных специальностей с координацией действий врачом общей практики (семейным врачом).

В связи с этим, необходимо привлечение внимания специалистов всех специальностей к вопросам ранней диагностики ДСТ, своевременной адекватной терапии с коррекцией нарушенного метаболизма; особое внимание нужно уделить исследованию корреляции ДСТ с изменениями в

диспластикозависимых органах. Важно создание образовательных программ по диагностике и лечению ДСТ для врачей всех специальностей.

Данные методические рекомендации предназначены для детских и общих неврологов, педиатров, терапевтов, семейных врачей, врачей функциональной диагностики (как в общей практике, так и при обучении на цикле тематического усовершенствования и предаттестационных циклах). Мы считаем так же, что они будут полезны и главным специалистам городских и областных отделов здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения // Медицина Северо-Запада. -2011. –Т.2 (№3). –с. 43-52.
2. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение (Комитет экспертов Российского

- кардиологического общества. Российские рекомендации. 2012) // -М. - 2012. -32 с.
3. Рекомендации ВНОК по лечению наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани (2008) // Научные ведомости. -2009. -№ 4(59). –с.72-96.
 4. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Трофимова Т.Н. Цереброваскулярная патология у детей // -М., -2006. -278 с.
 5. Солодухин К.А. Клинико-патогенетические варианты течения ишемической болезни сердца у лиц с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: методология диагностики и особенности лечебной тактики // Автореф. дис. д-ра мед. наук. –С-Пб. - 2006. -240 с.
 6. Беленький А. Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром : распространённость и клинико-инструментальная характеристика : автореф. дис... д-ра мед. наук / А. Г. Беленький. – М.: ГУ «Институт ревматологии РАМН», 2004. – 51 с.
 7. Верещагина Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей / Г. Н. Верещагина. – Новосибирск: НГМУ, 2008. – 37 с.
 8. 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 / И. А. Викторова. – Омск: ОмГМА, 2004. – 41 с.
 9. Торшин И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Рус. мед. журн.: избранные лекции для семейных врачей РМЖ. –2008. – Т. 16, № 4. – С. 8.
 10. Волосовец О.П., Кривопустов С.П., Марценюк Ю.О. Пропалс мітрального клапана у дітей: сучасний погляд на проблему. // Серце і судини. -2003. -№3. -С.89-96.
 11. Barlow J.R. Mitral valve billowing and prolapse – an overview // Aust.N.Z.J. Med. - 1992; 22: Suppl.5: 541-549.
 12. Дорофеева Г.Д., Чурилина А.В., Дорофеев А.Э. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология // Донецк. – 1998. – 144 с.
 13. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей // -Донецк. -2009. -372С.
 14. Кульнязова Г.М., Туякбаев А.М., Жанибекова Ж.К. Диспластические аномалии развития сердца у детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Медицинский журнал Западного Казахстана. -2013., -№1-2(38). -С.22-24.

15. Ормантаев К.С., Хабанжанов Б.Х., Машкеев А.К. Педиатрия // Известия НАН РК. Серия биологическая. 2011. №3. С.70-81.
16. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts R., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition // Garland Science. -2002. ISBN 0815340729.
17. Ключников С.О., Ключникова М.А. Синдром соединительнотканной дисплазии // Авторские лекции по педиатрии. –М. -2007. -20 с.
18. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация // СПб: Невский диалект. – 2000. – 271 с.
19. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А., Глотов А.В. Врожденные дисплазии соединительной ткани: Тезисы симпозиума // Омск. -1995. -54 с.
20. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. -2008. -№2. –С.17-19.
21. Aubard Y., Lagarde M., Villate D., Granjean M.H. Marfan's syndrome and pregnancy. A case report and review of the literature // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. -1995; 24 (4): 426-433.
22. Babatasi G., Massetti M., Bhoyroo S., Khayat A. Pregnancy with aortic dissection in Ehler-Danlos syndrome. Staged replacement of the total aorta (10-year follow-up) // Eur. J. Cardiothorac. Surg. -1997; 12 (4): 671-674.
23. Нестеренко З.В. Синдром гипермобильности суставов как один из феноменов дисплазии соединительной ткани // Украинський медичний альманах. -2012. –Т.15. -№2. –с. 111-115.
24. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association and Systemic Abnormalities of Connective Tissue // JAMA. - 1989; 262: 523-8.
25. Неонатология. Национальное руководство // -М. –ГЕОТАР-Медиа. -2009. -749 с.
26. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. // С-Пб.: Политекс. -2000. -115С.
27. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Титченко Л.И., Гришин В.Л., Яковлева Н.И. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин // Клиническая медицина. – 2003. - № 8. – С. 42-48.
28. Кадурина Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казан. мед. журн. -2007. -Т. 88, № 5 (приложение). -с. 2-5.
29. Биохимия: учебник для вузов // под ред. Е.С. Северина - 5-е изд. -2009. - 768 с.
30. Аникин В.В., Курочкин А.А. Особенности нейроциркуляторной дистонии в подростковом возрасте // Рос. кардиологический журнал. -1999. - №2.
31. Покалев Г.М. Нейроциркуляторная дистония // Н.Новгород. -1994. -300 с.
32. Гордон И.Б., Рассохин В.М., Никитина Т.Н. и др. Конституциональные (генетически обусловленные) вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при "идиопатическом" пролапсе митрального клапана // Клиническая медицина. – 1984. - №1. - С. 63-67.

- 33.Вершин А.Л., Талибов О.Б., Лукашов М.И. с соавт. Алгоритм диагностики и лечения синкопальных состояний на догоспитальном этапе // Медицина неотложных состояний. -2005. -№1. –с. 85-90.
- 34.Sartorius N., Ustun T.B., Lecrubier Y., Wittchen H.U. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care // Br. J. Psychiatry. -1996, 168, pp. 38-43.
- 35.Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». –Москва. -2008. <http://angiology.com.ua/article/202.html>
- 36.Муравьева В.Н., Карпова Е.Н. Современные представления о факторах риска и профилактики ОНМК (обзор литературы) // Международный журнал экспериментального образования. -2014. -№ 3 -с. 59-64.
- 37.Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Роль патологической извитости сосудов мозга в развитии преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения у детей и подростков с врожденной слабостью соединительной ткани. // Укр. вісник психоневрології. -2002. - Т.10, вип. 1(30). -С. 157-159.
- 38.Чучин М.Ю. Ишемический инсульт в детском возрасте // Инсульт. – 2004. - № 11. - С. 27-36.
- 39.Евтушенко С.К. Инсульты у детей // Донецк. – 2000. – 25 с.
- 40.Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B. et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993 // J Clin Epidemiol. - 1995; 48: 1343-1348.
- 41.Kittner S.J., Adams R.J. Stroke in children and young adults // Curr Opin Neurol. - 1996; 9: 53-56.
- 42.Lynch J.K. Deborah G.H., de Veber G. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke // Pediatrics. - 2002; 109: 116-123.
- 43.Чучин М.Ю, Ушакова Л.В., Комарова И.Б. Диссекция сосудов шеи и головы как причина ишемического инсульта в детском возрасте // Педиатрия. -2009. –Т.88. -№5. –с. 22-27.
- 44.Калашникова Л.А. Диссекция (расслоение) церебральных артерий и ишемический инсульт // Атмосфера. Нервные болезни. -2011. -№2. -с. 2-5.
- 45.Евтушенко С.К., Яворская О.Л., Омельяненко А.А., Лисовский Е.В. Взаимосвязь аномалий анатомического строения прецеребральных сосудов, биоэлектрической активности мозга и течения эпилепсий у детей // Международный неврологический журнал. -2008. -№5(21). <http://www.mif-ua.com/archive/article/7402>

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

**Классификация болезней соединительной ткани в зависимости от
этапа нарушения синтеза коллагена**

Этап образования	Значение этапа	Патохимические	Заболевание
-------------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------

коллагена		нарушения синтеза	
Синтез молекулы коллагена: транскрипция и трансляция	Образование первичных структур	Дефект структурных генов, ответственных за синтез коллагена. Наследственное изменение первичной структуры	Синдром Элерса-Данлоса; несовершенный остеогенез
Посттрансляционные модификации: гидроксилирование пролина гидроксилирование лизина присоединение глюкозы и галактозы к гидроксилизу превращение проколлагена в коллаген окислительное дезаминирование лизина и оксилизина ускоренный распад коллагена	Образование тройной спирали Гликозилирование и образование поперечных связей Образование коллагеновых фибрилл Образование поперечных цепей	Недостаток аскорбиновой кислоты – кофактора пролингидроксилазы Снижение активности лизингидроксилазы Повышение активности гликозилтрансфераз Снижение активности проколлагенпептидазы Снижение активности лизиноксидазы Повышение активности коллагенолитических ферментов	Цинга Синдром Элерса-Данло Сахарный диабет Дерматоспаракис овец и крупного рогатого скота Синдром Марфана; латиризм Ревматоидный артрит (деструкция хрящевой ткани суставов); ДСТ

Приложение 2.

Критерии диагноза синдрома гипермобильности суставов (Брайтонские критерии, 1998)

Большие критерии:

- 1) Счет по шкале Бейтона 4 или более (на момент осмотра или в прошлом).

2) Артралгия более 3 мес. в 4-х суставах и более.

Малые критерии:

- 1) счет по шкале Бейтона 1–3 (для людей старше 40 лет);
- 2) артралгия менее 3 мес в 1–3 суставах или люмбалгия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез;
- 3) вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные вывихи в одном суставе;
- 4) периартикулярные поражения более 2 локализаций (энтезопатия, теносиновит, бурсит);
- 5) марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост $>1,03$, соотношение верхний/нижний сегмент тела $<0,83$, арахнодактилия);
- 6) аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофичные рубцы;
- 7) глазные признаки: нависающие веки или миопия, или антимонголоидная складка;
- 8) варикозные вены, грыжи или опущение матки/прямой кишки.

Примечание. Сочетание больших и малых критериев под номером 1 и 2, взаимоисключается.

Диагноз СГМС считается правомочным при наличии у пациента 2-х больших критериев или 1-го большого и 2-х малых, или 4-х малых критериев. У пациента необходимо исключить синдром Марфана (по отсутствию подвывихов хрусталиков и дилатации восходящего отдела аорты); несовершенный остеогенез (по отсутствию множественных переломов костей и «голубых» склер); синдром Элерса-Данло (по отсутствию выраженных кожных и сосудистых симптомов).

Приложение 3.

Классификация коллагенопатий по Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2005).

1. Наследственные коллагенопатии, обусловленные мутациями в коллагеновых генах на этапах синтеза разных типов коллагена:

коллагена I типа (несовершенный остеогенез, тип I, OMIM:166200; тип II, OMIM:166210, тип III, OMIM:259420, тип IV, OMIM:166210; синдром Элерса-Данло YII-A и YII-B типы, OMIM:130060; кардио-васкулярный тип, OMIM:225320; остеопороз постменопаузальный, OMIM:166710; синдром Марфана, OMIM:154700);

коллагена II типа (спондилоэпифизарная дисплазия, OMIM:183900, спондилоэпифизарная дисплазия, Струдвика, OMIM:184250; танатоформная дисплазия, OMIM:151210; ахондрогенез тип II, гипохондрогенез, OMIM:200610; остеоартроз, OMIM:604864; синдром Стиклера, тип I, OMIM: 108300; дисплазия Книста, OMIM:156550, синдром Вагнера, OMIM:143200);

коллагена III типа (синдром Элерса-Данло IV типа, OMIM:130050, III типа, OMIM:130020; аневризма аорты абдоминальная, OMIM: 100070; фибромышечная дисплазия, OMIM:135580; акрогерия, OMIM:201200);

коллагена IV типа (синдром Альпорта, OMIM:203780, OMIM:301050, OMIM:300194, OMIM:104200, OMIM:120070, OMIM:120131; гематурия доброкачественная семейная, OMIM:141210; лейомиоматоз пищевода, клапанов с нефропатией, OMIM:308940);

коллагена V типа (синдром Элерса-Данло тип I, OMIM: 130000; тип II, OMIM:130010);

коллагена VI типа (миопатия Бетлема, OMIM:158810; миодистрофия Ульриха, OMIM: 254090);

коллагена VII типа (буллёзный эпидермолиз дистрофический, OMIM:226600, типа Пассини, OMIM:131750, типа Барт, OMIM:131850; преходящий буллёзный эпидермолиз новорожденных, OMIM:131705; врождённая дистрофия ногтей, OMIM:607523);

коллагена VIII типа (дистрофия рогамицы, эндотелиальная (OMIM:136800), полиморфная, OMIM:609140);

коллагена IX типа (эпифизарная дисплазия множественная, OMIM:600204, OMIM:600963; болезнь межпозвоночных дисков, OMIM:603932);

коллагена X типа (метафизарная хондродисплазия Шмида, OMIM:156500);

коллагена XI типа (синдром Стиклера, тип 1, OMIM:184840), тип 2, OMIM:604841, тип 3, OMIM:184840; Синдром Маршалла, OMIM:154780; отоспондилометафизарная дисплазия, OMIM:215150; синдром Вейссельбахера-Цвеймюллера, OMIM:277610; тугоухость нейросенсорная OMIM:601868);

коллагена XVII типа (буллёзный эпидермолиз, генерализованный, OMIM:226650);

коллагена XVIII типа (синдром Кноблоха, OMIM:267750);

2. *Наследственные коллагенопатии (ферментопатии), обусловленные мутациями в генах, принимающих участие на этапах внутри- и внеклеточного созревания коллагена:*

дефицит лизилгидроксилазы I типа – PLOD1 при синдроме Элерса-Данло VI типа, OMIM:225400;

дефицит лизилгидроксилазы II типа при синдроме Брука, тип 2, OMIM:609220; проколлагеновой-N-протеиназы – ADAMTS2 при синдроме Элерса-Данло VII-C типа, OMIM:225410;

дефицит лизилоксидазы при синдроме Элерса-Данло IX типа, OMIM:304150.

3. *Наследственные коллагенопатии (ферментопатии), обусловленные мутациями в генах, ответственных за синтез ферментов, принимающих участие в процессе распада коллагена (циррозы лёгких, печени и почек).*

Приложение 4.

Клиническая классификация дисплазии соединительной ткани

(по И.В. Минькову, 1999)

Тип	Патология внутренних органов и опорно-двигательной системы	Характер
-----	--	----------

синдрома	Кардиальная	Органы брюшной полости	Почки	Другие органы и системы	Костная система	течения
Синдром Элерса-Данлоса (тип) Синдром Марфана Синдром Холт-Орама Синдром Леопард	ВПС (тип и степень нарушения кровообращения)	Желчный пузырь а) дискинезия (тип) б) холецистит или ангиохолецистит в) холелитиаз (ЖКБ) г) врожденные аномалии	Дисметаболические нарушения а) оксалурия б) дисметаболическая нефропатия в) МКБ г) осложнения	Дисметаболическая артропатия Патология глаз Кожные изменения Сосудистая патология Другие виды	Нарушения осанки (вид) Деформация грудной клетки (вид) Плоскостопие (степень)	Стабильное Прогрессирующее а) быстро б) медленно Регрессирующее
Другие синдромы	Пролабирование клапанов (с указанием поражения створок митрального клапана) Нарушение ритма и проводимости (вид и степень) Другие виды	Диспанкреатизм	Врожденные аномалии			

Приложение 5.

Оценка гипермобильности суставов по шкале Картера-Вилкинсона-Бейтона

Клинический прием	Положительная оценка		Отрицательная оценка	
	справа	слева	справа	слева
Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава V пальца в обе стороны	1	1	0	0
Пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе	1	1	0	0
Переразгибание локтевого сустава свыше 10 градусов	1	1	0	0
Переразгибание коленного сустава свыше 10 градусов	1	1	0	0
Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола	1		0	
Всего	9		0	