

© Всероссийское научное общество терапевтов, 2015  
© Педиатрическая группа «Дисплазия соединительной ткани», 2015  
УДК 616-018.2-053.2/.5:575.1-07  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>  
ISSN – 2073-8137

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И МНОГОФАКТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

### АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

### ПРОЕКТ РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

### РАЗРАБОТАН КОМИТЕТОМ ЭКСПЕРТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

### «ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ»

### ПРИ РОССИЙСКОМ НАУЧНОМ ОБЩЕСТВЕ ТЕРАПЕВТОВ

## HEREDITARY AND MULTIVARIATE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS IN CHILDREN

### ALGORITHM OF DIAGNOSIS. MANAGEMENT TACTICS

### DRAFT RUSSIAN RECOMMENDATIONS

### DEVELOPED BY THE EXPERT COMMITTEE OF PEDIATRIC GROUP

### «CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA» AT THE RUSSIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF PHYSICIANS

В проекте Российских рекомендаций представлены современные положения, касающиеся вопросов терминологии и причин развития наследственных нарушений соединительной ткани, общие и педиатрические аспекты, включающие пошаговые алгоритмы диагностики дисплазии соединительной ткани и диспластических фенотипов, тактику ведения и лечения, диспансеризацию детей и подростков с наследственными нарушениями соединительной ткани.

*Ключевые слова:* соединительная ткань, наследственные нарушения, дети

The draft Russian recommendations presents modern provisions relating to the issues of terminology and the causes of inherited connective tissue disorders, general and pediatric aspects of diagnosis, including step by step diagnostic algorithms of connective tissue dysplasia and dysplastic phenotypes, management tactics and treatment, clinical examination of children and adolescents with hereditary disorders of connective tissue.

*Key words:* connective tissue, inherited disorders, children

### РАБОЧАЯ ГРУППА ПО ПОДГОТОВКЕ ТЕКСТА РЕКОМЕНДАЦИЙ

**Председатели:** Кадурина Т.И., *д.м.н., проф.* (Санкт-Петербург)  
Гнусаев С.Ф., *д.м.н., проф.* (Тверь)

#### **Члены рабочей группы по подготовке текста Рекомендаций:**

Аббакумова Л.Н. *к.м.н. доцент* (Санкт-Петербург), Алимова И.Л. *д.м.н., проф.* (Смоленск), Антонова Н.С. *к.м.н.* (Санкт-Петербург), Апенченко Ю.С. *к.м.н.* (Тверь), Арсентьев В.Г. *д.м.н., проф.* (Санкт-Петербург), Дауко А.Н. *к.м.н.* (Омск), Иванова И.И. *к.м.н., доцент* (Тверь), Иванова И.Л. *к.м.н., доцент* (Ижевск), Копцева А.В. *к.м.н., доцент* (Тверь), Краснова Е.Е. *д.м.н., проф.* (Иваново), Кудинова Е.Г. *к.м.н., доцент* (Барнаул), Кузнецова Л.В. *к.м.н., доцент* (Петрозаводск), Лисицина С.В. (Москва), Мамбетова А.М. *д.м.н.* (Нальчик), Мурга В.В. *к.м.н., доцент* (Тверь), Николаева Е.А. *д.м.н.* (Москва), Плотникова О.В. *к.м.н., доцент* (Омск), Сертакова А.В. *к.м.н., доцент* (Саратов), Смирнова Н.Н. *д.м.н., проф.* (Санкт-Петербург), Статовская Е.Е. *к.м.н., доцент* (Санкт-Петербург), Суменко В.В. *д.м.н., доцент* (Оренбург), Узунова А.Н. *д.м.н., проф.* (Челябинск), Фадеева О.Ю. *к.м.н., доцент* (Иваново)

### СОСТАВ КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ПО ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПО РАЗРАБОТКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Басаргина Е.Н. *проф.* (Москва), Викторова И.А. *проф.* (Омск), Галактионова М.Ю. *проф.* (Красноярск), Горбунова В.Н. *проф.* (Санкт-Петербург), Дендоуми Н.Ю. *проф.* (Омск), Дерюгина Л.А. *проф.* (Саратов), Желенина Л.А. *проф.* (Санкт-Петербург), Земцовский Э.В. *проф.* (Санкт-Петербург), Калмыкова А.С. *проф.* (Ставрополь), Карташев В.Н. *проф.* (Тверь), Кильдиярова Р.Р. *проф.* (Ижевск), Кривцова Л.А. *проф.* (Омск), Котлукова Н.П. *проф.* (Москва), Куликов А.М. *проф.* (Санкт-Петербург), Лебедькова С.Е. *проф.* (Оренбург), Мартынов А.И. *академик РАН, проф.* (Москва), Мельникова И.Ю. *проф.* (Санкт-Петербург), Нестеренко З.В. *проф.* (Украина, Луганск), Нечаева Г.И. *проф.* (Омск), Почивалов А.В. *проф.* (Воронеж), Пшеничная К.И. *проф.* (Санкт-Петербург), Сависько А.А. *проф.* (Ростов-на Дону), Семенов М.Г. *проф.* (Санкт-Петербург), Семьякина А.Н. *проф.* (Москва), Сливак Е.М. *проф.* (Ярославль), Суворова А.В. *проф.* (Барнаул), Трисветова Е.Л. *проф.* (Беларусь, Минск), Уварова Е.В. *проф.* (Москва), Фролова Т.В. *проф.* (Украина, Харьков), Челпаченко О.Е. *проф.* (Оренбург), Чемоданов В.В. *проф., засл. деят. науки РФ* (Иваново), Чухловина М.Л. *проф.* (Санкт-Петербург), Шабалов Н.П. *проф., засл. деят. науки РФ* (Санкт-Петербург), Ягода А.В. *проф., засл. деят. науки РФ* (Ставрополь)

## Содержание

<b>Введение</b> .....	7
<b>1. Основная терминология и причины развития наследственных и многофакторных заболеваний соединительной ткани</b> .....	7
<b>2. Общие принципы диагностики наследственных нарушений соединительной ткани</b> .....	9
2.1. Основные внешние признаки ННСТ .....	10
2.1.1. Костно-скелетные признаки .....	10
2.1.2. Эктодермальные проявления .....	11
2.1.3. Мышечные изменения .....	11
2.2. Основные висцеральные признаки ННСТ .....	11
2.3. Малые аномалии развития .....	12
<b>3. Педиатрические аспекты диагностики наследственных нарушений соединительной ткани, имеющих согласованные критерии</b> .....	12
3.1. Синдром Марфана .....	13
3.2. Синдром Элерса – Данло .....	14
3.3. Несовершенный остеогенез .....	16
3.4. Синдром гипермобильности суставов .....	17
3.5. MASS-синдром .....	18
3.6. Семейный синдром марфаноидной внешности .....	19
3.7. Пролапс митрального клапана .....	19
<b>4. «Пошаговые» алгоритмы диагностики дисплазии соединительной ткани и диспластических фенотипов</b> .....	19
4.1. Диагностика ДСТ у детей .....	19
4.2. Диагностика диспластических фенотипов у детей .....	20
4.3. Важные для педиатра недиагностические заключения и алгоритмы их диагностики .....	21
<b>5. Тактика ведения и лечения детей с заболеваниями соединительной ткани</b> .....	21
5.1. Общие подходы .....	21
5.1.1. Симптоматическая немедикаментозная терапия .....	22
5.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия .....	23
5.1.3. Патогенетическая терапия .....	23
5.1.4. Примерные схемы медикаментозной терапии .....	24
5.2. Особенности терапии наследственных нарушений соединительной ткани .....	24
5.2.1. Синдром Марфана .....	24
5.2.2. Синдром Элерса – Данло .....	24
5.2.3. Несовершенный остеогенез .....	25
5.2.4. Синдром гипермобильности суставов .....	25
5.2.5. Пролапс митрального клапана .....	25
<b>6. Диспансеризация детей и подростков с наследственными нарушениями соединительной ткани</b> .....	25
<b>7. Заключение</b> .....	27
<b>Приложения</b> .....	27
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	32
<b>Литература</b> .....	33

## ВВЕДЕНИЕ

Моногенные формы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ) полигенно-многофакторной природы, видимо, достаточно часто распространены в популяции. Однако, несмотря на высокий уровень современных молекулярных технологий, уточнение нозологической формы ННСТ на сегодня, по-прежнему, остается отдаленной перспективой. Эти трудности обусловлены большим разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом их фенотипических проявлений, значительными размерами генов, кодирующих многочисленные белки соединительной ткани (СТ), редкостью мажорных мутаций и малой пригодностью классических молекулярно-генетических методов исследования для верификации диагноза. Уточнение частоты встречаемости ДСТ затруднено отсутствием единой терминологии, унифицированных критериев диагностики и отбора однотипных групп пациентов, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления генетической предрасположенности к данной гетерогенной патологии. В последнее десятилетие интерес к проблеме ДСТ резко возрос, а центр научно-практических интересов ощутимо сместился с Запада в Россию. Внимание отечественных исследователей направлено на изучение проблемы модифицирующего влияния данной патологии на характер течения практически всех заболеваний [3, 19, 23, 25, 31, 32, 41]. Это обосновывает целесообразность внесения дополнений к стандартам обследования и ведения этих больных

с обязательным включением в комплексную терапию основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корригирующих нарушения, вызванные сопутствующей патологией.

Знание основных принципов диагностики и лечения ННСТ и ДСТ необходимо врачам всех специальностей уже сегодня. Настоящие рекомендации основаны на современном международном опыте, а также принципе преемственности в трактовке данной патологии отечественными кардиологами и терапевтами. Наша цель – помочь врачу разобраться в вопросах терминологии, классификации, особенностях диагностики у детей ряда моногенных заболеваний СТ, имеющих согласованные международные критерии выявления, а также унифицировать подходы к диагностике ДСТ и наиболее значимых фенотипов. Это позволит сравнить полученные разными исследователями результаты, а представленные алгоритмы клинической диагностики в сочетании с современными методами молекулярно-генетических исследований могут дать практически важные результаты в отношении идентификации причинных генов. Первая часть рекомендаций посвящена педиатрическим аспектам диагностики ННСТ, имеющих согласованные международные критерии диагностики, и соединительнотканых дисплазий. Подробно освещены общие принципы ведения и тактика лечения пациентов с различными заболеваниями СТ. Во второй части рекомендаций будут изложены особенности течения и тактики ведения различных заболеваний на фоне сопутствующей соединительнотканной патологии.

## 1. ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Терминология.** Термин ДСТ введен Р. Beighton в 1988 году [45]. В Российской Федерации он был признан в 1990 году на конференции по ДСТ в г. Омске [37]. В последние годы координирующим научным звеном в вопросах систематизации данных о ННСТ стала научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова во главе с профессором Э. В. Земцовским. По его инициативе в 2007 году были созданы Комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» были утверждены и изданы в 2009 году [27], а уже в 2012 году была выпущена их новая редакция [28]. Важным условием координационных исследований является согласование терминологии. Следует употреблять следующие единые термины и дефиниции.

**Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)** – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза СТ.

**Дисплазия соединительной ткани (ДСТ)** – гетерогенная группа заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрываются значительное количество генетически неоднородных моногенных ННСТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающих

со стертой клинической картиной, либо еще не диагностированные формы.

**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 развития нарушений функции.

**Врожденные пороки развития** – врожденные отклонения органа от нормального анатомического строения, приводящие к клинически значимым нарушениям его функции.

**ННСТ** (синонимы: наследственные заболевания соединительной ткани, НЗСТ; ранее в России – дифференцированные ДСТ, синдромальные ДСТ) характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях – верифицированным молекулярным диагнозом. ННСТ с локализованным дефектом имеют шифр в OMIM – электронном каталоге наследственных заболеваний (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) [72]. В МКБ-10 к классу XVII (врожденные аномалии и пороки) отнесены только 5 нозологических форм ННСТ: синдром Элерса – Данло (Q79.6), синдром Марфана (Q87.4), несовершенный остеогенез (Q78.0), синдром гипермобильности суставов (M35.7) и пролапс митрального клапана (I 34.1).

В настоящее время описано свыше 250 ННСТ, обусловленных мутациями в генах коллагенов и белков внеклеточного матрикса. Более 70 нозологических

форм обусловлены мутациями в 30 генах коллагенов и ферментов их биосинтеза [17]. Верификация диагноза ННСТ, несмотря на высокий уровень молекулярных технологий, пока затруднена. Это обусловлено большим разнообразием мутаций и выраженным клиническим полиморфизмом. Например, разные мутации в одном и том же гене могут приводить к совершенно разным по клинике заболеваниям, что связано с многофункциональностью соответствующего белка.

В то же время возможно развитие клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов. Данное обстоятельство объясняется тем, что продукты разных генов могут взаимодействовать между собой, формируя сложные белковые комплексы или участвуя в единой метаболической цепи. Проблема молекулярной диагностики ННСТ усугубляется большими размерами многих генов (более 500 тыс. пар нуклеотидов), кодирующих многочисленные белки СТ, и редкостью мажорных (доминирующих по частоте) мутаций. Классические молекулярно-генетические методы, применяемые для поиска новых мутаций (различные варианты ПЦР-анализа), мало пригодны для диагностики ННСТ. Вместе с тем появившиеся в последние годы высокоскоростные методы секвенирования (определения нуклеотидной последовательности) ДНК нового поколения (New Generation Sequence) позволяют надеяться, что проблема поиска генов, ответственных за возникновение ННСТ, и идентификации в них мутаций в ближайшее время будет полностью решена. Особенно привлекателен метод прямого секвенирования экзонов, т. е. кодирующих фрагментов генов. При этом секвенируется не весь геном (3,2 млрд нуклеотидов), а только его смысловая (белок-кодирующая) часть всех генов (около 8 млн пар нуклеотидов), что позволяет всего за несколько часов выявить в них все мутации. Серьезным преимуществом данной методики в отличие от полногеномного секвенирования является возможность точной идентификации любых типов мутаций у каждого больного. Последнее обстоятельство с учетом выраженного клинического полиморфизма ННСТ представляется особенно важным [4–6]. Методика экзонного секвенирования в настоящее время доступна и в нашей стране, однако далека от разрешения проблемы, как сделать эту технологию массовой, то есть доступной для практики.

ДСТ (ранее в России: недифференцированная ДСТ, синдром ДСТ, мезенхимальная недостаточность и др.) характеризуется многообразием клинических проявлений – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии нередко с прогрессирующим течением, не укладывающейся ни в одно из известных моногенных заболеваний СТ. Данная патология может быть отнесена к XIII классу (болезни костно-мышечной системы) МКБ-10. ДСТ, видимо, достаточно часто встречается в практике врача-педиатра, достигая, по данным ряда авторов, от 9,8 до 35,7 % [7, 22, 33, 35]. Подобный разброс свидетельствует о том, что их истинная популяционная частота просто неизвестна. ДСТ остаются недостаточно изученной проблемой, что обусловлено их клинической гетерогенностью, отсутствием унифицированной терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени тяжести. В последнее десятилетие интерес к данной проблеме чрезвычайно возрос, что во многом обусловлено модифицирующим и, как правило, негативным влиянием данной патологии на течение, прогноз и лечение самых различных заболеваний. Это диктует целесообразность внесения дополнений к стан-

дартам обследования и терапии подобных больных и обязательного включения в комплексное лечение основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корригирующих нарушения, вызванные сопутствующей соединительно-тканной патологией.

ДСТ – это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленных вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса СТ. В основе формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов.

Учитывая полиорганность и полисистемность поражения при ДСТ, можно предположить, что число генов-кандидатов при данной патологии превысит несколько сотен. Одни и те же гены и полиморфизмы ДСТ могут быть ассоциированы с разными многофакторными заболеваниями. Для соединительнотканых нарушений – это прежде всего болезни наиболее коллагенизированных «органов-мишеней»: желудочно-кишечного тракта, нервной, мочевыделительной, бронхолегочной, эндокринной систем и разнообразная аутоиммунная патология. В настоящее время имеется небольшое число исследований, посвященных изучению генетической предрасположенности к ДСТ [4, 23, 25, 58]. Перспективным направлением изучения генетических факторов риска развития ДСТ может стать широкое внедрение метода полногеномного сканирования ассоциаций (GWAS) в клиническую практику. Это позволит идентифицировать различные генетические полиморфизмы, лежащие в основе формирования патологии, установить причины клинической вариабельности ее течения, а также решить вопросы индивидуального подбора терапии, выявить лиц, предрасположенных к формированию ДСТ либо возникновению ассоциированной с ними соматической патологии, и проводить превентивные мероприятия по профилактике развития этих заболеваний в группах риска.

Тяжесть течения данной патологии, развитие осложнений могут быть обусловлены влиянием факторов внешней среды, состоянием порога индивидуальной чувствительности или самого организма к воздействию факторов среды, изменяющих фенотип или экспрессию генов без нарушения последовательности нуклеотидов в ДНК.

Особый интерес может представлять исследование функции генов, продукты которых вовлечены в патогенез ДСТ, анализ межгенных взаимодействий, а также эпигенетических факторов (метилирование ДНК, модификации гистоновых белков, регуляторные микро-РНК), которые являются основными составляющими сложной системы координированной регуляции функции генома в норме и патологии [3].

Проблема ДСТ значима для врачей практически всех специальностей. Клинические проявления этих соединительнотканых нарушений настолько разнообразны, что врач нередко затрудняется интегрировать множество отдельных симптомов и не может увидеть за ними единую системную патологию. Нередко такие пациенты наблюдаются у специалистов разного профиля, каждый из которых назначает свое лечение, которое во многих случаях оказывается несвоевременным, а нередко и малоэффективным. Назревшая явная необходимость выработки междисциплинарного подхода к решению данной проблемы.

## 2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диагностика включает: сбор родословной с акцентом на выявление накопления в семье признаков соединительнотканной дисплазии, анализ жалоб больного, объективное обследование пациента и членов его семьи с привлечением необходимых специалистов разного профиля, проведение обоснованного клинико-инструментального, специального лабораторного и молекулярно-генетического обследования [1, 9, 11, 16, 18–20, 24, 29, 35, 38].

Клинико-генеалогический анамнез должен быть направлен на выявление ННСТ либо на накопление признаков соединительнотканной патологии в семье, а также уточнение типа наследования выявленной патологии, что позволит сократить путь диагностического поиска и сделать его более целенаправленным.

**Анализ жалоб.** Как правило, родители больного ребенка предъявляют обилие жалоб, которые можно свести к заинтересованности различных систем организма ребенка. Наиболее часто предъявляются жалобы, характерные для вертеброгенной, костно-суставной, нервной и реже – сердечно-сосудистой патологии. Подозрение на вертеброгенную патологию требует консультации ортопеда, ортопеда-вертебролога. Боли в спине или шее могут быть обусловлены плоскостопием, что определяет необходимость проведения плантограммы и рентгенографии различных отделов позвоночника. УЗИ шейного отдела позвоночника не выявляет морфологических изменений в позвонках: подвывихов, гипоплазии  $C_1C_2$ , признаков остеохондроза, но позволяет определять наличие их нестабильности без проведения дополнительного снимка. У детей с соединительнотканной патологией часто выявляются особенности строения шейного отдела позвоночника и кровотока магистральных сосудов головы, артериальные и венозные гемодинамические нарушения в экстракраниальных отделах магистральных сосудов головы: асимметрия и/или снижение скорости кровотока по позвоночным артериям, асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам, что является основанием для проведения ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов в экстра- и интракраниальных режимах. Для уточнения диагноза может потребоваться МРТ различных отделов позвоночника, а при выраженных изменениях со стороны сосудов шеи или головы, выявляемых при УЗДГ, – МРТ в режиме ангиографии.

Подростки или родители больных детей с повышенной гибкостью суставов нередко предъявляют жалобы на артралгии, что в ряде случаев позволяет заподозрить синдром гипермобильности суставов (СГМС). Однако следует помнить, что диагностировать данную патологию можно только после исключения ревматологического заболевания. Для этого потребуются: клинический и биохимический анализы крови (СРБ, АСЛ-О, протеинограмма, трансаминазы, креатинин), исследование крови на ревматоидный и антинуклеарный факторы, антитела к хлоридам, боррелиям, бактериям кишечной группы (иерсинии, сальмонеллы и др.). Необходимы: анализ мочи, копрологическое исследование, исключение глистной инвазии, лямблиоза, инфицированности туберкулезом. Все эти пациенты должны быть осмотрены окулистом с помощью щелевой лампы. При наличии хронических очагов инфекции показана консультация ЛОР-врача, стоматолога, нефролога, других специ-

алистов. Следует провести УЗИ суставов, а при рецидивирующих артралгиях – рентгенографию симметричных суставов в двух проекциях. При упорном болевом синдроме целесообразно сделать КТ или МРТ суставов. Отклонения от нормы результатов любого из исследований, например выявленный лейкоцитоз, повышение СОЭ или титра АНФ, требуют переосмысления первоначальной трактовки диагноза.

Следует помнить, что соединительнотканная патология детского возраста нередко сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника или во всем скелете, развитием остеопороза, что делает целесообразным включение в программу обследования остеоденситометрии.

Жалобы на быструю утомляемость, головные боли, синкопальные, аффективные состояния требуют консультации невролога, а при необходимости – психотерапевта. По показаниям назначаются УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов головного мозга, ЭЭГ, МРТ головного мозга в обычном или сосудистом режиме.

Всем пациентам с подозрением на ННСТ или ДСТ показана консультация кардиолога с обязательным проведением эхокардиографии (ЭхоКГ) с целью выявления анатомических отклонений в строении сердца. Для диагностики нарушений сердечного ритма, которые нередко являются факторами риска развития синдрома внезапной смерти, проводится ЭКГ в покое и с нагрузкой, суточное мониторирование сердечного ритма. Все дети должны быть осмотрены окулистом, гастроэнтерологом, стоматологом и ЛОР-врачом. В обязательном порядке им следует провести УЗИ органов брюшной полости для исключения висцероптоза и МАР внутренних органов, а по показаниям – исследование чревного ствола аорты. При наличии показаний дополнительно пациенты консультируются гематологом, эндокринологом, хирургом, нефрологом, психологом, психотерапевтом и генетиком. Принцип мультидисциплинарного подхода с поэтапным привлечением специалистов разного профиля изложен в Приложении 1, а план минимальных (1-й этап) и возможных (2-й этап) инструментальных методов обследования – в Приложении 2.

**Лабораторные исследования.** Наиболее часто определяют уровень гидроксипролина (ГОП) в биологических жидкостях (кровь, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость) по методу J. Bergman и R. Loxley (1969) в модификациях Е. И. Дайхина с соавт. (1983) и П. Н. Шараева (1990). Свободный ГОП – маркер деградации коллагена, пептидносвязанный ГОП отражает процессы как распада, так и синтеза коллагена. Широкое распространение в последние годы получили методы анализа процесса распада (дезоксипиридинолин, ДПИД, пирилинкс-Д суточной мочи,  $\beta$ -Cross Laps тест крови) и синтеза коллагена 1 типа (остеокальцин, общий аминотерминальный пропептид проколлагена I типа, общий PINP). Методы определения: ИФА, ВЭЖХ.

Важное диагностическое значение в ряде случаев имеет определение уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в суточной моче, позволяющее оценить состояние катаболизма межклеточного вещества СТ. Методы определения: по П. Н. Шараеву с соавт. (1987), тонкослойная хроматография.

Для оценки минерального обмена анализируют уровень общего и ионизированного кальция, содер-

жание фосфора, общего витамина D<sub>3</sub> и его метаболитов, паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови, а при необходимости – содержание кальция и фосфора в суточной моче. Определенное диагностическое значение имеет исследование состояния микро- и макроэлементного статуса крови или тканей (волосы) и карнитинового обмена [19].

План минимального (1-й этап) и возможного (2-й этап) лабораторного обследования изложен в Приложении 3. Для диагностики отдельных типов синдрома Элерса – Данло проводится определение дефицита активности лизинггидроксилазы, тенастина X [71] и фибронектина. Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев малодоступны практическому врачу, поэтому знание клинических и фенотипических признаков ННСТ является особенно важным.

### 2.1. Основные внешние признаки ННСТ

Основные внешние признаки соединительнотканых заболеваний условно разделены на три группы: костно-скелетный, эктодермальный и мышечные.

**2.1.1. Костно-скелетные признаки.** Соединительнотканная патология нередко сопровождается различными отклонениями в физическом развитии. Исследование основных антропометрических показателей проводится по общепринятым методикам. При определении площади поверхности тела пользуются специальными номограммами, в которых в качестве исходных параметров даны показатели длины и массы тела. Для больных с соединительнотканной патологией характерен астенический конституциональный тип, который проявляется увеличением продольных размеров тела.

Пропорциональность или гармоничность развития отдельных частей тела оценивают с помощью индекса Вервека (ИВ). Формула расчета:  $ИВ = \frac{ДТ}{2 \times (МТ + ОГК)}$ , где ДТ – длина тела; МТ – масса тела; ОГК – окружность грудной клетки. Индекс Вервека от 0,75 до 0,85 свидетельствует о преобладании поперечных размеров тела над продольными; от 0,86 до 1,25 – о гармоничном физическом развитии, а от 1,26 до 1,35 – об увеличении роста по сравнению с поперечными размерами тела.

Для оценки дефицита МТ вычисляют массо-ростовой показатель – индекс Варги (ИВ), который рассчитывают по формуле

$ИВ = \frac{МТ (г)}{рост (см) \times 2} - (возраст, годы / 100)$ .  
В норме у детей в возрасте от 7 до 17 лет ИВ значительно превышает 1,5.

Для оценки преобладания продольных размеров тела над поперечными размерами используют два индекса:

а) отношение окружности запястья к длине II пальца кисти. При этом окружность запястья определяется на уровне шиловидных отростков лучевой и локтевой костей. Длина II пальца кисти измеряется от суставной щели пястно-фалангового сустава до бугристости ногтевой фаланги;

б) отношение окружности шеи к длине кивательной мышцы. Окружность шеи измеряют на уровне щитовидного хряща, а длину кивательной мышцы – при повороте головы от стернального конца ключицы до сосцевидного отростка височной кости.

Одним из симптомов является долихостеномелия (удлинение конечностей), которая определяется измерением трубчатых костей и оценкой расчетных индексов:

- соотношение длины кисти к росту > 11 %, где длина кисти – это расстояние между шиловидным отростком и бугристостью ногтевой фаланги III пальца;

- соотношение длины стопы к росту > 15 %, при этом длину стопы оценивают по плантограмме как расстояние от пяточного бугра до конца ногтевой фаланги II пальца;

- соотношение размаха рук к росту (норма для взрослых > 1,05; для детей – > 1,03);

- отношение верхнего сегмента к нижнему сегменту (норма для белых взрослых < 0,85, для афроамериканцев < 0,78; у детей от 0 до 5 лет < 1,0; от 6 до 7 лет < 0,95; 8–9 лет < 0,9; старше 10 лет < 0,85). Нижний сегмент измеряют от лонного сочленения (лобковой кости) до основания стопы (пола), верхний сегмент составляет разность между длиной тела и величиной нижнего сегмента. Следует помнить, что ни одно из этих соотношений не обеспечивает точного измерения избыточного роста костей при наличии тяжелой формы сколиоза или кифоза.

Изменения конечностей могут проявляться такими признаками, как арахнодактилия (длинные, тонкие, «паучьи» пальцы), ГМС и плоскостопие. При выявлении арахнодактилии следует использовать:

- скрининг-тест большого пальца (симптом Штейнберга, Steinberg). Тест считают положительным, когда при сгибании второго-пятого пальцев над согнутым (приведенным) первым пальцем дистальная фаланга последнего выступает за пределы пятой пястной кости;

- увеличение длины среднего пальца кисти > 10 см у взрослых; > 9 см – у подростков при измерении по ладонной поверхности от кожной складки у основания проксимальной фаланги пальца до конца дистальной фаланги;

- тест запястья (симптом Уолкера – Мердока, Walker – Murdoch), являющийся положительным в случае, когда пациент легко охватывает свое запястье мизинцем и большим пальцем противоположной руки;

- метакарпальный индекс (рентгенологический признак, Sinclar), представляющий отношение длины к толщине кости. Нормальные значения метакарпального индекса варьируют от 5,5 до 8,0; умеренная арахнодактилия устанавливается при его величине от 8,1 до 8,5, выраженная – от 8,6 до 10,5.

Одним из значимых признаков соединительнотканной дисплазии является ГМС, под которой понимают увеличение объема движений в одном или нескольких суставах по сравнению с условной среднестатистической нормой. К скелетным аномалиям относят деформации стоп, различающиеся по виду: типа «качалки», «конской», «полой», «пяточной», эквиновальгусной, эквиноварусной, плоской и плосковальгусной.

Большое клиническое значение среди деформаций стопы имеет плоскостопие. Для оценки продольного плоскостопия используют подометрический индекс, который представляет собой отношение высоты стопы к длине стопы, выраженное в процентах. При этом высота стопы – это расстояние, измеренное от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см впереди от голеностопного сустава, а длина стопы определяется как расстояние от конца I пальца до задней округлости пятки в мм. Индекс нормальной свода стопы колеблется в пределах 31–29 %, величина индекса в пределах 29–25 % указывает на пониженный свод (плоскостопие), а значения ниже 25 % свидетельствуют о выраженном плоскостопии.

Костно-хрящевые дисплазии характеризуют: акромелия (укорочение дистального отдела конечностей); мезомелия (укорочение средних отделов – предплечье, голень); ризомелия (укорочение проксимальных отделов – плечо, бедро).

Деформации грудной клетки могут быть достаточно разнообразными, но наиболее часто представлены двумя вариантами: воронкообразной и килевидной.

Воронкообразная деформация грудной клетки проявляется углублением в нижней части грудины различной степени. Степень деформации оценивают по индексу, рассчитываемому по рентгенограмме. При I степени – глубина воронки не превышает 2 см, смещение сердца отсутствует; при II степени – глубина не более 4 см, смещение сердца варьирует в пределах 2–3 см; при III степени – глубина воронки превышает 4 см со смещением сердца более 3 см.

Килевидная грудная клетка диагностируется по увеличению переднезаднего отдела грудной клетки и резкому выступанию грудины вперед. Выделяют 3 типа этой деформации – манубриокостальный, корпорокостальный и костальный.

*Манубриокостальный тип* характеризуется выпячиванием вперед рукоятки грудины и II–III реберных хрящей с одновременным смещением тела грудины кзади. Угол между рукояткой и телом грудины резко очерчен и более острый, чем в норме. Профиль грудной клетки имеет углообразную форму. Наибольший изгиб ребер отмечается по парастернальным линиям.

*Корпорокостальный тип* килевидной грудной клетки встречается несколько чаще. Выделяют круглую и пирамидальную формы.

*Круглая форма* характеризуется тем, что грудина изогнута вперед больше в её средней или средней и нижней части.

При *пирамидальной форме* грудина направляется косо вниз и вперед по прямой линии от рукоятки к мечевидному отростку. Максимально выступающей точкой является место соединения средней и нижней части грудины с мечевидным отростком, с углом, открытым кзади, и чётко очерченной вершиной выпячивания, направленной вперед. Передне-задний размер грудной клетки значительно больше поперечного. Горизонтально расположенные ребра ограничивают дыхательные экскурсии. Указанные формы корпорокостальной грудной клетки могут сочетаться с западением нижних рёбер с обеих сторон в боковых отделах, которые иногда ошибочно трактуются как рахитические борозды Гаррисона.

*Костальный тип* характеризуется выступанием передней грудной стенки за счёт деформированных ребер, как правило, в сочетании с ротацией грудины вокруг продольной оси. При этом рёбра на одной стороне выступают вперед, а на другой – находятся на нормальном уровне или западают.

Патология позвоночника проявляется: сколиозом, кифозом грудного отдела, лордозом поясничного отдела, «плоской или прямой» спиной, spina bifida.

Сколиоз может быть диагностирован клинически, если при наклоне вперед наблюдается различие по вертикали не менее 1,5 см между межрёберными промежутками левой и правой половины грудной клетки; рентгенографически и методом компьютерной оптической топографии позвоночника. Клинико-рентгенологически (Чаклин В. Д., 1973) выделяют:

- сколиоз I степени – угол  $\geq 10^\circ$ , незначительное искривление позвоночника во фронтальной плоскости, исчезающее в положении лёжа, асимметрия стояния лопаток и надплечий при грудном и талии – при поясничном сколиозе, мышечная асимметрия в области дуги искривления;

- сколиоз II степени – угол от  $11^\circ$  до  $30^\circ$ , искривление позвоночника полностью не исчезающее в положении лёжа, слабая выраженность компенсаторной дуги и рёберного горба;

- сколиоз III степени – угол от  $31^\circ$  до  $60^\circ$ , компенсаторная дуга, деформация грудной клетки, большой рёберный горб, отклонение туловища в сторону основной дуги искривления;

- сколиоз IV степени – угол  $> 60^\circ$ , тяжелый фиксированный кифосколиоз, деформация скелета, нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

Кифоз – искривление позвоночника выпуклостью назад. Лордоз – искривление позвоночника выпуклостью вперед. Под термином «прямая» спина – понимают потерю физиологического кифоза грудного отдела позвоночника.

**2.1.2. Эктодермальные проявления.** Характеризуются гиперрастяжимостью, выявляемой безболезненным оттягиванием кожи на  $\geq 2$  см в области тыла кисти, на лбу, над наружными концами ключиц либо возможностью формирования кожной складки на кончике носа. В случае снижения или отсутствия естественной упругости и эластичности кожа определяется как дряблая. Кроме этого, кожа может быть тонкая, когда хорошо видны расположенные подкожно сосуды, иметь вид «папиросной бумаги». Часты варикозное расширение вен, келоидные рубцы, геморрагические проявления (экхимозы, петехии, положительные эндотелиальные пробы – жгута, щипка, манжетки). Помимо этих признаков могут иметь место очаги депигментации, гиперпигментации в области остистых отростков нижегрудного отдела позвоночника, атрофические стрии, несвязанные с ожирением, множественные пигментные пятна, гипертрихоз, телеангиэктазии, гемангиомы. При пальпации на передней поверхности голени и в области локтевого сустава могут определяться подкожные узелки.

Изменения ногтей проявляются очаговой аплазией (отсутствие части ногтя), анонихией (отсутствие ногтевых пластинок), пахионихией (утолщение эпидермиса под ногтевой пластиной), лейконихией (белые пятна или полоски на ногтях).

Со стороны волос выявляют истончение, гипотрихоз (недоразвитие волосяного покрова), участки алопеции (выпадения волос).

Изменения зубов и полости рта характеризуются гиподентией (уменьшение количества зубов, связанное с отсутствием их зачатков), микродентией (малые размеры коронки зуба), тремами (увеличение расстояния между зубами), диастемой (увеличение расстояния между передними резцами), расщеплением язычка, дополнительными уздечками верхней и/или нижней губы, нарушении прикуса, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и др.

**2.1.3. Мышечные изменения.** Оценивают по состоянию мышечной силы, тонуса, осанки, наличию аплазии, атрофии, диастаза мышц, грыжевых выпячиваний различной локализации и увеличения объема пассивных движений в суставах.

## 2.2. Основные висцеральные признаки ННСТ

*Органы зрения:* миопия ( $\geq 3D$ ), гиперметропия, астигматизм, мегалокорнеа, уплощение роговицы (по данным кератометрии), увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ), голубые склеры, эктопия, вывих/подвывих хрусталика, иридолиз (дрожание радужки), отслойка сетчатки, деструкция стекловидного тела, гипоплазия радужки или мерцательной мышцы, косоглазие, эндофтальм, антимонголоидный разрез глазных щелей.

*Сердечно-сосудистая система:* дилатация корня аорты, пролапс митрального клапана (ПМК); пролапсы трикуспидального, аортального клапанов, эктопическое крепление хорд передней, задней створок митрального клапана, нарушенное распределение хорд к створкам митрального клапана, продольные, диагональные, поперечные трабекулы в левом желудочке; малая аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, асимметрия створок аорталь-

ного клапана, увеличенный евстахийев клапан; ранняя варикозная болезнь; стеноз чревного отдела аорты; патологическое удлинение, извитость и другие нарушения архитектоники артериальных и венозных сосудов.

**Нервная система:** нестабильность шейного отдела позвоночника, патологическая извитость сосудов головного мозга, позвоночника, церебральные ангиодистонии, вертебробазилярная недостаточность, дорсалгия, синкопе, синдром вегето-сосудистой дистонии, ранний остеохондроз, мышечная гипотония и/или гипотрофия.

**Бронхолегочная система:** трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомалация, трахеобронхомегалия, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, синдром Вильямса – Кемпбелла, приобретенный поликистоз легких, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, рецидивирующие ателектазы.

**Органы брюшной полости:** висцероптоз, аномалии формы и расположения желудка, множественные перегибы и деформация желчного пузыря, диафрагмальная грыжа, несостоятельность кардии желудка, гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы, дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника, долихосигма, мегаколон, недостаточность баугиниевой заслонки.

**Гематологические признаки:** легкое образование экхимозов, петехий и гематом при незначительных ударах, носовые, маточные кровотечения, доброкачественная микрогематурия, нарушения агрегационной функции тромбоцитов, дефицит/снижение активности фактора Виллебранда, дисфибриногенемия, ассоциированные тромбофилии.

**Иммунная система:** рецидивирующие вирусные, бактериальные и микотические инфекции; снижение функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена, содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), продукция малоэффективных антител.

**Урогенитальные проявления:** крипторхизм, эктопия яичка, варикоцеле, водянка оболочек яичка, спячный фимоз.

**Мочевыводящая система:** нефроптоз, гипотония чашечно-лоханочной системы с развитием пиелозектазии, гидронефроза, гидроуретеронефроза, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия (чаще – оксалатно-кальциевая кристаллурия).

**Репродуктивная система:** задержка формирования вторичных половых признаков; маточные кровотечения пубертатного периода, меноррагия, вторичная аменорея, предменструальный синдром, дисменорея.

**Эндокринная система:** высокорослость, задержка формирования вторичных половых признаков, гипопункция щитовидной железы, белково-энергетическая недостаточность.

**Стоматологические проявления:** нарушение дентино- и эмалеобразования, пародонтит, олигодентия, тремы, сверхкомплектность, аномальный рост клыков и зубов мудрости, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.

**Оториноларингологические нарушения:** искривление носовой перегородки, ларингомалация, отосклероз, нейросенсорная тугоухость.

**2.3. Малые аномалии развития (МАР)** – изменения строения различных органов и тканей, как правило, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. МАР разделяют на внешние и висцеральные. Среднее количество МАР у детей с соединительнотканными заболеваниями достоверно выше, чем в популяции, что лишь подтверждает их диагностическую роль в распознавании данной патологии. Значимые для диагностики дисплазии соединительной ткани МАР у детей представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинически значимые МАР для диагностики ДСТ у детей

Внешние	МКБ-10
Высокое небо	Q38.5
Мягкие ушные раковины	Q17.8
Макродактилия I пальца стопы	Q74.2
Кожная синдактилия II и III пальцев стоп	Q66.0
Сандалевидная щель	Q70.9
Поперечная исчерченность стоп	L94.9
Телеангиэктазии	I78.0
Гиперпигментация кожи	L81.9
Внутренние	
Открытое овальное окно	Q21.4
Другие малые аномалии сердца	Q24.8
Пролапс (пролабирование) митрального клапана	I34.1
Атипичное количество (в норме – 3), пограничное расширение/расположение печеночных вен	Q26
Аномальное расположение ветви/ветвей воротной вены	Q26.8
Нефроптоз	N29
Гипотония чашечно-лоханочной системы	N04
Варикоцеле	I86.1
Нарушение архитектоники сосудов	Q27.8

МАР обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, некоторые из них подвергаются обратному развитию (например, открытое овальное окно, увеличенный евстахийев клапан). Другие сохраняются в течение жизни и становятся фактором риска формирования кардиальной патологии [11–14, 30, 64]. Имеются данные, что изолированные висцеральные МАР достоверно чаще встречаются у детей старшего возраста и подростков (11–17 лет) по сравнению с младшей возрастной группой (6–10 лет) [33].

На основании результатов проведенных фенотипических исследований, обследования семьи, анализа родословной, инструментальных, лабораторных исследований врач вправе заподозрить ННСТ и провести синдромологический поиск. Ниже представлены международные рекомендации по диагностике наиболее распространенных моногенных заболеваний СТ.

### 3. ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ИМЕЮЩИХ СОГЛАСОВАННЫЕ КРИТЕРИИ

На сегодня имеется 7 нозологических форм, для которых согласованы международные критерии диагностики:

1. Синдром Марфана, OMIM: 154700; Гентские критерии (Ghent criteria) De Paepe A. et al., 1996 [49]; Loeys A. et al., 2010 [62].

2. Синдром Элерса – Данло, OMIM: 130000; 130010; 130050; 225400; 229200; 130060; 225410; Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998 [46].

3. Синдром гипермобильности суставов, Brighton – Grahame criteria, 2000 [55].

4. Несовершенный остеогенез. Шифр по МКБ-10 – Q78.0; OMIM: 166200; 166240; 166210; 259420; 166220; 610967; 613982; 610682; 259440; 613848; 610968; 613849; 614856; 615066; 615220.

5. Пропалс митрального клапана [47]. Шифр по МКБ-10 – I34.1.

6. Семейный синдром марфаноидной внешности (синоним Loeys – Dietz syndrome, type 2B; OMIM:610380, ранее синдром Марфана тип 2, OMIM:154705); критерии Malfait F. et al. [65].

7. MASS-синдром; OMIM 604308 [61].

### 3.1. Синдром Марфана

Синдром Марфана (СМ) (Syndrom Marfan, OMIM: 154700; шифр МКБ-10 – Q87.4) – ННСТ, ведущим проявлением которого являются расширение аорты, эктопия хрусталика, разнообразные скелетные аномалии. Тип наследования – ауто-сомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота диагностированных случаев 1:5000–1:10000–15000, тяжелых форм – 1:25000–1:50000 новорожденных. Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой.

**Этиология.** В 95 % случаев СМ вызывается мутациями в гене белка фибриллина 1-го типа (*FBN1*), расположенного на длинном плече хромосомы 15 (15q21.1). Фибриллин 1-го типа – гликопротеид, участвующий в микрофибриллярной системе, обеспечивающей основу эластическим волокнам СТ. У всех больных СМ в биоптате кожи и культуре фибробластов выявляется снижение числа микрофибрилл. Для гена *FBN1* известно более 1000 мутаций. Полная корреляция между генотипом и фенотипом отсутствует [52].

**Клиника.** Характерно раннее начало и прогрессирующее течение заболевания. Уже в периоде новорожденности выявляются арахнодактилия, долихостеномелия и тенденция к увеличению длины тела. В дальнейшем больных отличает дефицит массы тела, долихоцефалическая форма черепа, узкое лицо, аркообразное небо, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, тенденция к гиперрастяжимости кожи, моторная неловкость движений. Характерны деформации грудной клетки, (килевидная, воронкообразная), аномалии позвоночника (сколиоз, кифоз, ювенильный остеохондроз, нестабильность шейного отдела), вывихи голеностопных суставов и плоскостопие.

Астеническое телосложение формируется уже к 1–3 годам, деформация грудной клетки – к 4–7 годам, весь спектр скелетных нарушений – к 14–16 годам, патология сердечно-сосудистой системы – к 2–7 годам и позже. Практически у всех больных наблюдается поражение крупных сосудов и сердца. Особое диагностическое значение имеет расширение или аневризма аорты. Типичны нарушения органов зрения: миопия высокой степени, подвывих, сферичность, уменьшение размеров хрусталика, отслойка сетчатки. Нередко выявляются бедренные или паховые грыжи, варикозное расширение вен нижних конечностей, повышенная кровоточивость, висцероптоз, эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс, в ряде случаев – нарушение эмоционально-волевой сферы.

Диагностика СМ основывается на Гентских критериях De Raere A. et al. (1996) [49], пересмотренных Loeys A. et al. (2010) [61]. В основу положено выявление наиболее специфических признаков, характеризующих степень выраженности соединительнотканых нарушений органов и систем, наличие расширения корня аорты, эктопии хрусталика и отягощенности семейного анамнеза. Оценка внешних и висцеральных признаков системного вовлечения СТ (СВСТ) в баллах представлена в таблице 2.

Таблица 2

### Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани (Loeys A. et al., 2010)

Признаки	Баллы
Сочетание положительных признаков I пальца и запястья	3
Признаки I пальца и запястья по отдельности	по 1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	по 1
Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Пояснично-крестцовая дуральная эктазия	2
Протрузия вертлужной впадины, подтвержденная рентгенологически	2
Снижение соотношения верхнего и нижнего сегмента туловища*	1
Сколиоз или кифосколиоз	1
Снижение возможности выпрямления локтя $\leq 170^\circ$	1
Наличие 3 из перечисленных черепно-лицевых признаков: долихоцефалия, энтофтальм, антимонолоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия $> 3D$	1
Пропалс митрального клапана (все типы)	1
Максимально: 20 баллов; диагностически значимы: $\geq 7$ баллов	

\* У детей 0–5 лет –  $< 1,0$ ; 6–7 лет –  $< 0,95$ ; 8–9 лет –  $< 0,9$ ; старше 10 лет –  $< 0,85$  + соотношение размаха рук к ДТ  $> 1,05$  + сколиоз I–II степени.

3 балла присвоено сочетанию признаков арахнодактилии (симптом «запястья» + симптом «большого пальца»). Килевидная деформация грудной клетки для диагностики СМ более специфична, чем воронкообразная. В 2 балла оценена протрузия вертлужной впадины, диагностическим признаком которой является медиальная протрузия вертлужной впадины за пределы подвздошно-седалищной линии в передне-задней угловой проекции таза  $\geq 3$  мм. Разгибание локтевого сустава считается неполным, если угол между плечом и предплечьем составляет  $\leq 170^\circ$ . Выявление у пациента 3 из перечисленных 5 лицевых дисморфий оценено в один балл.

Пояснично-крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки диагностируется с помощью МРТ. Статистически значимым критерием дуральной эктазии у детей и подростков с СМ является увеличение соотношения диаметров дурального мешка и тел  $L_5$  и  $S_1$  позвонков, а также увеличение сагитального диаметра дурального мешка на уровне  $S_1$ , по сравнению с  $L_4$  [56]. В последние годы дуральная эктазия считается одним из главных диагностических критериев СМ и маркером тяжести поражения СТ [43, 62, 70]. Показано, что кардиальные проявления СМ совпадают с наличием дуральной эктазии в 95–100 % случаев. Однако следует помнить, что этот признак может встречаться и при других заболеваниях СТ. По одному баллу СВСТ имеют ПМК и миопия  $\geq 3$  диоптрий, которые, как и другие проявления СВСТ, не относятся к костной системе, могут наблюдаться при самых разных заболеваниях СТ или выступать в качестве самостоятельных нозологических форм.

Атрофические полосы кожи (стрии) рассматриваются в качестве значимого диагностического признака, если они не связаны с выраженными изменениями веса и располагаются на спине, в поясничной

области, плечевом поясе, подмышечной области или бедрах. Оценку размеров аорты рекомендовано проводить на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела аорты. При этом нельзя пользоваться абсолютными значениями диаметра аорты. Рекомендуется проводить расчет Z-критерия, позволяющего учесть возраст и массо-ростовые данные пациента [27, 28]. За увеличение размера аорты принято значение Z-критерия  $\geq 2$  для пациентов в возрасте старше 20 лет и  $Z \geq 3$  для пациентов моложе 20 лет.

Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных семейного анамнеза [61].

*Критерии диагностики СМ при отсутствии семейного анамнеза:*

- 1) расширение аорты  $\geq 2\sigma$  + эктопия хрусталика;
- 2) расширение аорты  $\geq 2\sigma$  + наличие мутации в гене *FBN1*;
- 3) расширение аорты  $\geq 2\sigma$  +  $\geq 7$  признаков СВСТ;
- 4) эктопия хрусталика + наличие мутации в гене *FBN1* + расширение аорты.

*Критерии диагностики СМ при наличии семейного анамнеза:*

- 1) эктопия хрусталика;
- 2)  $\geq 7$  признаков СВСТ;
- 3) расширение аорты  $\geq 2\sigma$ .

По данным литературы, диагностика СМ на основании Гентских критериев возможна у 95 % взрослых и у 56 % детей, являющихся носителями мутации в гене *FBN1* [52]. У детей и подростков верификация данной патологии должна строиться с учетом баллов СВСТ и величины Z-критерия. Если показатель СВСТ ( $<7$ ) и/или диаметр корня аорты достигает только пограничных значений ( $Z < 3$ ), данные молекулярно-генетического исследования отсутствуют, следует ставить диагноз «Дисплазия соединительной ткани. Марфаноподобный фенотип». Диагноз «Синдром Марфана» правомочен только в случае нарастания дилатации корня аорты ( $Z \geq 3$ ) и исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом (см. табл. 3 и приложение 4). Если мутация в гене *FBN1* выявлена, а  $Z = 3$ , показано продолжить регулярное ЭхоКГ наблюдение. Диагноз «Синдром Марфана» может быть поставлен только при превышении порогового значения размера аорты.

Таблица 3

**Основные наследственные нарушения соединительной ткани с марфаноподобным фенотипом**

Нозологическая форма, OMIM	Ген, локализация	Клинические проявления
Синдром аневризмы аорты Лоеса – Дитца, тип 2В; 610380; семейный синдром марфаноидной внешности; ранее синдром Марфана, тип 2; 154705	<i>TGFBR2</i> , 3p24.1	Скелетные, сердечно-сосудистые проявления СМ, отсутствие/слабая выраженность патологии органов зрения, извитость артерий, аневризмы/диссекции восходящего/грудного отделов аорты, других артерий, ПМК, долихоцефалия
Синдром аневризмы аорты Лоеса – Дитца, тип 1В; 610168		
Синдром Лоеса – Дитца, тип 4; 614816		Скелетные, сердечно-сосудистые проявления СМ, извитость сосудов, внутрочерепные аневризмы, субарахноидальные кровоизлияния, высокое небо, отсутствие эктопии хрусталика
Диафизарная дисплазия, болезнь Камурати – Энгельмана; 131300	<i>TGFB1</i> 19q13.2	Гиперостоз, склероз диафизов длинных трубчатых костей, долихостеномелия, деформация позвоночника
Синдром Лоеса – Дитца, тип 1А; синдром Фурлонга; синдром Лоеса-Дитца аневризмы аорты, тип 1А; 609192	<i>TGFBR1</i> 9q22	Извитость артерий, расслаивающие аневризмы аорты, ВПС, глазной гипертелоризм, расщепление небного язычка/твердого неба, долихостеномелия, нормальный рост, отсутствие эктопии хрусталика, когнитивные нарушения
Синдром Лоеса – Дитца, тип 2А; синдром аневризмы аорты; семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты; 608967		Расслаивающие аневризмы аорты, сонных, коронарных и др. артерий в молодом возрасте
Семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты тип 4; 132900	<i>MYH11</i> 16p13.11	Семейная форма расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты в сочетании с открытым артериальным протоком
Семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты, ливедо сетчатки, флоккулы радужки; 611788	<i>ACTA 2</i> 10q23.31	Семейная форма расслаивающей аневризмы аорты, ливедо сетчатки и флоккулы радужки
Синдром Лоеса – Дитца, тип 3; 613795	<i>SMAD3</i> 15q22.33	Артериальные аневризмы, ранний остеоартрит
Синдром извитости артерий; 208050	<i>SLC2A10</i> 20q13.12	Генерализованная извитость, удлинение, стенозы артерий, лицевые дизморфии
Синдром Элерса – Данло кифосколиотический; 225400	<i>PLOD1</i> 1p36.3	Гипермобильность суставов, врожденный сколиоз и мышечная гипотония, разрывы артерий, марфаноидный фенотип
Синдром марфаноидной гипермобильности; 154750	–	Марфаноидный фенотип, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, камптодактилия 5-го пальца

**3.2. Синдром Элерса – Данло**

Синдром Элерса – Данло (СЭД) (Syndrom Ehlers – Danlos, SED, шифр МКБ-10 – Q 79.6) – гетерогенная группа ННСТ, ведущими проявлениями которых яв-

ляются гиперрастяжимость, хрупкость кожи и ГМС. В таблицах 4 и 5 представлены Вилльфаншская классификация СЭД (Beighton P. et al., 1998) и Вилльфаншские критерии диагностики СЭД [46].

Таблица 4

Классификация синдрома Элерса – Данло (Beighton P. et al., 1998)

Тип (новый)	Тип (старый)	Частота	ОМIM	Гены
Классический	СЭД 1, СЭД 2	2-5:100 000	130000 130010	COL5A1, COL5A2, COL1A1
Гипермобильный	СЭД 3	1:10 000-15 000	130020	COL3A1, TNXB
Сосудистый	СЭД 4	1:100 000	130050	COL3A1
Кифосколиотический	СЭД 6	Описано > 100 случаев	225400 229200	PLOD1
Артрохалазисный	СЭД 7-А, СЭД 7-В	Описано ≈ 30 случаев	130060	COL1A1, COL1A2
Кожный	СЭД 7-С	Описано ≈ 10 случаев	225410	ADAMTS2

Таблица 5

Вилльфраншские критерии (Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998) диагностики синдрома Элерса – Данло с дополнениями

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
Классический тип, ОМIM: 130000; 130010		
Повышенная растяжимость кожи. Широкие атрофические рубцы. ГМС	Гладкая, бархатистая кожа Моллюскоподобные псевдоопухоли Подкожные сферические образования Растяжение/вывихи/подвывихи суставов, плоскостопие Мышечная гипотония, задержка моторного развития Легко возникающие гематомы. Выраженная растяжимость и слабость тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность) Послеоперационные грыжи Наличие аналогичных заболеваний в семье	COL5A1, COL5A2 коллаген 5-го типа, α <sub>1</sub> -цепь; коллаген 5-го типа, α <sub>2</sub> -цепь
Гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа. Генерализованная ГМС	Рецидивирующие вывихи/подвывихи суставов Хронические боли в суставах/конечностях Наличие аналогичных заболеваний в семье	COL3A1, коллаген 3-го типа, α <sub>1</sub> - цепь; TNXB, тенаскин X
Сосудистый тип, ОМIM: 130050		
Тонкая, просвечивающая кожа. Артериальная/интестинальная/маточная слабость или разрывы. Обширные кровоподтеки и повышенная ранимость. Характерный внешний вид лица.	Акрогерия Гипермобильность мелких и средних суставов Разрыв сухожилий и мышц Эквиноварусная деформация стоп Ранняя варикозная болезнь Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула Пневмоторакс/пневмогемоторакс Недоразвитие десны Наличие аналогичных заболеваний в семье, внезапная смерть близких родственников	COL3A1, коллаген 3-го типа, α <sub>1</sub> -цепь;
Кифосколиотический тип, ОМIM: 225400		
Генерализованная ГМС. Врожденная мышечная гипотония. Врожденный прогрессирующий сколиоз	Ранимость кожи, атрофические рубцы Склонность к гематомам Разрыв артерий Марфаноидная внешность Уменьшение размеров роговицы Остеопения Наличие аналогичных заболеваний в семье	PLOD1, лизилгидроксилаза 1
Артрохалазия, ОМIM: 130060		
Тяжелая генерализованная ГМС, рецидивирующие вывихи/подвывихи. Врожденный двухсторонний вывих тазобедренных суставов	Гиперрастяжимость, ранимость кожи, атрофические рубцы Легко возникающие гематомы Мышечная гипотония Кифосколиоз Остеопения	COL1A1, COL1A2 коллаген 1-го типа α <sub>1</sub> -цепь; коллаген 1-го типа α <sub>2</sub> -цепь
Дерматоспараксис, ОМIM: 225410		
Выраженная гиперрастяжимость кожи. Провисающая, «лишняя» кожа	Мягкая, рыхлая текстура кожи. Легко возникающие гематомы Преждевременный разрыв плодных оболочек. Большие грыжи (пуповинные, паховые).	ADAMTS2, проколлагеновая N-протеиназа
Прочие формы: 130080, 225310, 147900, 130070 и др. относят к неклассифицированным типам		

Для клинической диагностики СЭД необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. Наличие одного или более малых критериев позволяет детализировать тип заболевания. Наличие только малых критериев дает основание предполагать элерс-подобное заболевание, характер которого может быть уточнен после проведения молекулярно-генетического обследования. Перечень основных ННСТ с ГМС, требующих проведения дифференциальной диагностики с СЭД, представлен в приложении 5.

**3.3. Несовершенный остеогенез**

Несовершенный остеогенез (НО) (*Osteogenesis imperfecta*, болезнь Лобштейна – Вролика; шифр по МКБ-10 – Q78.0) – гетерогенная группа ННСТ, ведущим проявлением которых является повышенная ломкость длинных трубчатых костей. Частота в популяции – 7,2:10000, наиболее распространен 4-й тип.

**Клиника.** Типичный признак – склонность к переломам трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме, укорочение и искривление конечностей вследствие переломов, мышечные атрофии, разболтанность или контрактуры суставов, голубые склеры, желто-коричневый цвет зубов, деформации позвоночника, грудной клетки, длительное незаращение родничков и швов черепа, преобладание размеров мозгового черепа над лицевым, отосклероз. Переломы хорошо срастаются с образованием костной мозоли. Рентгенологически выявляют: диффузный

остеопороз, «прозрачность» костей, резкое истончение кортикального слоя, уменьшение поперечника диафизов, расширение метафизов, сетчатый рисунок губчатого вещества, множественные костные мозоли и деформации скелета. По срокам начала заболевания выделяют: 1) раннюю форму (Вролика) – переломы возникают внутриутробно или сразу после рождения ребенка; 2) позднюю форму (Лобштейна) – переломы возникают после начала ходьбы.

**Этиология.** В основе НО чаще всего лежат более 400 мутаций в генах, кодирующих синтез  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -цепей коллагена 1-го типа либо ферментов, принимающих участие в их созревании. Наиболее тяжелые формы наблюдаются в случаях замены в белке коллагена глицина на какую-либо другую аминокислоту; мутации гена коллагена  $\alpha_2$ -цепи протекают благоприятнее, чем  $\alpha_1$ -цепи. У больных снижена дифференцировка остеобластов, нарушено отложение солей кальция и фосфора в костной ткани, синтез и распад коллагена.

На сегодня выделяют 15 типов НО; I, II, III, IV и V типы наследуются аутосомно-доминантно и обусловлены мутациями генов *COL1A1*, *COL1A2*. Исключением является V тип, который вызывают мутации в гене *IFITM*. Типы VI-XV НО наследуются аутосомно-рецессивно и вызваны мутациями генов *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*, *SP7*, *BMP1*, *TMEM38B* и *WNT1* в гомозиготном состоянии. Современная молекулярно-генетическая и клиническая характеристика НО представлена в таблице 6.

Таблица 6

Молекулярно-генетическая и клиническая характеристика несовершенного остеогенеза

Тип, OMIM	Тип наследования	Ген, локализация, первичный биохимический дефект	Клинические проявления
IA, 166200 IB, 166240	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22, $\alpha_1$ -цепь коллагена 1-го типа <i>COL1A2</i> , 7q22.1 $\alpha_2$ -цепь коллагена 1-го типа	Множественные переломы в дошкольном возрасте, прогрессирующая деформация длинных трубчатых костей, голубые склеры, тугоухость в 50 % случаев Тип А – без незавершенного дентиногенеза Тип В – с завершённым дентиногенезом
II, 166210	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22 <i>COL1A2</i> , 7q22.1	Множественные внутриутробные переломы костей, деформации скелета, «мембранозный» череп, синдром дыхательных расстройств, перинатальная гибель, голубые склеры
III, 259420	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22; <i>COL1A2</i> , 7q22.1	Рецидивирующие переломы длинных трубчатых костей нередко во время родов, прогрессирующая деформация скелета, ГМС, несовершенный дентиногенез, нормальные склеры и слух
IV, 166220	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22	Редкие переломы, медленно прогрессирующие деформации костей, нормальные склеры и слух Тип А – без незавершенного дентиногенеза Тип В – с завершённым дентиногенезом
V, 610967	АД	<i>IFITM</i> , 11p15.5, интерферон-индуцированный трансмембранный белок-5	Частые переломы длинных трубчатых костей, позвоночника, костные деформации, кальцификаты, остеопения скелета, нормальные склеры, отсутствие нарушений дентиногенеза
VI, 613982	АР	<i>SERPINF1</i> , 17p13.3 серпин, ингибитор сериновых протеаз	Переломы, начинающиеся от 4 до 18 месяцев жизни, ранние костные деформации, компрессионные переломы позвоночника, остеопения, нормальные склеры и зубы
VII, 610682, ранее 610854	АР	<i>CRTAP</i> , 3p22, хрящ-ассоциированный белок, активатор пролил-3-гидроксилазы 1	Врожденные переломы, деформации костей, ризомелия, соха вага, остеопения, нанизм, голубые склеры, нормальные зубы и слух
VIII, 610915	АР	<i>LEPRE1</i> , 1p34.2, лепрекан, активатор пролил-3-гидроксилазы 2	Промежуточная форма между перинатально-летальным типом II и тяжелым типом III; переломы костей сочетаются с нормальным цветом склер
IX, 259440	АР	<i>PPIB</i> , 15q22.31, пептидил-пролил изомераза В, коллаген-модифицирующий белок	Тяжелые переломы длинных трубчатых костей, отсутствие ризомелии, нормальный цвет склер
X, 613848	АР	<i>SERPINH1</i> , 11q13.5, ингибитор серпин пептидазы, коллаген-связывающий белок, коллигин 2	Множественные переломы, тяжелые деформации и остеопения скелета, отсутствие контрактур суставов, дентиногенез, склеры – в норме

Продолжение

Тип, ОМIM	Тип наследования	Ген, локализация, первичный биохимический дефект	Клинические проявления
XI, 610968	AP	<i>FKBP10</i> , 17q21.2, FK 506-связывающий белок, участвует в синтезе коллагена	Множественные переломы, тяжелые деформации скелета, нарушения дентиногенеза, отсутствие/наличие контрактур
XII, 613849	AP	<i>SP7</i> , 12q13.13, транскрипционный фактор остеобластов	Рецидивирующие переломы костей, отсутствие выраженных деформаций скелета, задержка сроков прорезывания зубов, остеопороз, дентиногенез, слух, цвет склер в норме
XIII, 614856	AP	<i>BMP1</i> , 18p21.3, костный морфогенетический белок 1, костно-хрящевой ткани	10–15 переломов длинных трубчатых костей в год, тяжелые деформации скелета, нанизм, остеопороз, нормальные зубы, голубые склеры
XIV, 615066	AP	<i>TMEM38B</i> , 9q31.2 трансмембранный белок 38B	Множественные переломы различной степени тяжести, возникающие пренатально или до 6 лет, остеопения скелета, дентиногенез, склеры, слух в норме
XV, 615220	AP	<i>WNT1</i> , 12q13.12 активатор остеобластов	Ранние рецидивирующие переломы, деформации костей, остеопороз, нанизм, синие/нормальные склеры; дентиногенез и слух не нарушены

Данные о ряде синдромов множественных врожденных пороков, сопровождающихся переломами длинных трубчатых костей, представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Синдромы множественных врожденных пороков с переломами костей**

Синдром, ОМIM, наследование	Ген, локализация, первичный биохимический дефект	Клинические проявления
Синдром Брука, тип 1, 259450; AP	<i>FKBP10</i> , 17q21 лизилгидроксилаза 2	Врожденные контрактуры, птеригиумы, переломы в родах или с первых месяцев жизни, тяжелые деформации конечностей, прогрессирующий сколиоз, нанизм
Синдром Брука-2, тип 2, 609220; AP	<i>PLOD2</i> , 3q23-q24 лизилгидроксилаза 2	
Несовершенный остеогенез с синдромом Элерса – Данло, 166200; АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22 α <sub>1</sub> -цепь коллагена 1-го типа <i>COL1A2</i> , 7q22.1 α <sub>2</sub> -цепь коллагена 1-го типа	Переломы, деформации костей скелета, ГМС, гиперрастяжимость и ломкость кожи
Несовершенный остеогенез врожденный, микроцефалия, катаракта, 259410; AP	Дефект не известен	Врожденные множественные переломы и деформации костей, микроцефалия, размягчение костей черепа, двусторонняя катаракта, микроцефалия, синие склеры
Несовершенный остеогенез с необычными скелетными нарушениями, челюстно-диафизарная дисплазия; 166260, АД	<i>TMEM16E</i> , трансмембранный гликопротеин	Переломы длинных трубчатых костей, остеомиелиты, фиброз и кальцификация челюстей
Синдром хрупкости костей, краниосиностоза, экзофтальма, гидроцефалии и лицевых дисморфий, 112240; АД	Дефект не известен	Множественные переломы, деформации костей, экзофтальм, орбитальный краниосиностоз, гидроцефалия, челюстно-лицевые дисморфии, нормальный интеллект
Синдром остеопороз-псевдоглиома 259770; AP	<i>LRP5</i> , 1p36.12, рецептор липопротеинов низкой плотности	Остеопороз, переломы, деформации костей, ретинобластома, мышечная слабость, ГМС, нанизм
Гипофосфатазия, перинатальный, детский типы, 241500; AP Гипофосфатазия, взрослый тип, 146300; АД	<i>ALPL</i> , 1p36.12 щелочная фосфатаза	Снижение активности щелочной фосфатазы, повышение фосфатанола мочи, остеопороз, переломы, деформации костей
Ювенильный идиопатический остеопороз 259750; AP	Дефект не известен	Остеопороз в детском или подростковом возрасте, переломы костей, нормальные склеры, слух и зубы

**3.4. Синдром гипермобильности суставов**

Синдром гипермобильности суставов (синоним: гипермобильный синдром, ГМС; семейная слабость связок; ОМIM 147900; шифр МКБ-10 – М 35.7). Суставы считаются гипермобильными, если они имеют избыточный диапазон движений по сравнению со среднестатистической нормой [64]. Оценивая ГМС, учитывают возраст, пол и этническое происхождение пациента. ГМС наиболее часто встречается у женщин 16–30 лет и у мужчин 16–20 лет, снижение степени её выраженности наблюдается у мужчин к 20–30, а у женщин – к 30–40 годам [7, 44, 48, 50]. У детей ГМС в среднем встречается с частотой 10–25 % и

у каждого второго ребенка – в возрасте до 3 лет. В подростковом возрасте, в зависимости от обследуемого контингента, по данным разных авторов, ГМС выявляется с частотой от 6,7 до 39,6 % [7, 8, 12, 21, 42, 54, 55]. ГМС может быть локализованной (поражение одного или нескольких суставов) либо генерализованной (диагностируется при наличии избыточной мобильности в суставах ≥ 4 групп). По генезу – приобретенная или наследственная. По отсутствию или наличию артралгий – доброкачественная ГМС или синдром ГМС (СГМС). Семейный анамнез свидетельствует, что наличие «доброкачественной ГМС» в детском возрасте нередко временное состояние, так

как с возрастом обычно появляется разнообразная ревматологическая симптоматика. Избыточная подвижность суставов обуславливается не только слабостью суставной капсулы, связок и сухожилий. Она может быть вторичной из-за мышечной гипотонии различного генеза, тяжелой белково-энергетической недостаточности, наследственных и приобретенных метаболических нарушений и др. Слабость сустава обуславливает его нестабильность. У ряда пациентов суставы могут быть гипермобильными, но не слабыми, что является благоприятным фактором при прогнозировании формирования вывихов и подвывихов. СГМС диагностируют при сочетании признаков суставной гипермобильности с клинической симптоматикой (артралгии, вывихи и подвывихи суставов и др.). В настоящее время СГМС рассматривается как наследственное системное невоспалительное заболевание СТ. Для понимания взаимоотношений между ГМС и СГМС можно привести формулу R. Grahame [54]: ГМС+симптоматика=СГМС. Диагностика ГМС у взрослых и подростков осуществляется с помощью 9-балльной шкалы P. Beighton [45] (табл. 8). При этом 1 балл дается за каждый анализируемый сустав, затем все баллы суммируют, получая общий показатель ГМС. У взрослых показатель в 0–2 балла означает физиологический вариант нормы, 3–5 баллов расценивается как умеренная, а 6–9 баллов – выраженная ГМС.

Таблица 8

**Балльная оценка диагностики ГМС по P. Beighton (1998)**

Признак	Максимальная оценка в баллах
Пассивное разгибание мизинца кисти > 90°	2
Пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья	2
Переразгибание в локтевом суставе > 10°	2
Переразгибание в коленном суставе > 10°	2
Передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах	1

В педиатрической практике отсутствуют общепринятые нормы подвижности суставов, что во многом связано с изменчивостью этого показателя в различные периоды роста ребенка. В связи с указанным, при диагностике ГМС у детей дополнительно к критериям P. Beighton целесообразно использовать дополнительно еще 4 диагностических теста: 1) гиперлордоз поясничного отдела позвоночника в положении стоя с расслаблением мышц, нередко сочетающийся с hallux valgus и genu recurvatum; 2) избыточная мобильность шейного отдела позвоночника (наклоны в сторону ≥ 90°); 3) пассивное переразгибание плюснефаланговых суставов (≥ 90°); 4) касание стопой наружной поверхности бедра при сгибании коленного сустава. Каждый из перечисленных критериев может добавить еще по одному баллу к шкале P. Beighton. При этом суммарный итог максимально составит 13 баллов. Минимальная сумма для установления ГМС у детей при использовании дополнительных критериев – 6 баллов, при наличии 7–9 баллов диагностируется выраженная, а 10 и более баллов – резко выраженная ГМС [8, 21]. Артралгии являются типичным клиническим проявлением синдрома ГМС во всех возрастных группах, однако в возрасте 16–20 лет чаще наблюдаются полиартралгии или локальная боль в гипермобильных суставах [21, 25].

При СГМС нередко наблюдаются гиперэластичность кожи, склонность к образованию келоидных

рубцов, стрий, марфаноидная внешность, остеопения и др. Приобретенная ГМС формируется с помощью специальных упражнений на растяжку, позволяющих значительно увеличить объем движений в суставах. Балетным танцорам, которые не обладают наследственной гиперрастяжимостью связок, приходится развивать ее путем длительных тренировок. При этом изначально неизменные околосуставные ткани защищают их от травм [60].

Наследственный СГМС обусловлен мутациями примерно в 30 различных генах и, как правило, носит семейный характер. Диагностические критерии синдрома ГМС у взрослых и подростков [54] представлены в таблице 9.

Таблица 9

**Диагностика СГМС (критерии Brighton – Grahame, 2000)**

Большие критерии	Малые критерии
Показатель Бейтона 4/9 или выше (как в момент обследования, так и в прошлом)* Артралгия 4 или более суставов >3 мес.*	Показатель Бейтона 1, 2 или 3/9 (0, 1, 2 или 3, при возрасте пациента 50 лет и более)* Артралгия (≥ 3 мес.) в 1–3 суставах или боль в спине (>3 мес.), спондилез/спондилолистез* Смещение/подвывих > одного сустава или одного сустава с неоднократным повторением Воспаление мягких околосуставных тканей, 3 или более повреждения (эпикондилит, тендосиновит, бурсит) Марфаноидная внешность Аномалии кожи: стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу «папиросной» бумаги Признаки, связанные с органами зрения: эпикант или миопия, или антимонголоидный разрез глаз Варикозные вены или грыжа, или выпадение матки/прямой кишки

Сочетание больших и малых критериев, отмеченных звездочкой (\*), соответственно взаимоисключается.

Синдром ГМС диагностируют при наличии двух больших критериев либо одного большого и двух малых критериев, или четырех малых критериев. Два малых критерия достаточны, если имеется близкий родственник, страдающий данным заболеванием. Синдром ГМС исключают при наличии СМ или СЭД иных типов, кроме СЭД гипермобильного типа (ранее – СЭД III), в соответствии с определениями, предусмотренными Гентскими [49] и Вилльфраншскими [46] критериями. Диагноз правомочен только при выявлении ГМС в сочетании с артралгиями и при обязательном исключении других ННСТ, сопровождающихся избыточной подвижностью суставов (см. Приложение 5).

**3.5. MASS-синдром**

MASS-синдром (син. MASS-фенотип, OMIM:604308) – акроним, где первая буква обозначает латинскую транскрипцию клинических проявлений симптомов, входящих в данный синдром: ранняя миопия (Myopia)/ПМК (Mitral valve prolapse), расширение аорты (Aortic dilatation), изменения кожи (Skin) – стрии, истончение и скелета (Skeleton) – долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и др. Заболевание характеризуется клиническим полиморфизмом и фенотипически схоже с СМ с неполным набором клинических проявлений. Согласно Гентским критериям диагноз «MASS-синдрома» правомочен у лиц ≥ 20 лет с признаками миопии и/или ПМК в сочетании с пограничным расширением корня аорты (Z-критерий около 2), наличием минимум одного скелетного признака и

признаков СВСТ ( $\geq 5$ ). По литературным данным [52], диагностически значимое расширение аорты может проявиться в более позднем возрасте, что диктует целесообразность динамического наблюдения за пациентами с MASS-фенотипом.

### 3.6. Семейный синдром марфаноидной внешности

Семейный синдром марфаноидной внешности (синоним Loeys – Dietz syndrome, type 2B; OMIM:610380, ранее SM тип 2, OMIM:154705) диагностируется по критериям Malfait F. et al. [64]. Диагноз правомочен при наличии признаков вовлечения костной системы, отсутствии клинически значимых проявлений патологии зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Костная система считается вовлеченной, если выявляются: не менее двух больших признаков или один большой и 2 малых признака. Вовлечение костной системы правомочно при наличии 4 малых признаков, характеризующих долихостеномелию. Основными фенотипическими проявлениями семейного синдрома марфаноидной внешности являются: арахнодактилия, сколиоз, воронкообразная/килевидная деформация грудной клетки и долихостеномелия. Значительную помощь в постановке диагноза оказывает семейный анамнез, выявляющий аналогичные изменения со стороны костной системы у родственников пробанда. Дифференциальная диагностика проводится с другими ННСТ с марфаноидным фенотипом (см. табл. 3 и Приложение 4).

### 3.7. Пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана (ПМК, шифр по МКБ-10 – I34.1) диагностируют при выбухании одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия у взрослых ( $\geq 2$  мм), а у детей –

$\geq 5$  мм над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной позиции при наличии или отсутствии миксоматозной дегенерации створок или митральной регургитации [10, 11, 14, 15, 27, 28, 36, 40, 47]. Подобная формулировка допускает включение в понятие ПМК самых разных вариантов: 1) безобидный ЭхоКГ-феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста и детей; 2) малая аномалия сердца (МАС), сопровождающая различные по генезу заболевания СТ; 3) моногенные варианты ПМК (семейный ПМК, OMIM:157700; миксоматозный ПМК, OMIM: 607829; 610840).

Только после исключения ННСТ и принятия решения о клинически значимом генетически детерминированном ПМК диагностируется «Синдром ПМК» или «Первичный миксоматозный ПМК». При отсутствии признаков миксоматозной дегенерации (МД) створок необходима дифференциальная диагностика между синдромом ПМК и ПМК как одной из МАС и вариантом нормы. Диагностика синдрома ПМК должна основываться на клинических и ЭхоКГ данных. Синдром ПМК – это сочетание ЭхоКГ-признаков пролабирования створок/створки с клиническими данными (систолический клик и/или систолический шум, гипотензия, ортостатическая недостаточность, вегетативная дисфункция, аритмический синдром, изменения на ЭКГ). При исключении синдрома ПМК выбухание створок над уровнем митрального кольца может быть расценено как один из вариантов МАС, число которых тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков ННСТ [14, 15, 36]. В ряде случаев выбухание створок над уровнем митрального кольца без митральной регургитации (МР) и МД рассматривается как вариант нормы.

## 4. «ПОШАГОВЫЕ» АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

Шифр МКБ-10 – XIII класс (болезни костно-мышечной системы и СТ).

Диагностика ДСТ должна начинаться с исключения генетической патологии, сопровождающейся вовлечением в патологический процесс СТ. В настоящее время известно около 300 наследственных моногенных заболеваний СТ, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза СТ. Кроме того, соединительнотканые нарушения сопровождаются рядом хромосомных заболеваний, обусловленных числовыми и структурными аномалиями аутосом (болезнь Дауна, синдром трисомии хромосомы 8, синдром 9p- и др.) и половых хромосом (синдром Клайнфельтера), микроструктурные перестройки хромосом (синдром del(3)q(29); синдром Луйан – Фринса, del(5)p (15.33) и др.), ряд моногенных заболеваний, обусловленных нарушениями обмена веществ (гомоцистинурия, лизосомные болезни накопления) и др. Более 50 генетических заболеваний самого разного генеза сопровождаются «марфаноподобным», а около 100 – «элерсоподобным» фенотипом. При подозрении на ННСТ целесообразна консультация специалиста в области клинической генетики.

Показания для направления на консультацию к врачу-генетику:

- 1) подозрение на ННСТ;
- 2) семейное накопление признаков ДСТ;
- 3) сочетание соединительнотканной патологии с психоневрологическими, когнитивными, поведенче-

скими нарушениями, множественными врожденными пороками; полиорганными и полисистемными нарушениями;

4) наличие у больного с ННСТ или ДСТ  $> 6$  MAP, не связанных с патологией СТ;

5) медико-генетическое консультирование больного и членов его семьи.

Цель консультации – квалифицированный клинико-генеалогический анализ, синдромальная диагностика, проведение необходимых специальных исследований для уточнения диагноза, медико-генетическое консультирование семьи.

### 4.1. Диагностика ДСТ у детей

1) исключение ННСТ\*;

2) клинико-инструментальное обследование. Выявление  $\geq 6$  малых внешних и/или висцеральных признаков СВСТ с вовлечением  $\geq 3$  различных органов из разных систем\*;

3) анализ родословной. Установление факта накопления признаков соединительнотканной патологии в семье\*;

4) лабораторное обследование. Выявление биохимических маркеров нарушения метаболизма СТ\*\*.

Ранжированные по значимости внешние (1-й этап диагностики) и висцеральные признаки (2-й этап диагностики) вовлечения СТ у детей, полученные при обследовании 1215 человек, представлены в таблицах 10 и 11.

Примечание: \* – обязательный критерий, \*\* – желательный критерий.

Таблица 10

**Балльная оценка внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (скрининг-алгоритм, 1-й этап диагностики)**

Внешние признаки	Шифр, МКБ-10	Баллы
<b>Костно-суставные</b>		
Воронкообразная деформация грудной клетки	M94.4	3,5
Килевидная деформация грудной клетки	Q67.7	2,5
Долихостеномелия	Q87.4	2,5
Сколиоз	M41.0	2
Кифоз	M40.0	2
Гипермобильность суставов	M35.7	2
Hallux valgus (пяточно-вальгусная косолапость)	Q66.4	2
Арахнодактилия	Q87.4	1,5
Другая деформация грудной клетки	Q67.8	1,5
Плоскостопие	Q66.5	1
<b>Эктодермальные (кожа, зубы)</b>		
Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	L81.9	2
Повышенная растяжимость кожи	L99.8	1,5
Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	D69.0	по 1,5
Келоидные рубцы	L91.0	1,5
Атрофические стрии	L90.6	1,5
«Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	L91.9	1,5
Видимая венозная сеть	L80.0	1
Аномалии прорезывания зубов	K07.3	2
<b>Мышечные</b>		
Диастаз прямых мышц живота	Q79.5	2
Грыжа пупочная	K42.9	2
Грыжа паховая/мошоночная	K40.9	2
Мышечная гипотония	G98.0	1,5
Максимальное количество баллов – 42; диагностически значимы ≥ 12		

Первый этап диагностики проводится в условиях первичной медико-санитарной помощи детям. Максимальное число (22,5 балла) приходится на патологию костной системы. Наиболее значима для диагностики ДСТ у детей (3 балла) – ВДГК. По 2,5 балла приходится на долихостеномелию и КДГК. Равное количество (2 балла) получили аномалия прорезывания зубов, сколиоз, кифоз, ГМС и hallux valgus. Значимость остальных признаков оценена от 1 до 1,5 баллов. На кожные проявления соединительнотканной патологии пришлось 12, а на мышечные – 5 баллов. В условиях диагностического центра, стационара либо специализированного кабинета/центра для детей с заболеваниями СТ проводится углубленное клинико-инструментальное обследование (2-й этап диагностики) с целью выявления висцеральных проявлений ДСТ.

Таблица 11

**Балльная оценка висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (2-й этап диагностики)**

Висцеральные признаки	Шифр, МКБ-10	Баллы
Остеопения выраженная/умеренная	M81.0	2,5/2
ПМК (все типы) /другие МАС	I34.1	2
Ювенильный остеохондроз	M42.0	2
Вертебробазилярная недостаточность	G63.4	2
Другие МАС	Q24.8	1,5
Нестабильность шейного отдела позвоночника	G55.3	1,5
Мальформация сосудов	D18.0	1,5
Патология органов зрения	H52	1,5
ДЖВП на фоне аномалии развития желчного пузыря	K82.8	1,5
Расширение корня аорты	I71.9	1
Нефроптоз и/или птозы других органов	N28.8	по 1
Рефлюксная болезнь	R21.0	1
Спонтанный пневмоторакс	J93.0	1
Мегаколон и/или долихосигма	K59.1	по 0,5
Максимальное количество баллов – 24 Диагностически значимо вовлечение ≥ 3 органов в разных системах		

Максимальное количество баллов только при фенотипической диагностике – 42, диагностически значимы ≥ 12 баллов. Максимальное количество баллов только при висцеральной диагностике – 24. Диагностически значимо вовлечение ≥ 3 органов в разных системах. Максимальное суммарное число баллов – 66. Оценка степени тяжести ДСТ: от 12 до 20 – I (вариант нормы), от 20 до 30 – II, более 30 баллов – III степень.

Следует помнить, что достоверность диагностики ДСТ возможна только при комплексной оценке внешних и висцеральных признаков, а получение очень высоких баллов требует дополнительной верификации диагноза для исключения ННСТ.

**4.2. Диагностика диспластических фенотипов у детей**

В терапевтической практике рекомендовано [28] выделять 6 диспластических синдромов и фенотипов: 1) марфаноподобный фенотип; 2) MASS-подобный фенотип; 3) пограничный пролапс (прогиб) митрального клапана; 4) элерсоподобный фенотип; 5) доброкачественная ГМС (ДГМС) и 6) неклассифицируемый фенотип (НКФ).

Анатомо-физиологические особенности детского возраста: «периоды вытягивания», сопутствующая им трофологическая недостаточность и долихостеномелия, выраженная физиологическая ГМС, удивительная вариабельность фенотипа в процессе взросления ребенка, выраженность СВСТ, обилие синтропных и коморбидных заболеваний позволяют считать, что критерии диагностики синдромов и фенотипов, рекомендованные для взрослых, не приемлемы для педиатрической практики. ДСТ в детском возрасте проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: марфаноподобным, элерсоподобным и неклассифицированным, что следует отражать в формулировке диагноза. Кодирование фенотипов следует проводить с учетом совокупности кодов МКБ-10.

*Марфаноподобный фенотип* диагностируют после исключения ННСТ с марфанойдным фенотипом при выявлении пограничного РКА с учетом возрастной нормы Z-критерия (Z до 3,0 для лиц ≤ 20 лет), миопии ≤ 3D и костных признаков СВСТ (4–6 баллов).

*Элерсоподобный фенотип* диагностируют после исключения СЭД и ННСТ с элерсоподобным фено-

типом, выявления  $\geq 2$  малых признаков вовлечения кожи, в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

Перечень диагностически значимых «малых признаков» для диагностики элерсоподобного фенотипа представлен ниже:

- гладкая, бархатистая кожа;
- тенденция к повышенной растяжимости кожи (до 2,0 см);
- келоидные рубчики, атрофические стрии;
- экхимозы/петехии/носовые кровотечения;
- мышечная гипотония/грыжи/птозы органов;
- гипермобильность, вывихи, подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава;
- варикозные расширения вен в подростковом возрасте;
- отягощенный семейный анамнез.

*Неклассифицированный фенотип* диагностируют после исключения ННСТ, марфаноидного и элерсоподобного фенотипов при ДСТ.

Следует помнить, что верификация фенотипа ДСТ у детей требует тщательного динамического клинико-инструментального наблюдения, анализа семейного анамнеза, лабораторного обследования, а при наличии показаний и возможностей – проведения молекулярно-генетического исследования.

### 4.3. Важные для педиатра недиагностические заключения и алгоритмы их диагностики

1) Повышенный порог диспластической стигматизации

*Алгоритм диагностики:*

- выявление 3–5 внешних малых костных, кожных, мышечных и суставных признаков вовлечения СТ;

- единичные малые внутренние признаки вовлечения СТ;

- семейное накопление проявлений ДСТ.

2) Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация

*Алгоритм диагностики:*

- выявление  $\geq 3$  МАС (удлинение створок митрального клапана, ПМК без признаков митральной регургитации и миксоматоза) и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов (висцероптоз, рефлюксная болезнь, дивертикулы пищевода, долихосигма, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, миопия ( $\geq 3D$ ), геморрагический синдром, варикоцеле и др.);

- наличие единичных малых внешних признаков вовлечения СТ.

3) Доброкачественная ГМС

*Алгоритм диагностики:*

- выявление ГМС при отсутствии болевого синдрома;
- доброкачественное течение ГМС в семье;
- отсутствие биохимических признаков нарушения обмена СТ.

Диагностика синдрома доброкачественной ГМС в детском возрасте осложняется наличием физиологической ГМС, выраженными проявлениями СВСТ ( $\geq 6$  баллов) и трудностями в выявлении болевого синдрома. Кроме того, тщательный анамнез, осмотр и обследование родственников ребенка по той же диагностической программе свидетельствуют о достаточно нередкой с возрастом трансформации так называемой «доброкачественной ГМС» в типичный «синдром ГМС», сопровождающийся артралгиями и признаками СВСТ, что требует пересмотра первоначальной трактовки диагноза [20].

## 5. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

### 5.1. Общие подходы

Лечение детей с соединительнотканной патологией представляет собой сложную и мало разработанную задачу. Этиологическое лечение отсутствует, лечебные курсы патогенетической терапии, как правило, достаточно длительны, а эффект – далеко небыстрый. Поэтому объективно оценить эффективность терапии с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием мета-анализа на сегодня не представляется возможным. Ниже изложены основные принципы терапии, основанные на клиническом опыте специалистов разного профиля, позволяющие улучшить качество жизни пациентов.

Эффективность ведения детей с ННСТ и ДСТ во многом определяется их ранней диагностикой, что позволит начать своевременную профилактику развития возможных осложнений и замедлить прогрессирование течения данной патологии. Залогом успеха является преобладание ведения пациента на всех этапах: акушер-гинеколог – неонатолог – педиатр – терапевт.

Важным моментом является мультидисциплинарный подход: своевременная помощь специалистов (кардиолог, офтальмолог, ортопед, гастроэнтеролог, невролог, гематолог, эндокринолог и врачи других специальностей), работающих единой командой и знающих проблему ДСТ.

Необходима разработка индивидуального комплексного подхода к каждому ребенку с учетом выявленных клинико-инструментальных и лабораторных нарушений. Важно добиться активного участия самого пациента и семьи ребенка в процессе лечения

и полного понимания основного лозунга ведения: ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ – ЭТО ОБРАЗ ЖИЗНИ! (Приложение 6).

В процессе общения с пациентом и его родителями рекомендуется дать следующую информацию:

- Чем отличаются ННСТ и ДСТ и какие изменения в соединительной ткани при этом происходят?

- Какие признаки данной патологии есть у ребенка?
- Какие существуют методы лечения?

- Какие действия относятся к нездоровому образу жизни и что возможно исправить?

- Что дают спортивные тренировки и насколько они безопасны?

- Как провести профилактику суставных болей и болей в спине, варикозной болезни, геморроя, плоскостопия, сколиоза?

- Каковы симптомы осложнений со стороны сердца, крупных сосудов, глаз, легких?

- Какие исследования и с какой частотой необходимо проводить в целях профилактики осложнений?

- Каковы ограничения в профессиональном выборе?

При необходимости следует остановиться на вопросах брака и семьи, пригодности к службе в армии и др. Достаточные знания о заболевании могут помочь пациенту без страха смотреть в будущее. Необходимо сформировать у подростка и его родителей мотивацию к изменению нездоровых привычек и показать важность выполнения рекомендаций и назначений врача. Терапия пациента с ННСТ и ДСТ должна начинаться с коррекции режима дня, зрительных и физических нагрузок.

**Режим дня.** При отсутствии значительных функциональных нарушений детям показан общий режим с правильным чередованием труда и отдыха. Необходимо ограничить время пользования персонального компьютера, просмотра телевизионных программ, прослушивания музыки, видеofilьмов с использованием наушников. Целесообразно увеличить время ночного сна (не менее 9 часов), при необходимости использовать дополнительный дневной отдых. Важно наладить дозирование физических нагрузок и контроль за тренировочным режимом в спортивной секции [9, 19]. Комплекс упражнений аэробного типа для ежедневной утренней зарядки представлен в Приложении 7.

**Двигательная активность.** Необходимо правильно выбрать вид двигательной активности, адекватную нагрузку, темп тренировки. В идеале с каждым пациентом должен работать кинезотерапевт. Можно заниматься практически любым видом спорта, создавая определенные условия для каждого случая индивидуально.

**Спортивные нагрузки.** Предпочтение следует отдавать динамическим нагрузкам (плавание, ходьба, прогулочные лыжи, велосипед, бадминтон, ушу). Нецелесообразны: групповые игровые виды спорта, связанные с большой вероятностью травм, профессиональные занятия музыкой, особенно фортепиано (длительное статическое напряжение), балетом и танцами.

**Противопоказаны:** тяжелая атлетика, спринтерские нагрузки, плавание с аквалангом, дайвинг, прыжки в воду и с парашютом, горные лыжи, конные виды спорта, футбол, хоккей, асимметричные физические нагрузки (игра на скрипке, ношение тяжестей в одной руке).

**Не рекомендуются:** спортивные занятия, связанные с толчкообразным характером движений (прыжки, баскетбол, борьба каратэ, резкое поднятие тяжестей и др.). Вопрос о занятиях физической культурой решается в каждом конкретном случае индивидуально после оценки показателей физической работоспособности и адаптации к физической нагрузке, анализа клинической картины и семейного анамнеза. К диспластическим факторам риска развития осложнений, ранней внезапной смерти относят: врожденные пороки развития, МАС, мужской пол, семейные случаи ранней и/или внезапной смерти; нерациональное питание и/или гипотрофия, низкая физическая активность.

Высокий риск развития осложнений, ранней/внезапной смерти характерен для ННСТ; пролапсов клапанов сердца с миксоматозной дегенерацией (толщина створок  $\geq 3$  мм) и/или регургитацией II степени и более; расширения корня аорты, синуса Вальсальвы, устья легочной артерии; аневризмы церебральных сосудов, аорты. Опасны нарушения сердечного ритма (синдром слабости синусового узла, желудочковая экстрасистолия, удлиненный интервал QT, синусовая аритмия); торакодиафрагмальное сердце (ложно-стенотический, псевдодилатационный варианты, легочное сердце); буллезная эмфизема, трахеобронхомаляция; варикозная болезнь вен нижних конечностей, малого таза с хронической венозной недостаточностью II–III степени [11, 29].

**Диетотерапия** детям с соединительнотканной патологией назначается только после предварительного обследования у гастроэнтеролога и обязательно в периоде относительной ремиссии хронической патологии желудочно-кишечного тракта, нередко ассоциированной с соединительнотканными нарушениями. Необходимо предоставить растущему организму достаточное количество микронутриентов для поддержания здорового метаболизма СТ. Показана пища, обогащенная белком. С учетом индивидуальной переносимости и возраста ребенка дополнительно назначают мясо, рыбу, кальмары, фасоль, орехи. Продукты питания должны быть обогащены макро- и микроэлементами,

витаминами и непредельными жирными кислотами. Пациентам без сопутствующей гастроэнтерологической патологии при наличии скелетных аномалий несколько раз в неделю рекомендуются крепкие бульоны, заливные блюда из мяса и рыбы, содержащие значительное количество хондроитинсульфатов. Детям с чрезмерно высоким ростом с раннего возраста и на весь период роста назначают продукты питания (оливковое, тыквенное, соевое, хлопковое, кунжутное масло, семена подсолнечника, сало и т.п.), содержащие полиненасыщенные жирные кислоты класса омега, оказывающие тормозящий эффект на секрецию соматотропного гормона. Показаны продукты, обогащенные витаминами группы В – В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>; С, Р и Е. Рекомендуется пища с повышенным содержанием макро- (кальций, фосфор, магний, калий) и микроэлементов (медь, цинк, селен, марганец, кремний, сера, фтор, ванадий, бор), являющихся кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена и минерализацию костной ткани.

### 5.1.1. Симптоматическая немедикаментозная терапия

Важными разделами программы немедикаментозной реабилитации являются лечебный массаж, физиотерапевтическое, бальнеологическое, санаторно-курортное лечение и психотерапия.

**Лечебный массаж** (вакуумный, ручной), курс – 10 сеансов. Снимает болезненный спазм мышц, улучшает кровоснабжение, передачу нервных импульсов, трофику мышц туловища и суставов. Массированию подлежит область позвоночника, шейно-воротниковая зона (сегментарный массаж), мышцы, окружающие проблемные суставы. Процедуры следует выполнять ежедневно или с промежутком в 1–2 дня; желательно пройти не менее 3 курсов лечения с интервалом в один месяц.

**Физиотерапевтическое лечение** используют по показаниям. Достаточно широко применяют магнито-, индукто- и лазеротерапию. У детей со сколиозом, кифосколиозом применяется КВЧ-терапия на болевые зоны. Курс – 10 сеансов ежедневно или через день, электрофорез макро- и микроэлементов, спазмолитиков, амплипульс, ДДТ-стимуляция ослабленных групп мышц, а также локальное лечение ультразвуком. Для улучшения метаболизма хрящевой ткани используют магнито-, индукто- и лазеротерапию, электрофорез с димексидом, рапой. При вегетососудистой дистонии по ваготоническому типу на фоне ДСТ применяют 1 % раствор кофеина натрия-бензоата, эфедрина гидрохлорида или мезатона – по воротниковой методике или по методике ионных рефлексов по Щербаку. Благоприятное воздействие оказывает общее УФО в постепенно возрастающих дозах – от  $\frac{1}{4}$  до 2 биодоз (курс – 10 сеансов) и аэроионотерапия. Весьма полезный физиотерапевтический метод лечения – сауна (температура воздуха – 100 °С, относительная влажность – 10–12 %, длительность пребывания – 30 мин), курс – 25 сеансов в течение 3–4 мес. Хороший эффект дает бальнеотерапия: общие углекислые, хвойные, хлористоводородные, сероводородные и радоновые, электрогальванические, контрастные ножные и ручные ванны с применением лекарственных средств («Покур», «Легран», «Тонус»); подводный массаж; различные души: Шарко, восходящей, дождевой, циркулярной, продолжительность – 10–12 минут, температура 37 °С, курс – 8–10 сеансов. Показаны грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону 38 °С, 6–15 минут, курс 6–8 сеансов. В домашних условиях доступны обливание, обтирание, контрастный душ, солянохвойные и пенные ванны. Показана пеллоидотерапия (грязевые аппликации) на мышцы вдоль позвоночника, шейно-воротниковую зону, продолжительность – 10–12 минут, температура грязи – 38 °С, курс – 8–10 сеансов.

*Психотерапия* проводится с целью выработки системы адекватных установок и закрепления нового образа жизни в семье пациента. Важно разъяснить родственникам больного характер имеющихся клинических проявлений ДСТ у членов семьи и обучить всех методам аутогенной тренировки.

*Санаторно-курортное лечение* назначают с целью комплексной реабилитации, включающей положительное воздействие лечебных грязей, ванн, физиопроцедур, массажа, лечебной физкультуры, сауны. Особенно эффективно, если оно проводится не менее 3 лет подряд. Рекомендуются курорты Старой Руссы, Сестрорецка, Белокурихи, Пятигорска, Евпатории, Сочи.

*Ортопедическая коррекция.* По показаниям используют: ортопедическую обувь, супинаторы, ортезы, корсеты, бинтование эластичным бинтом гипермобильных суставов и др.

*Образ жизни.* Противопоказано пребывание в условиях жаркого климата, зонах повышенной радиации. Лучшим местом проживания является центральный пояс. Желательно исключить стрессовые воздействия, в метеозависимые дни избегать психоэмоциональных перегрузок. Не рекомендуется допускать переохлаждения верхних и нижних конечностей.

*Профессиональная ориентация.* Следует избегать специальностей, связанных с большими физическими и эмоциональными нагрузками, вибрацией, контактами с химическими веществами и воздействием рентгеновских лучей, профессиональные занятия спортом, танцами.

### 5.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия

Артралгии, дорсалгии, дегенеративные поражения суставов и позвоночника у подростков на фоне ННСТ и ДСТ, как правило, требуют назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с селективным действием на циклооксигеназу 2-го типа (найз<sup>2</sup>, нимесил<sup>4</sup>, месулид<sup>2</sup>). Неселективные НПВП (диклофенак<sup>3</sup>, кетонал<sup>5</sup>, напроксен<sup>1</sup>) назначаются в комбинации с гастропротекторами. Используют нестероидные противовоспалительные мази и гели (артрозилен<sup>3</sup>, ДИП рилиф<sup>5</sup>, диклофенак гель<sup>3</sup>, долгит крем<sup>4</sup>, долобене<sup>3</sup>, кетонал-крем<sup>5</sup>, найз гель<sup>2</sup>).

При варикозной болезни назначают препараты, улучшающие венозный кровоток (вессел-ДУЕ Ф<sup>6</sup>, гепариновая мазь). Расширение корня аорты на фоне тахикардии и артериальной гипертензии – основание для назначения β-блокаторов<sup>6</sup>.

Частые респираторные заболевания – показание к назначению растительных адаптогенов: элеутерококк<sup>4</sup>, китайский лимонник<sup>4</sup>, заманиха<sup>5</sup>, аралия<sup>4</sup> в виде настоек; апилак<sup>2</sup>, геримакс женьшень<sup>4</sup>, гинсана<sup>4</sup>. По показаниям используют эндогенные интерфероны; иммуномодулирующие травяные сборы, включающие листья земляники лесной, корень солодки голой, корень лопуха большого, череду, мелису, чабрец и др. С целью укрепления сосудистой стенки назначают иглицу шиповатую<sup>4</sup>, флаванойды: рутин<sup>2</sup>, фламин.

Коррекция нейровегетативных нарушений проводится с помощью ноотропных (пирацетам<sup>1</sup>, пиридитол<sup>1</sup>) и ноотропоподобных (пантогам, аминалон<sup>1</sup>, фенибут<sup>2</sup>) препаратов.

**5.1.3. Патогенетическая терапия** носит заместительный характер и направлена на стимуляцию коллагенообразования, коррекцию метаболизма гликозаминогликанов, стабилизацию минерального обмена, биоэнергетического состояния организма и процессов перекисного окисления. В зависимости от степени тяжести клинического состояния больного и выраженности

нарушений метаболизма СТ следует проводить 1–2 курса терапии в год, продолжительностью по 2–4 месяца.

1. *Стимуляция коллагенообразования* осуществляется с помощью препаратов, улучшающих синтез коллагена (элькар, лизин<sup>4</sup>, пролин<sup>4</sup>). Дополнительно следует назначать кофакторы синтеза коллагена: витамины С, Е, группы В, препараты кальция, фосфора, магния, калия и микроэлементы: медь, цинк, селен, кремний, бор, марганец.

Элькар (левокарнитин) – лекарственный препарат метаболического действия на основе L-карнитина, природного соединения, родственного витаминам группы В. Улучшает белковый и жировой обмены, стимулирует энергообразование, восполняет дефицит карнитина при ДСТ. В возрасте до 3 лет жизни доза препарата определяется лечащим врачом. Детям от 3 до 6 лет назначают в разовой дозе по 0,1 г (5 капель) 2–3 раза в день, от 6 до 12 лет – по 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2–3 раза в день. Курс лечения – не менее 1 месяца.

Витамин С принимает участие в синтезе коллагена, эластина, гликозаминогликанов, заживлении ран, образовании рубца. Доза – 350–500 мг/сут. Дополнительно к витамину С назначают витамин Р, содержащий биофлавоноиды (рутин, кверцетин, катехины), которые стабилизируют молекулу коллагена, укрепляют основное вещество СТ, ингибируют гиалуронидазу. Витамин Е<sup>1</sup> – анаболизант, антиоксидант, укрепляет мышечный каркас. Доза – 400 мг/сут. Витамин В<sub>6</sub> – увеличивает содержание цистеина (основная аминокислота структурного белка СТ кожи, волос и ногтей – кератина), переносит магний внутрь клетки. Препараты витаминов группы В: нейромультивит<sup>4</sup>. 1 табл. содержит 100 мг тиамин (витамин В<sub>1</sub>); 200 мг пиридоксина (витамин В<sub>6</sub>) и 200 мкг цианокобаламина (витамин В<sub>12</sub>). Доза – ¼ таблетки 1 раз в день детям от 3 до 6 лет; ½ табл. – детям от 6 до 12 лет. Продолжительность курса 1 месяц. Мильгамма композитум<sup>6</sup>, 1 драже содержит: бенфотиамин – 100 мг, пиридоксин – 100 мг. Доза: 1 драже 1 раз в день детям от 6 до 12 лет. Мильгамма<sup>5</sup> (2 мл), раствор для инъекций. Одна ампула содержит: тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мкг. Курс 1 месяц.

Минеральная поддержка проводится путем назначения органических солей магния (лактат, цитрат, пидолат) в комбинации с магниофиксатором пиридоксином (витамин В<sub>6</sub>), улучшающим биоусвояемость магния – препаратами Магне В<sub>6</sub>. Доза Магне В<sub>6</sub> табл.: детям ≥ 6 лет (масса тела более 20 кг) – 4–6 табл/сутки, Магне В<sub>6</sub> Форте табл.: детям ≥ 6 лет (масса тела более 20 кг) – 2–4 табл/сутки, Магне В<sub>6</sub> – питьевой раствор: детям ≥ 1 года (масса тела более 10 кг) – 1–4 ампулы/сутки). Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2–3 раза в день во время еды. Курс – 1 месяц. По показаниям назначают: Био-медь<sup>5</sup>, 1 табл. – 7 мг аспарагината меди (2 мг меди); при отсутствии – 1 % раствор меди сульфата в растворе молока, минимальная доза – 1 капля на год жизни; Био-Марганец<sup>5</sup>, 1 табл. содержит 12,5 мг аспарагината Mn (~2 мг Mn); Цинкит, 1 табл. содержит 44 мг сульфата цинка. Дозы: детям до 1 года – 10–15 мг/сут; 2–12 лет – 15–25 мг/сут. Неоселен – раствор для приема внутрь в разведении 1:50. Детям до 1 года – 25 кап. (5 мкг селена), 1–2 лет – 2,5 мл (10 мкг), 2–5 лет – 5 мл (20 мкг), 5–12 лет – 10 мл (45 мкг), старше 12 лет – 15–20 мл (67,5–90 мкг) 1 раз/сут. Селенохел<sup>4</sup> – 1 табл. содержит 0,21 мг селенопирана (50 мкг селена). Детям старше 12 лет по 1 табл. в день во время еды. Следует помнить о взаимодействии витаминно-минеральных комплексов. Являются синергистами: витамины А, Е и С; витамины С и Р; витамин Е и селен; витамин D и кальций; коэнзим Q<sub>10</sub>

Здесь и далее по тексту: препараты, разрешенные детям: <sup>1</sup> – с 1 года, <sup>2</sup> – с 2 лет, <sup>3</sup> – с 5 лет, <sup>4</sup> – с 12 лет, <sup>5</sup> – с 15 лет, <sup>6</sup> – официальные данные о применении в детском возрасте отсутствуют.

и магний; L-карнитин (Элькар) и коэнзим Q<sub>10</sub> (Кудевита<sup>4</sup>). Действуют как антогонисты: витамины С и В<sub>12</sub>; кальций, магний, цинк и железо; витамины А, Е и витамин К.

2. *Коррекция метаболизма гликозаминогликанов* осуществляется путем назначения пероральных хондропротекторов из группы хондроитинсульфатов (хондроитина сульфат<sup>6</sup>, хондроксид<sup>6</sup>, структум<sup>5</sup>), гликозаминогликанов (ДОНА<sup>4</sup>, глюкозамина сульфат<sup>5</sup>) либо препаратов комбинированного действия (артра<sup>5</sup>, артрофлекс<sup>6</sup>), которые содержат комбинацию хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. Хондропротекторы участвуют в регуляции метаболизма хондроцитов и подавлении синтеза ферментов, повреждающих суставной хрящ. По оценке Европейской ассоциации ревматологов (EULAR), хондропротекторы (степень доказательности IA) безопасны и показаны для купирования болевого синдрома (уровень рекомендаций А) [60]. Методом мета-анализа убедительно доказана терапевтическая эффективность глюкозамина сульфата [67]. При суставных болях у детей следует начинать с хондропротекторов местного действия (хондроксид мазь<sup>4</sup>, хондроитин-АКОС мазь<sup>5</sup>, алфлутоп-крем<sup>6</sup>) либо противовоспалительного лекарственного средства диметилсульфоксида<sup>4</sup>, эффективность которого подтверждена результатами двойного слепого контролируемого исследования [51]. При отсутствии эффекта назначают пероральный хондроитин сульфат (структум<sup>5</sup>, хондроитин-АКОС<sup>5</sup>). Доза подросткам – 750–1000 мг 2 раза в день. Продолжительность курса 3–6–12 месяцев.

3. *Стабилизация минерального обмена* проводится с помощью препаратов, нормализующих фосфорно-кальциевый обмен: эргокальциферол, витамин D<sub>3</sub>Бон и препаратов кальция: кальций D<sub>3</sub> Никомед<sup>3</sup>, натекаль D<sub>3</sub><sup>4</sup>; витрум кальциум с витамином D<sup>4</sup>; оссеин-гидроксипатитные комплексы (остеокеа<sup>3</sup>). По показаниям назначают: Магне В<sub>6</sub><sup>1</sup>, цинкит и витаминно-минеральные комплексы (юникап<sup>2</sup>, супрадин<sup>2</sup>, дуовит<sup>4</sup>, олиговит<sup>2</sup>, компливит<sup>2</sup>).

4. *Коррекция биоэнергетического состояния организма* осуществляется путем назначения препаратов, стимулирующих выработку АТФ (фосфаден<sup>6</sup>, Кудевита<sup>4</sup>, кудесан для детей<sup>1</sup>, коэнзим Q<sub>10</sub><sup>4</sup>; Элькар, эликсир янтарный<sup>3</sup> и др.).

Кудевита<sup>4</sup> (убидекаренон) – лекарственный препарат коэнзима Q<sub>10</sub>. Применяется для профилактики и устранения дефицита коэнзима Q<sub>10</sub>, при заболеваниях сердца, интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках. Назначают в дозе от 30 мг (1 капс.) до 90 мг (3 капс.) в сутки. Курс лечения 1–3 месяца.

Следует помнить, что препараты, стимулирующие процессы клеточного энергообмена, назначаются утром либо в первую половину дня, а Кудевита<sup>4</sup>, рибоксин<sup>6</sup> и калия оротат, повышающие активность цикла Кребса, – во вторую половину дня и вечером.

5. *Стабилизация процесса перекисного окисления*. Способствуют угнетению свободнорадикального окисления, улучшению тканевого дыхания, быстрому удалению перекисей и токсических радикалов кислорода: Кудевита<sup>4</sup>, кудесан для детей<sup>1</sup>, коэнзим Q<sub>10</sub><sup>4</sup>, липоевая кислота<sup>3</sup>, Омега-3<sup>2</sup> и аналоги.

#### 5.1.4. Примерные схемы медикаментозной терапии:

Схема 1. Утро, обед. До еды: Пролин<sup>4</sup> 0,5, капс., 1–2 раза в день. Доза по возрасту. Курс – 2 мес.

После еды: Магне В<sub>6</sub> питьевой раствор – 1 амп. – 2–4 раза в день. Курс – 4 мес.

Схема 2. Утро. После еды. Курсами со сменой препаратов:

аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день. Курс – 4 нед.;

Элькар 30 % раствор (доза по возрасту) в сочетании с Кудевита<sup>4</sup>, 0,03 капс., 1–3 раза/сут, у детей – с 12 лет жизни. Курс – 4 нед.;

Милдронат, табл., 0,25 (доза по возрасту); 1–2 раза в первую половину дня. Курс – 4 нед.;

витамин Е (доза по возрасту) на ночь. Курс – 4 нед.

Схема 3. Утро, обед: Структум<sup>5</sup>, капс., 0,5; 2 раза в день во время еды. Курс – 4 мес.; на ночь: Кальций-форте, табл., 0,5 (доза по возрасту). Курс – 1–2 мес.

Схема 4. До еды: Пролин<sup>4</sup> 0,5, капс.; 1–2 раза в день (доза по возрасту). Курс – 2 мес.

После еды: Магне В<sub>6</sub> Форте, 1 табл., 2–4 раза в день (доза по возрасту). Курс – 1 мес.

Препараты железа – 1–2 раза в день. Доза по возрасту. Курс – 2 мес.

Далее: Предуктал<sup>6</sup> 0,02 в табл. – 1 табл. 3 раза в день (доза по возрасту). Курс – 2 мес.

### 5.2. Особенности терапии наследственных нарушений соединительной ткани

#### 5.2.1. Синдром Марфана

Показана обогащенная белком, витаминами, макро- и микроэлементами пища. Детям с чрезмерно высоким ростом уже с раннего возраста и на весь период роста назначают продукты питания (оливковое, тыквенное, соевое, хлопковое масло, семена подсолнечника, сало и др.), содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (см. раздел 5.1).

Показаны ЛФК, массаж, индивидуально подобранная двигательная активность, бальнеотерапия, закаливание (см. раздел 5.1.1.). Противопоказаны тяжелые физические и психические нагрузки, занятия спортом.

При дилатации аорты детям с СМ рекомендуют динамическое ЭхоКГ-наблюдение с интервалом 1 раз в 6–12 месяцев с учетом диаметра корня аорты и при наличии показаний – назначение β-адреноблокаторов<sup>6</sup> или лозартана<sup>4</sup>. Профилактическое действие данной группы препаратов доказано у взрослых и наиболее выражено при диаметре аорты 4 см.

Факторами риска расслоения аорты являются: увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы 5 см, нарастание дилатации аорты более чем на 2 мм в год, наличие расслоения аорты у близких родственников больного. Хирургическое лечение аневризмы аорты (протезирование измененного участка) у пациентов с СМ может быть рекомендовано при размере аорты более 50 мм. При размерах аорты от 46 до 50 мм оперативное вмешательство рекомендуется в случае тяжелой аортальной или митральной недостаточности, нарастании размеров аорты более 2 мм в год, планируемой беременности или наличии отягченного по расслоению аорты семейного анамнеза.

Хирургические вмешательства на аорте у пациентов с синдромами Марфана, Элерса – Данло, Луиса – Дитца, двустворчатый аортальный клапаном следует планировать уже при размерах аорты 40–50 мм или индексе площади корня аорты ( $\omega^2/\text{рост}$  – в см<sup>2</sup>/м), превышающем 10. Для пациентов с синдромом Луиса – Дитца хирургическая коррекция аорты может быть рекомендована в случае подтвержденной мутации в генах *TGFBR1* и *TGFBR2* уже при размерах аорты 42 мм по ЭхоКГ (внутренняя граница) или 44–46 мм по КТ или МРТ (класс доказательств 2а, уровень доказательности С).

Повывших хрусталика, осложненный вторичной глаукомой, дегенерация сетчатки с угрозой ее отслойки – абсолютное показание для оперативного лечения (удаления хрусталика) у больных СМ.

#### 5.2.2. Синдром Элерса – Данло

Терапия зависит от конкретных проявлений патологии, имеющейся у пациента. Показаны обогащенная белком, витаминами, макро- и микроэлементами пища (см. раздел 5.1), курсы массажа, физиотерапии

и лечебной физкультуры (см. раздел 5.1.1), защита кожи от травм и воздействия прямых солнечных лучей, профилактика инфицирования ран.

С целью размягчения келоидных рубцов проводят фонофорез 0,2 % раствора гидрокортизона, лидазы (0,1 г – 64 АЕ на 30 мл ацетатного буферного раствора или на 30 мл дистиллированной воды, подкисленной до pH = 5,0–5,2); фибринолизина (20000 ЕД – содержание одного флакона разводят в 200 мл дистиллированной воды, подкисленной до pH 5,0–5,2) и др.

Медикаментозное лечение при наличии показаний осуществляют путем назначения витаминных, минеральных комплексов, по показаниям – хондропротекторов, оссеин-гидроапатитных и биоэнергетических препаратов, которые принимаются сочетанными курсами 2–3 раза в год, продолжительностью по 2–4 месяца (см. раздел 5.1.3). Прогрессирующий болевой синдром у пациентов с СЭД со сколиозом III–IV степени, выраженная деформация грудной клетки, тяжелая степень плоскостопия служат показанием к проведению оперативного лечения, которое следует осуществлять в состоянии относительной ремиссии метаболизма СТ.

### 5.2.3. Несовершенный остеогенез

Показан щадящий образ жизни, диета, обогащенная белком, кальцием, фосфором, магнием и микроэлементами (см. раздел 5.1). Активно применяются щадящий массаж, ЛФК, бальнеолечение, психотерапия. Для ускорения заживления переломов проводят электрофорез 5 % раствора кальция хлорида, 4 % раствора магния сульфата, 2 % раствора меди сульфата, 2 % раствора цинка сульфата по 4-электродной методике на воротниковую зону или местно.

По показаниям используется симптоматическая (см. раздел 5.1.1) и патогенетическая медикаментозная с учетом выявленных метаболических нарушений (см. раздел 5.1.3) терапия. Показаны бифосфонаты (этидронат, памидронат, алендронат, неридронат), обладающие выраженной антирезорбтивной активностью. Внутривенное введение памидроната (0,5–1 мг/кг) или прием алендроната улучшают качество жизни больных детей, тормозят резорбцию костной ткани, снижая риск развития переломов и уменьшая интенсивность болевого синдрома. Длительно, с учетом клинико-биохимических показателей, назначают этидронат (10 мг/кг в сутки внутривенно 3–7 дней в месяц или внутрь 20 мг/кг курсами до 30 дней). При несовершенном остеогенезе III типа показано раннее начало лечения (со 2-го месяца жизни) неридронатом, который оказывает положительное влияние на рост ребенка и снижает частоту переломов.

При костных деформациях проводят курсы консервативной терапии, подготавливая пациентов к предстоящим оперативным ортопедическим методам лечения, которые следует проводить на фоне относительной стабилизации показателей метаболизма коллагена. Разработаны научные основы и начаты клинические испытания по генной терапии данного заболевания.

### 5.2.4. Синдром гипермобильности суставов

Терапия преимущественно базируется на кинезотерапии с индивидуализированным подбором упражнений, выполняемых в домашних условиях, направ-

ленных на укрепление мышечного корсета в целом и мышечного аппарата, окружающего проблемные суставы [68]. Следует использовать сочетание динамических и статических упражнений (см. Приложение 7), выработать правильный стереотип движений.

По показаниям используют ортопедическую обувь, супинаторы, ортезы, корсеты, бинтование эластичным бинтом гипермобильных суставов. Не показаны профессиональные занятия спортом, балетом и музыкой, особенно фортепиано (длительное статическое напряжение) [8, 9, 53, 66].

Наличие выраженного болевого синдрома требует проведения курсового физиотерапевтического лечения (см. раздел 5.1.1) и назначения НПВП (см. раздел 5.1.2).

### 5.2.5. Пропалс митрального клапана

Пациенты с ПМК и жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), требующие терапии β-адреноблокаторами. Ортопедическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, а в тяжелых случаях – приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут быть следствием дефицита магния и служить основанием для назначения органических солей магния (магния цитрат, лактат, пидолат) в сочетании с магниофиксатором пиридоксином. Доказано, что органические соли магния в составе препарата Магне В6, усваиваются лучше неорганических солей, а благодаря наличию витамина В6 (пиридоксина) в составе препарата магний дольше удерживается в клетках.

Пациентам с ПМК и транзиторными ишемическими атаками на фоне синусового ритма и без тромбов в левом предсердии показана терапия ацетилсалициловой кислотой (75–325 мг/сут), перед назначением которой необходимо убедиться в отсутствии оксалатурии и уточнить данные семейного анамнеза по поводу мочекаменной болезни. Прием ацетилсалициловой кислоты можно ограничить у пациентов с ПМК, перенесших инсульт, но не имеющих признаков митральной регургитации, фибрилляции предсердий, тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии указанных осложнений или неэффективности ацетилсалициловой кислоты показан прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0.

С целью профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях, сопровождающихся бактериемией, пациентам с ПМК, в особенности при наличии митральной регургитации, утолщении створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия, назначают антибиотики.

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, сопровождающейся клинической симптоматикой или дилатацией, а также систолической дисфункцией левого желудочка. В большинстве случаев при ПМК эффективна реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана.

## 6. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Характер диспансерного наблюдения и проводимых клинико-инструментальных обследований пациентов с ННСТ и ДСТ определяется тяжестью течения заболевания. На поликлиническом этапе реабилитации осуществляется оценка физического развития ребенка, уровня артериального давления, состояния ге-

мограммы и анализов мочи. Анализируется состояние и самочувствие пациента, двигательный режим, диета, адекватность ЛФК и спортивных нагрузок, профориентация подростков. Особый акцент делается на оценку состояния опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органов зрения, зубо-челюстной

области, особенности течения заболеваний на фоне сопутствующей соединительнотканной патологии. При необходимости проводятся курсы фитотерапии, симптоматического немедикаментозного лечения.

Минимум один раз в год показаны осмотры окулиста, ортопеда, стоматолога, кардиолога, а по показаниям – других специалистов. Один раз в год необходимо контролировать состояние метаболизма СТ, уровень общего витамина D, общего и ионизированного кальция, магния, фосфора, цинка, меди, селена в сыворотке крови. При снижении минеральной плотности костной ткани один раз в 2 года, а при остеопорозе – один раз в год следует проводить контрольное денситометрическое исследование. При плоскостопии – один раз в год – оптическую подометрию, а при сколиозе – оптическую топографию позвоночника. Не реже чем один раз в год рекомендуется выполнять ЭКГ и УЗИ сердца, уделяя особое внимание состоянию корня аорты, степени пролабирования и миксоматозного изменения клапанов сердца. Дети с ДСТ требуют регулярного лечения в специализированных санаториях для больных с патологией опорно-двигательного аппарата, а по показаниям и сердечно-сосудистой системы. Пациенты с тяжелым течением заболевания нуждаются в пожизненном медицинском наблюдении, постоянном проведении немедикаментозной терапии, а при выявлении биохимических нарушений – в систематических курсах заместительной метаболической терапии.

**Вакцинация** проводится по общей схеме. Исключением являются пациенты с осложненным течением предыдущих прививок, которых вакцинируют по индивидуальному графику, щадящим методом с предварительной подготовкой.

**Военная служба.** Положение о Военно-врачебной экспертизе, утвержденное Постановлением Правительства РФ «Об утверждении Положения о Военно-врачебной экспертизе» № 565 от 4 июля 2013 года, содержит категории годности к военной службе в зависимости от характера и тяжести заболевания, но не имеет отдельной статьи, посвященной ДСТ.

Призывники с ННСТ могут быть признаны негодными по наследственному соматическому заболеванию. Призывники с проявлениями ДСТ могут быть признаны негодными или ограниченно годными к воинской службе при наличии органических изменений, например со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, нейроциркуляторная дисфункция с тяжелыми проявлениями), органов зрения (миопия высокой степени, болезни хрусталика, сосудистой оболочки, сетчатки), опорно-двигательного аппарата (сколиоз, плоскостопие, артроз, остеопороз). При определении годности основную роль играет не диагноз как таковой, а тяжесть нарушения функции органа или системы. В качестве основного диагноза указывается заболевание, нарушающее работу органа (системы) и ограничивающее функциональную способность.

**Медико-социальная экспертиза (МСЭ)** у пациентов с ННСТ и ДСТ проводится на основании выявленных при клинко-инструментальном обследовании нарушений. Основанием для признания лица в возрасте до 18 лет категории «ребенок-инвалид» является: значительное ограничение жизнедеятельности, приводящее к социальной дезадаптации вследствие нарушения развития, роста, способностей к самообслуживанию, передвижению, ориентации, контроля поведения, обучения, общения и трудовой деятельности в будущем.

В связи с тем что ДСТ не имеет статуса самостоятельной нозологической формы, при направле-

нии на МСЭ в качестве основного диагноза целесообразно указать ведущее заболевание или синдром, послуживший причиной утраты трудоспособности (варикозная болезнь нижних конечностей, ПМК, буллезная эмфизема, сколиотическая деформация позвоночника и т. п.). Необходимо подчеркнуть системный и прогрессивный характер патологии, перечислив ее основные проявления в графе «сопутствующие заболевания» [9].

**Профессиональная ориентация и экспертиза профессиональной пригодности.** Противопоказаны специальности, требующие значительного эмоционального и физического напряжения, длительного стояния и фиксированного положения туловища. Не показаны профессии, связанные с охлаждением и перегреванием, работой на высоте, с повышенной опасностью травматизма, воздействием электро-магнитных полей, токсических веществ, общей и локальной вибрации, а также перенапряжением зрения. Экспертиза профессиональной пригодности подростков должна проходить в несколько этапов, на каждом из которых врач решает задачи в соответствии с возрастом подростка, уровнем его общеобразовательной подготовки и состоянием здоровья.

**1-й этап** – проводится в детской поликлинике в рамках профилактических медицинских осмотров. В настоящее время медицинские осмотры школьников проводятся согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1346н от 21 декабря 2012 г. «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». Оценивается состояние здоровья, наличие возрастных функциональных отклонений, клинический скрининг на соединительнотканную патологию.

**На 2-м этапе** – (детская поликлиника), проводится экспертиза профессиональной пригодности в рамках предварительного и периодических медицинских осмотров. Оценивается тяжесть течения заболевания, исследуются функции зрительного и слухового анализаторов, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, адаптационный потенциал органов, наиболее уязвимых при действии того или иного профессионального фактора.

**3-й этап** предусмотрен в сложных случаях экспертизы профессиональной пригодности подростков с тяжелым течением ННСТ и ДСТ с привлечением консультанта по заболеваниям СТ и врача-профпатолога.

**Психотерапия.** Основная цель – выработка системы адекватных установок и закрепление новой линии поведения в семье пациента, что поможет обеспечить эффективность лечения ребенка. Важно разъяснить подростку (и обязательно его родителям) характер имеющихся у него клинических симптомов, обучить методам аутогенной тренировки. По показаниям осуществляется психологическая поддержка, психологическое консультирование, психологическая диагностика, психологический тренинг, психологическая коррекция, проводятся индивидуальные либо групповые методы психологической работы.

**Критериями эффективности диспансеризации** следует считать улучшение общего состояния ребенка (повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома, увеличение мышечной силы и тонуса, нормализация эмоционального состояния). Благоприятным признаком являются нарастание массы тела, прекращение прогрессирования сколиоза, кифоза, замедление темпов чрезмерного

роста, уменьшение степени деформации грудной клетки, прекращение или уменьшение частоты спонтанных вывихов в суставах, уменьшение степени миопии, геморрагического синдрома, рецидивов спонтанного пневмоторакса, улучшение состояния полости рта, стойкая ремиссия хронических заболеваний, ассоциированных с патологией соединительной ткани.

Объективным подтверждением эффективности диспансеризации являются результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Важно добиться стабилизации показателей метабо-

лизма СТ, минерального обмена, микроэлементов в сыворотке крови, а также улучшения инструментальных параметров (уменьшение степени пролабирования клапанов сердца, отсутствие прогрессирования диаметра корня аорты, увеличение сократительной способности миокарда, регрессирование признаков остеопороза по данным денситометрии, улучшение состояния интра- и экстракраниального кровотока по данным УЗДГ и др.). При ведении таких пациентов необходимо соблюдать определенные требования к режиму труда, отдыха и реабилитации, изложенных в главе 6. **ДСТ – это образ жизни.**

## 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение ННСТ – один из самых сложных разделов медицинской науки и педиатрии в частности. Благодаря научно-технической революции в генетике для многих моногенных заболеваний соединительной ткани с четким фенотипом и установленным типом наследования идентифицированы сотни мутаций и предложены новые перспективные методы молекулярной диагностики. Однако большинство из них в России пока недоступно. Поэтому особое практическое значение имеют представленные в рекомендациях педиатрические аспекты выявления ряда ННСТ, имеющих согласованные международные критерии диагностики. Это поможет создать однотипные группы больных детей для верификации диагноза в будущем.

Для поиска генов-кандидатов, отвечающих за формирование ДСТ без четко очерченной клинической картины и типа наследования, наиболее адекватным представляется метод полногеномного сканирования однонуклеотидных полиморфных замен (SNPs). Однако сложность его использования заключается в отсутствии четких критериев диагностики при отборе больших групп больных с однотипной клинической картиной. Предложенные алгоритмы диагностики ДСТ и ее фенотипов у детей,

могут помочь решению этой чрезвычайно сложной задачи. Вполне логично предположить, что к ДСТ сегодня мы относим не только редко встречающиеся моногенные заболевания со смешанным фенотипом, но и целый ряд генетически неоднородных моногенных форм, обусловленных «мягкими» мутациями, которые идут под маской полигенно-мультифакториальной патологии.

Врач-педиатр должен уметь диагностировать классифицируемые моногенные ННСТ, ДСТ и диспластические фенотипы, знать показания для медико-генетического консультирования, уметь определить тактику ведения и план лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений, улучшение качества жизни и профилактику развития возможных осложнений у ребенка.

Дальнейшее накопление знаний в области диагностики различных ННСТ, ДСТ и ее фенотипов, проведение многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на поиск эффективных методов лечения и профилактики, станут основанием для дальнейшего углубления наших знаний в этой области медицины и совершенствования данных рекомендаций.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

**Мультидисциплинарный подход при диагностике наследственных нарушений соединительной ткани: перечень необходимых специалистов**

Первый этап – скрининг
Педиатр
Кардиолог
Ортопед
Окулист
Невролог
Гастроэнтеролог
Нефролог
Оториноларинголог
Стоматолог
Второй этап – уточнение диагноза
Педиатр-координатор
Гематолог
Пульмонолог
Эндокринолог
Иммунолог
Хирург
Детский андролог
Детский гинеколог
Дерматолог
Психолог
Психотерапевт
По показаниям – генетик

Приложение 2

**План минимальных (1-й этап) и возможных (2-й этап) инструментальных методов обследования**

Первый этап – скрининг
<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭКГ, ЭхоКГ</li> <li>УЗИ внутренних органов</li> <li>УЗИ шейного отдела позвоночника (ШОП)</li> <li>Рентгенография ШОП</li> <li>Рентгенография других отделов позвоночника (по показаниям)</li> <li>Нейросонография (НСГ)</li> <li>УЗДГ сосудов в экстра- и интракраниальных режимах</li> <li>ЭЭГ (по показаниям)</li> <li>Рентгенография органов грудной клетки (по показаниям)</li> </ul>
Второй этап – уточнение диагноза
<ul style="list-style-type: none"> <li>Велоэргометрия, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование АД, variability сердечного ритма</li> <li>Спирометрия, спирография</li> <li>Дуплексное сканирование вен (по показаниям)</li> <li>МРТ позвоночника (по показаниям)</li> <li>Исключение дуральной эктазии (МРТ)</li> <li>Исключение протрузии вертлужной впадины (рентгенография)</li> <li>Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и всего скелета</li> <li>Плантограмма</li> <li>МРТ в режиме ангиографии (по показаниям)</li> <li>УЗИ чревного отдела аорты (по показаниям)</li> <li>МРТ легких (по показаниям)</li> </ul>

**План минимального (1-й этап) и возможного  
(2-й этап) лабораторного обследования**

<b>Первый этап – скрининг</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• клинический анализ крови</li> <li>• клинический анализ мочи</li> <li>• клиническая биохимия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• оксипролин (ОП)</li> <li>• гликозаминогликаны (ГАГ) сут/мочи</li> </ul>
<b>Второй этап – уточнение диагноза</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Распад (ОП сут/мочи, пирилинкс-D сут/мочи, <math>\beta</math>-Cross Laps тест крови и др.) и синтез коллагена 1-го типа (остеокальцин, общий аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа, общий PINP)</li> <li>• Ca, P, Mg, K, Ca<sup>++</sup>, общий витамин D<sub>3</sub>(ОН), ПТГ, КТ, ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> сыворотки крови; Ca, P сут/мочи (по показаниям).</li> <li>• Коллагеноспецифические микроэлементы крови/тканей: Mn, Cu, S, Si, Zn, Se, B (волосы)</li> <li>• Агрегационная функция тромбоцитов, фактор Виллебранда, фибриноген, протромбин, полиморфизм генов фолатного цикла и определение предрасположенности к тромбофилии (по показаниям)</li> <li>• Основные субпопуляции иммунокомпетентных клеток, IgA, IgM, IgG, IgE, ЦИК, показатели фагоцитоза в реакции с НСТ (по показаниям)</li> <li>• Молекулярно-генетические исследования</li> </ul>	

**ПЕРЕЧЕНЬ РЯДА НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ  
С МАРФАНОПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ**

1. Синдром гипермобильности суставов (JOINT LAXITY, FAMILIAL; OMIM: 147900)
2. Синдром наследственного пролапса митрального клапана (MITRAL VALVE PROLAPSE, FAMILIAL, OMIM: 157700)
3. MASS-синдром (MASS SYNDROME, OMIM: 604308)
4. Синдром Мардена – Уолкера (MARDEN-WALKER SYNDROME; OMIM: 248700)
5. Синдром хрупкой роговицы (BRITTLE CORNEA SYNDROME 1; OMIM: 229200)
6. Синдром Вейла-Марчезани, 2 (WEILL-MARCHESANI SYNDROME 2, OMIM: 608328)
7. Синдром Стиклера, тип 1 (STICKLER SYNDROME, TYPE I, OMIM: 108300)
8. Синдром Стиклера, тип 1, несиндромальный, преимущественно с глазной симптоматикой (STICKLER SYNDROME, TYPE I, NONSYNDROMIC OCULAR; OMIM: 609508)
9. Синдром Стиклера, тип 2 (STICKLER SYNDROME, TYPE II; OMIM: 604841)
10. Синдром Стиклера, тип 3 (STICKLER SYNDROME, TYPE III; OMIM: 184840)
11. Наследственная контрактурная арахнодактилия, синдром Билса (ARTHROGRYPOSIS, DISTAL, TYPE 9; BEALS SYNDROME; OMIM: 121050)
12. Шпритцена – Гольдберга краниосиностоз, марфаноидный синдром с краниосиностозом (SHPRINTZEN-GOLDBERG CRANIOSYNOSTOSIS SYNDROME; MARFANOID CRANIOSYNOSTOSIS SYNDROME; OMIM: 182212)
13. Синдром Cutis laxa неонатальный, с марфаноидным фенотипом (CUTIS LAXA, NEONATAL, WITH MARFANOID PHENOTYPE; OMIM: 614100)
14. Множественная эндокринная неоплазия, тип IIB (MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE, IIB, OMIM: 162300)
15. Болезнь Пайла (PYLE DISEASE, OMIM: 265900)
16. Марфаноидный фенотип с микроцефалией и гломерулонефритом (MARFANOID HABITUS WITH MICROCEPHALY AND GLOMERULONEPHRITIS, OMIM: 248760)
17. Марфаноидный фенотип с situs inversus (MARFANOID HABITUS WITH SITUS INVERSUS, OMIM: 609008)
18. Марфаноидный синдром с умственной отсталостью (MARFANOID MENTAL RETARDATION SYNDROME; OMIM: 248770)
19. Умственная отсталость, сцепленная с X-хромосомой, синдромная, тип Снайдера – Робинсона (MENTAL RETARDATION, X-LINKED, SYNDROMIC, SNYDER-ROBINSON TYPE; OMIM: 309583)
20. Гомоцистинурия (HOMOCYSTINURIA; OMIM: 236200)
21. Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией (METHYLMALONIC ACIDURIA AND HOMOCYSTINURIA; OMIM: 277400)
22. Тетрасомия 15q26 (TETRASOMY 15q26; OMIM: 614846)
23. Синдром трисомии хромосомы 8 (CHROMOSOME 8 TRYSOMY SYNDROME)
24. Синдром 9p- (CHROMOSOME 9p DELETION SYNDROME; OMIM: 158170)
25. Синдром дупликации 17p13.3 (CHROMOSOME 17p13.3 DUPLICATION SYNDROME; OMIM: 613215)
26. Синдром del (3)q(29), синдром del (5)p (15.33), синдром Луян – Фринса (LUJAN-FRYNS SYNDROME, OMIM: 309520)
27. Синдром задержки умственного развития, X-сцепленный (MENTAL RETARDATION, X-LINKED, SYNDROMIC, RAYMOND TYPE; OMIM: 300799)
28. Синдром Клайнфельтера (KLINEFELTER SYNDROME)

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ  
С ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ**

1. Синдром Элерса – Данло, с периодонтитом (EHLERS-DANLOS SYNDROME, PERIODONTITIS TYPE; OMIM: 130080); ранее СЭД VIII типа
2. Синдром Элерса – Данло с дисфункцией тромбоцитов из-за патологии фибронектина (EHLERS-DANLOS SYNDROME WITH PLATELET DYSFUNCTION FROM FIBRONECTIN ABNORMALITY; OMIM: 225310), ранее СЭД X типа
3. Синдром Элерса – Данло, мышечно-контрактурный тип (EHLERS-DANLOS SYNDROME, MUSCULO-CONTRACTURAL; OMIM: 601776)
4. Синдром Элерса – Данло, неспецифический тип

(EHLERS-DANLOS SYNDROME, UNSPECIFIED TYPE; OMIM: 130090)

5. Синдром Элерса – Данло, тип Бислей – Коэна (EHLERS-DANLOS SYNDROME, BEASLEY-COHEN TYPE; OMIM: 608763)

6. Синдром Элерса – Данло, аутосомно-рецессивный, кардиоваскулярная форма (EHLERS-DANLOS SYNDROME, AUTOSOMAL RECESSIVE, CARDIAC VALVULAR FORM; OMIM: 225320)

7. Синдром Элерса – Данло, прогероидный тип, 1 (EHLERS-DANLOS SYNDROME PROGEROID TYPE 1; OMIM: 130070)

8. Синдром Элерса – Данло, прогероидный тип, 2 (EHLERS-DANLOS SYNDROME PROGEROID TYPE 2; OMIM: 615349).

9. Синдром затылочного рога (OCCIPITAL HORN SYNDROME; OMIM: 304150).

10. Семейная нестабильность суставов (JOINT LAXITY, FAMILIAL; OMIM: 147900).

11. Марфаноидной гипермобильности синдром (MARFANOID HYPERMOBILITY SYNDROME; OMIM: 154750).

12. Дисплазия клапанов сердца, X-сцепленная (CARDIAC VALVULAR DYSPLASIA, X-LINKED; OMIM: 314400)

13. Синдром Ларсена (LARSEN SYNDROME; OMIM: 150250)

14. Множественные вывихи суставов, нанизм, черепно-лицевые дисморфии и врожденные пороки сердца, синдром Ларсена, аутосомно-рецессивный (MULTIPLE JOINT DISLOCATIONS, SHORT STATURE, CRANIOFACIAL DYSMORPHISM, AND CONGENITAL HEART DEFECTS MULTIPLE; LARSEN SYNDROME, AUTOSOMAL RECESSIVE; OMIM: 245600)

15. Ларсен-подобный синдром (LARSEN-LIKE SYNDROME; OMIM: 608545)

16. Синдром вялой кожи (CUTIS LAXA, AUTOSOMAL RECESSIVE, TYPE IIA; OMIM: 219200)

17. Спондилоэпиметафизарная дисплазия с нестабильностью суставов, тип 1, с наличием/отсутствием переломов (SPONDYLOEPIMETAPHYSEAL DYSPLASIA WITH JOINT LAXITY, TYPE 1, WITH OR WITHOUT FRACTURES; OMIM: 271640).

18. Спондилохейродисплазия, элерсоподобный синдром (SPONDYLOCHEIRODYSPLASIA, EHLERS-DANLOS SYNDROME-LIKE; OMIM: 612350)

19. Синдром врожденного вывиха бедра с гипермобильностью пальцев и лицевыми дисморфиями (HIP, CONGENITAL DISLOCATION OF, WITH HYPEREXTENSIBILITY OF FINGERS AND FACIAL DYSMORPHISM; OMIM: 601450)

20. Гетеротопия перивентрикулярная с признаками синдрома Элерса – Данло (HETEROTOPIA, PERIVENTRICULAR, EHLERS-DANLOS VARIANT; OMIM: 300537)

Приложение 6

## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ – ЭТО ОБРАЗ ЖИЗНИ

(памятка для детей и их родителей)





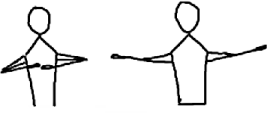
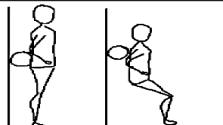

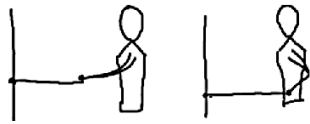
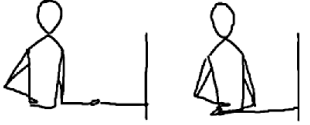


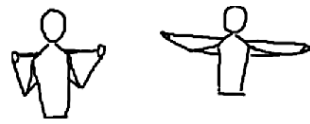
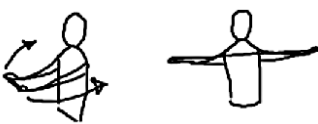
### Показаны:






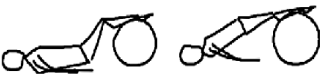

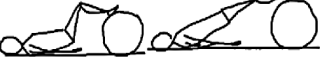
- Продукты питания, обогащенные белками (мясо, рыба, кальмары, фасоль, орехи), гликозаминогликанами при отсутствии противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта 2–3 раза в неделю – крепкие бульоны, заливные блюда из мяса и рыбы, витаминами (С, А, Е, РР, группы В – В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>), макро- и микроэлементами (кальцием, фосфором, магнием, медью, цинком, селеном, марганцем, кремнием, серой, бором).
- При чрезмерно высокому росту – с раннего возраста постоянный прием высокожировых энпитов класса Омега-3, тормозящих секрецию гормона роста.
- Ежедневные (с учетом переносимости) физические тренировки, направленные на укрепление мышц спины, живота и конечностей. Упражнения проводятся в бесконтактном статико-динамическом режиме, в положении лежа на спине.
- Аэробные тренировки сердечно-сосудистой системы (ходьба пешком, путешествия, бег трусцой, комфортное катание на велосипеде, игра в настольный теннис, ходьба на лыжах, дозированная физическая нагрузка на тренажерах и др.).
- Гидропроцедуры, лечебное плавание, снимающее статическую нагрузку на позвоночник.
- Занятия физкультурой по ослабленной программе (спецгруппы, ЛФК).
- Ограничения (не более 3 кг) в ношении тяжестей, при подъеме которых использовать в качестве подъемника ноги, а не спину.
- Психологическая коррекция больных и членов их семей.
- При пролабировании клапанов сердца, расширении корня аорты – ежегодно ЭхоКГ и ЭКГ.
- При расширении корня аорты более 4 см – применение селективных β-адреноблокаторов в минимально эффективной индивидуально подобранной дозе под контролем пульса и уровня артериального давления.
- Ежегодный контроль за состоянием показателей обмена СТ, данными денситометрии, плантограммы, оптическая топография позвоночника и др.
- По показаниям – коррекция выявленных метаболических нарушений.
- При любых хирургических вмешательствах у больных с пролапсами клапанов с выраженными миксоматозными изменениями с целью профилактики эндокардита – назначение антибактериальных препаратов.
- Перед предстоящим оперативным лечением на клапанах сердца, суставах, грудной клетке, позвоночнике – коррекция выявленных биохимических нарушений.
- Медико-генетическое консультирование перед вступлением в брак.

### Противопоказаны:

- Разновидности контактного спорта, тяжелая атлетика, изометрические тренировки, участие в спортивных соревнованиях, тяжелые сельскохозяйственные работы, походы на длительные дистанции, психические перегрузки.
- При гипермобильности суставов – растяжки, висы, чрезмерное вытяжение позвоночника.
- Профессии, связанные с большими физическими и эмоциональными нагрузками, вибрацией, контактами с химическими веществами, воздействием высоких температур и радиации.
- При склонности к спонтанному пневмотораксу – резкие колебания атмосферного давления, ныряние, пользование метро, полеты на самолете.
- Проживание в зонах жаркого климата и повышенной радиации.

## КОМПЛЕКС УПРАЖНЕНИЙ (ПО И. А. ВИКТОРОВОЙ И СОАВТ., 2011)

	И.п.: ноги на ширине плеч. Поднять руки через стороны вверх, вдохнуть, потянуться, опустить руки, выдохнуть	5 раз
	Выполнить круговые движения поочередно в лучезапястных, локтевых, плечевых суставах	10 повторений в обе стороны
	И.п.: стоя на одной ноге. Выполнить вращение в коленных, а затем в голеностопных суставах	10–15 повторений
	Симметричное вращение плеч вперед, затем назад	10 раз вперед и назад
	Рывковые движения руками на 4 счета	10 повторений
	И.п.: стоя спиной к стене, мяч на уровне поясницы. Выполнять приседания. Угол сгибания в коленном суставе не более 90°	10–20 повторений
	И.п.: стоя спиной к стене, руки согнуты в локтевых суставах, прижаты к корпусу, эспандер слегка натянут. Выпрямить руки вперед на выдохе, вернуться в исходное положение	10 повторений
	И.п.: руки выпрямлены перед собой, эспандер закреплен впереди и слегка натянут. Сгибать руки в локтевых суставах, приводя их к поясу на выдохе, одновременно сводить лопатки. На выдохе вернуться в и.п.	10 повторений
	И.п.: рука согнута в локтевом суставе на 90° и, растягивая, эспандер приводится к животу	По 10 повторений для правой и левой руки
	И.п.: стоя или сидя, руки согнуты в локтях и разведены в стороны, удерживая эспандер, закрепленный сзади. На выдохе сводить руки перед собой, на вдохе – вернуться в исходное положение	10 повторений
	И.п.: руки согнуть в локтевых суставах, локти расположить по бокам от туловища. Эспандер удерживать на уровне плечевых суставов перед собой, растягивая его в стороны	10 повторений
	И.п.: руки согнуть в локтевых суставах, локти расположить по бокам от туловища. Эспандер удерживать на уровне плечевых суставов за спиной, растягивая его в стороны	10 повторений
	И.п.: руки выпрямить перед собой параллельно полу. Растягивать эспандер в стороны, удерживая его на уровне плечевых суставов	10–15 повторений

	<p>И.п.: сидя или стоя. Эспандер закреплен над головой, руки подняты вверх, эспандер слегка натянут. На выдохе опустить руки через стороны так, чтобы кисти находились на уровне плечевого сустава. Удерживать положение несколько секунд и на вдохе поднять руки вверх</p>	<p>10 повторений</p>
	<p>И.п.: сидя на мяче, эспандер фиксирован ногами. На выдохе растянуть эспандер, поднять плечи, свести лопатки. Удерживать положение несколько секунд. Вернуться в и.п., выдох</p>	<p>10 повторений</p>
	<p>И.п.: сидя на стуле, руки выпрямлены вперед и вверх. Эспандер закреплен сверху. При растягивании эспандера руки приводятся к туловищу, а спина остается прямой</p>	<p>10–15 повторений</p>
	<p>И.п.: лежа на животе, эспандер закреплен в области голеностопных суставов. Выполнять сгибание в коленных суставах</p>	<p>10–15 повторений</p>
	<p>И.п.: сидя на стуле, одна нога выпрямлена. Один конец эспандера в руках, другой закреплен на стопе. Выполнять подошвенное сгибание</p>	<p>10–15 повторений</p>
	<p>И.п.: лежа на спине, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, руки скрещены на груди. Поднимать на выдохе верхнюю часть туловища, не отрывая поясницы от пола</p>	<p>15–20 повторений</p>
	<p>И.п.: лежа на полу, правую ногу положить на колено левой ноги. Приподнять голову и плечи и одновременно потянуться локтем левой руки к колену правой ноги</p>	<p>15–20 повторений</p>
	<p>И.п.: лежа животом на мяче: ноги параллельно полу или чуть вверх. Теперь «ходите» на руках так, чтобы мяч прокатывался от голеней до груди и обратно</p>	<p>Прокатите мяч 10 раз</p>
	<p>И.п.: сидя на мяче, эспандер фиксирован ногами. На выдохе растянуть эспандер, поднять плечи, свести лопатки. Удерживать положение несколько секунд. Вернуться в и.п., выдох</p>	<p>10 раз</p>
	<p>И.п.: сидя на мяче. Перекатываться вперед и назад</p>	<p>20 повторений</p>
	<p>Поочередно поднимать противоположную руку и ногу</p>	<p>10 повторений</p>
	<p>И.п.: лежа на полу, ноги на мяче. Поднимать таз над полом, исключая прогибание в пояснице</p>	<p>10 повторений</p>
	<p>И.п.: сидя на мяче. Поочередно поднимать противоположную руку и ногу, сохраняя равновесие</p>	<p>10 повторений</p>
	<p>И.п.: сидя. Сжимать мяч между коленными суставами.</p>	<p>10–15 повторений</p>
	<p>И.п.: лежа спиной на полу, упираясь в мяч стопами. Медленно поднимать и опускать таз</p>	<p>10–15 повторений</p>

	И.п.: лежа животом на мяче. Руки и ноги расслаблены, касаются пола, голова опущена	Однократно, несколько секунд
	И.п.: то же. Кисти и колени на полу. Поднять горизонтально руки, выпрямить туловище. Удерживать положение 3–5 с. Вернуться в и.п., расслабиться	6–8 повторений
	И.п.: лежа спиной на мяче, корпус выпрямлен. Ноги согнуты под прямым углом. Опускайте ягодицы к полу (мяч немного «прокатывается» от поясницы к лопаткам), затем снова выпрямляйте корпус	25 повторений
	И.п.: сидя на мяче. Медленно наклонять туловище назад до горизонтального уровня с перекатом на спину до уровня лопаток. Вернуться в исходное положение	5–6 повторений
	а) Мяч, удерживаемый обеими руками прижать ко лбу. Надавливать на мяч головой, сохраняя нейтральное положение шеи	5–6 повторений
	б) Мяч прижать к затылку. Надавливать головой на мяч, сохраняя нейтральное положение шеи	5–6 повторений
	в) Мяч прижать к виску. Надавливать головой на мяч, сохраняя нейтральное положение шеи	5–6 повторений
	Выполнять подошвенное сгибание пальцев стопы, сжимая мяч	10–15 повторений
	Стопы расположены на мяче. Прокатывать мяч вперед и назад	10–15 повторений

В комплексе физических упражнений выделены базовая и вариативная части. Базовая часть комплекса обязательна для выполнения, включает дыхательные и общеразвивающие упражнения. Вариативная часть дает возможность выбора врачу и пациенту упражнений, исходя из особенностей, выявленных при обследовании. Она включает изометрические упражнения для мышц,

окружающих проблемные суставы, упражнения с сопротивлением, балансированием на гимнастическом мяче. Комплексы упражнения выполняются пациентами в домашних условиях ежедневно или минимум 3 раза в неделю. Пациенту дают следующие установки: при выполнении упражнений должна отсутствовать боль; должно быть хорошее самочувствие на протяжении всего занятия [9].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**АД** – аутосомно-доминантный  
**АНФ** – антинуклеарный фактор  
**АР** – аутосомно-рецессивный  
**АСЛО** – антитела к стрептолизину О  
**ГАГ** – гликозаминогликаны  
**ГМС** – гипермобильность суставов  
**ГОП** – гидроксипролин  
**ВДГК** – воронкообразная деформация грудной клетки  
**ВЭЖХ** – высокоэффективная жидкостная хроматография  
**ДГМС** – доброкачественная гипермобильность суставов  
**ДДТ-стимуляция** – стимуляция диадинамическими токами  
**ДПИД** – дезоксипиридинолин  
**ДСТ** – дисплазия соединительной ткани  
**ДТ** – длина тела  
**ИФА** – иммуноферментный анализ  
**КДГК** – килеобразная деформация грудной клетки  
**КТ** – компьютерная томография

**НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты  
**ОП** – оксипролин  
**Пирилинкс-Д** – показатель резорбции костной ткани  
**ПМК** – пролапс митрального клапана  
**ПЦР** – полимеразная цепная реакция  
**РКА** – расширенный корень аорты  
**СВСТ** – системное вовлечение соединительной ткани  
**СГМС** – синдром гипермобильности суставов  
**СМ** – синдром Марфана  
**СМАД** – суточный мониторинг артериального давления  
**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов  
**СРБ** – С-реактивный белок  
**СТ** – соединительная ткань  
**СЭД** – синдром Элерса – Данло  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**УФО** – ультрафиолетовое облучение

**MAP** – малые аномалии развития  
**MAC** – малые аномалии сердца  
**MASS-синдром** (синоним MASS-фенотип) – (акроним: Mitral valve, Myopia, Aorta, Skeleton, Skin)  
**MD** – миксоматозная дегенерация створок митрального клапана  
**MP** – митральная регургитация  
**MPT** – магнитно-резонансная томография  
**НКФ** – неклассифицируемый фенотип  
**ННСТ** – наследственные нарушения соединительной ткани  
**НО** – несовершенный остеогенез

**ЦИК** – циркулирующие иммунные комплексы  
**ЭКГ** – электрокардиография  
**ЭхоКГ** – эхокардиография  
**ЭЭГ** – электроэнцефалография  
**β-Cross Laps тест** – карбокситерминальные тепепептиды коллагена I типа  
**PINP** – общий аминотерминальный пропептид коллагена I типа  
**Z-критерий** – расчетный показатель (разность между истинным и должным диаметрами корня аорты, деленная на поправочный коэффициент в зависимости от возраста пациента)

### Литература

1. *Аббакумова Л. Н.* Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. Методические рекомендации. СПб.: СПбГПМА, 2006: 45 с.
2. *Антонова Н. С.* Диагностика и лечение детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013: 24 с.
3. *Арсентьев В. Г.* Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012: 44с.
4. *Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П.* Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.: СпецЛит, 2014: 188 с.
5. *Баранов В. С.* Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Издательство Н-Л, 2009: 528 с.
6. *Баранов В. С.* Геномика на пути к предиктивной медицине. СПб.: Acta naturae, 2009; 3: 77–87.
7. *Беленький А. Г.* Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинико-инструментальная характеристика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004: 42 с.
8. *Викторова И. А., Киселева Д. С., Коншу Н. В.* Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике. Российские медицинские вестн. 2010; 3: 76–83.
9. *Викторова И. А., Киселева Д. С., Коншу Н. В.* Синдром гипермобильности суставов: программа курации лиц молодого возраста в амбулаторной практике. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2. С. Ф. Гнусаев, Т. И. Кадурина, А. Н. Семячкина, ред. М.; Тверь; СПб.: ПРЕ100, 2011: 104–111.
10. *Гнусаев С. Ф., Белозеров Ю. М.* Эхокардиографические критерии диагностики и классификация малых аномалий сердца у детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 1997; 3: 21–27.
11. *Гнусаев С. Ф.* Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей. Лечащий врач. 2010; 8: 40–44.
12. *Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: методические рекомендации.* А. И. Мартынов, В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева и др., ред. Омск: Изд-во ОмГМА, 2013: 135 с.
13. *Земцовский Э. В., Красовская Ю. В., Парфенова Н. Н., Антонов Н. Н.* Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана. Терапевтический архив. 2006; 78 (12): 50–55.
14. *Земцовский Э. В.* Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007: 80 с.
15. *Земцовский Э. В., Малев Э. Г.* Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во ИВЭСЭП, 2012: 160 с.
16. *Кадурина Т. И.* Наследственные колагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Невский диалект, 2000: 271 с.
17. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Современные представления о дисплазии соединительной ткани. Казанский медицинский журнал. 2007; 5 (Приложение): 2–5.
18. *Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н.* Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008; 10 (2): 15–21.
19. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: «ЭЛБИ», 2009: 704 с.
20. *Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н.* Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. С. Ф. Гнусаев, Т. И. Кадурина, А. Н. Семячкина, ред. М.; Тверь; СПб.: ПРЕ100, 2010: 32–40.
21. *Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н.* Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов. Педиатрия. 2013; 92 (4): 46–51.
22. *Калаева Г. Ю., Зайцева А. Х., Хохлова О. И. и др.* Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатрия. 2012; 91 (2): 135–19.
23. *Кесова М. А.* Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012: 43 с.
24. *Кильдиярова Р. Р., ред.* Соединительная ткань при патологии. Ижевск: Редакционно-издательский отдел ИГМА, 2011: 210 с.
25. *Костик И. А.* Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009: 22 с.
26. *Маслова Е. С.* Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов. автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002: 21 с.
27. *Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (6) (Приложение 5): 24 с.
28. *Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский кардиологический журнал.* 2012; 4 (96) (Приложение 1): 32 с.
29. *Нечаева Г. И., Викторова И. А.* Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: «Типография БЛАНКОМ», 2007: 188 с.
30. *Онищенко Е. Ф.* Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ, 2005: 192 с.
31. *Пузырев В. П., Фрейдин М. Б.* Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. Acta naturae. 2009; 3: 57–63.
32. *Сичинава И. В., Шишов А. Я., Белоусова Н. А.* Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. 2012; 91 (4): 6–10.
33. *Суменко В. В.* Синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2000: 40 с.
34. *Суменко В. В., Лебедева С. Е., Челпаченко О. Е., Каган Н. Н.* Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен. Вестник Оренбургского государственного университета, 2013; 9 (158): 123–127.

35. Чемоданов В. В., Горнаков И. С., Буланкина Е. В. Дисплазия соединительной ткани у детей. Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, 2004: 200 с.
36. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2005: 248 с.
37. Яковлев В. М. Терминология, определения с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. Омск: изд-во Омской государственной медицинской академии, 1990: 3–5.
38. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: изд-во Омской государственной мед. академии, 1994: 217 с.
39. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: изд-во «Агентство курьер», 2001: 160 с.
40. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Шевцова Е. В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Сибирский издательский дом, 2004: 144 с.
41. Яковлев В. М., Глотов А. В., Ягода А. В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005: 234 с.
42. Adib H., Davies K., Grahame E. et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 (6): 703-704.
43. Attanasio M., Pratelli E., Porciani M. C. et al. Dural ectasia and FBN1 mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: role of dural ectasia for the diagnosis. *Eur. J. Med. Genet.* 2013; 56 (7): 356-360.
44. Beighton P., Solomon L., Soskolne C. L. Articular mobility in an African population. *Ann. Rheum. Dis.* 1973; 32 (5): 413–418.
45. Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International Nomenclature of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am. J. Med. Gen.* 1988.; 29 (3): 581-594.
46. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nomenclature, Villefranche, 1997. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 77 (1): 31-37.
47. Bonow R., Crabell B., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006. Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (3): e1-148.
48. Castori M., Camerota, F., Celletti C. et al. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A (9): 2406-2408.
49. De Paepe A., Devereux R. B., Dietz H. C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 62 (4): 417 – 426.
50. Everman D. B., Robin N. H. Hypermobility syndrome. *Pediatrics in Review*, 1998; 19 (4): 111-117.
51. Eberhardt R., Zwingers T., Hofmann R. DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study. *Fortschr. Med.* 1995; 113 (31): 446-450.
52. Faivre L., Collod-Beroud G., Child A. et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. *J. Med. Genet.* 2008; 45 (6): 384-390.
53. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related. *Arch. Dis. Child.* 1999; 80 (2): 188–191.
54. Grahame R., Bird H., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of bining joint hypermobility syndrome (BJHS). *J. Rheumatol.* 2000; 27 (7): 1777–1779.
55. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children). *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (5): 485–487.
56. Habermann C. R., Weiss F., Schoder V. et al. MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established criteria in children, adolescents, and young adults. *Radiology*, 2005; 234 (2): 535-541.
57. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (12): 1145–1155.
58. Kasakov V. I., Kadurina T. I., Usmanova N. M., Tomilin N. V. Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and Its Relationship with Connective Tissue. – Translated from *Genetika*. 2003; 39 (8): 1136-1140.
59. Kirk J. H., Ansell B. M., Bywaters E. G. The hypermobility syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1967; 26 (5): 425-427.
60. Keer R., Grahame R. Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists. Harley Street, 2003: 234.
61. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (7): 476–485.
62. Kono A. K., Higashi M., Morisaki H. et al. Prevalence of dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One*, 2013; 8 (9): e752-764.
63. Mattioli A. V., Aquilina M., Oldani A. et al. Atrial septal aneurism as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. *Europ. Heart J.* 2001; 22 (3): 261-268.
64. Malfait F., Hakim A. J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (5): 502–507.
65. McCormack M., Briggs J., Hakim A., Grahame R. Joint laxity and the benign Joint Hypermobility Syndrome in Students and professional Ballet Dancers. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (1): 173-178.
66. Pacey V., Nicholson L. L., Adams R. D., Munns C. F. Generalized Joint Hypermobility and Risk of Lower Limb Joint Injury During Sport: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Am. J. Sports Med.* 2010; 38(7): 1487-1497.
67. Reginster J. Y. The Efficacy of Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis: Financial and Nonfinancial Conflict of Interest. *Arthr. Rheum.* 2007; 56 (7): P. 2105–2110.
68. Simmonds J. V., Keer R. J. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Ther.* 2007; 12 (4): 298–309.
69. Smits-Engelsman B., Klerks M., Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J. of Pediatrics.* 2011; 158 (1): 119-123.
70. Veldhoen S., Stark V., Mueller G. C. et al. Pediatric patients with Marfan syndrome: frequency of dural ectasia and its correlation with common cardiovascular manifestations. *Rofo.* 2014; 186 (1): 61– 66.
71. Zweers M. C., Hakim A. J., Grahame R. et al. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects. *Arthr. Rheum.* 2004; 50 (9): 2742-2749.
72. OMIM – электронный каталог наследственных заболеваний Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (дата обращения 14.08.2014).

## References

1. Abbakumova L. N. Klinicheskiye formy displazii soyedinitel'noy tkani u detey. Metodicheskiye rekomendatsii. SPb.: SPbGPMA; 2006. 45 p.
2. Antonova N. S. Diagnostika i lecheniye detey s anomaliyami razvitiya i priobretennymi deformatsiyami chelyustno-litsevoy oblasti i soputstvuyushchey displaziyey soyedinitel'noy tkani. SPb.; 2013. 24 p.
3. Arsent'yev V. G. Displaziya soyedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narusheniy u detey. SPb.; 2012. 44 p.
4. Arsent'yev V. G., Baranov V. S., Shabalov N. P. Nasledstvennyye zabolovaniya soyedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya prichina poliorgannykh narusheniy u detey. SPb.: «SpetsLit»; 2014. 188 p.
5. Baranov V. S. Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny. SPb.: «Izdatel'stvo N-L»; 2009. 528 p.
6. Baranov V. S. *Acta naturae*. – *Acta naturae*. 2009;3:77-87.
7. Belenkiy A. G. Gipermobilnost' sustavov i gipermobilnyy sindrom: rasprostranennost' i kliniko-instrumentalnaya kharakteristika. M.; 2004. 42 p.

8. Viktorova I. A., Kiseleva D. S., Konshu N. V. *Rossyskiye meditsinskiye vesti.* – Russian medical news. 2010;3:76-83.
9. Viktorova I. A., Kiseleva D. S., Konshu N. V. Sindrom gipermobilnosti sustavov: programma kuratsii lits molodogo vozrasta v ambulatornoy praktike. V kn.: *Pediatricheskiye aspekty displazii soyedinitelnoy tkani. Dostizheniya i perspektivy.* M.; Tver; SPb.:«PRE100»; 2011. P. 104-111.
10. Gnusayev S. F., Belozherov Yu.M. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* – *Ultrasound and functional diagnostics.* 1997;3:21-27.
11. Gnusayev S.F. *Lechashchy vrach.* – *Treating doctor.* 2010;8:40-44.
12. Martynov A. I., Yakovlev V.M., Nechayeva G. I. Diag-nostika i taktika vedeniya patsiyentov s displaziyei soyedinitelnoy tkani v usloviyakh pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi. Omsk:«OmGMA»; 2013. 135 p.
13. Zemtsovsky E. V., Krasovskaya Yu. V., Parfenova N. N., Antonov N. N. *Terapevtichesky arkhiv.* – *Therapeutic Archives.* 2006;78(12):50-55.
14. Zemtsovsky E. V. Displasticheskiye fenotipy. Displasticheskoye serdtse. SPb.:«Olga»; 2007. 80 p.
15. Zemtsovsky E. V., Malev E. G. Malye anomalii serdtsa i displasticheskiye fenotipy. SPb.:«IVESEP»; 2012. 160 p.
16. Kadurina T. I. Nasledstvennye kolagenopatii (klinika, diagnostika, lecheniya i dispanserizatsiya). SPb.:«Nevsky dialekt»; 2000. 271 p.
17. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. *Kazansky meditsinsky zhurnal.* – *Kazan Medical Journal.* 2007;5(Pril.):2-5.
18. Kadurina T. I., Abbakumova L. N. *Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2008;10(2):15-21.
19. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziya soyedinitelnoy tkani. SPb.:«ELBI»; 2009. 704 p.
20. Kadurina T. I., Abbakumova L. N. Algoritm diagnostiki displazii soyedinitelnoy tkani u detey. V kn.: *Pediatricheskiye aspekty displazii soyedinitelnoy tkani. Dostizheniya i perspektivy.* M.; Tver; SPb.:«PRE100»; 2010. P. 32-40.
21. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. *Pediatriya.* – *Pediatrics.* 2013;92(4):46-51.
22. Kalayeva G.Yu., Zaytseva A.Kh., Khokhlova O.I. *Pediatriya.* – *Pediatrics.* 2012;91(2):135-139.
23. Kesova M. A. Beremennost i nedifferentsirovannaya displaziya soyedinitelnoy tkani: patogenezi, klinika, diagnostika. M.; 2012. 43 p.
24. Kildiyarova R. R., red. Soyedinitelnaya tkan pri patologii. Izhevsk:«IGMA»; 2011. 210 p.
25. Kostik I. A. Nevrologicheskiye proyavleniya displazii soyedinitelnoy tkani u detey. SPb.; 2009. 22 p.
26. Maslova Ye.S. Vozrastnye osobennosti klinicheskikh proyavleniy sindroma gipermobilnosti sustavov. M.; 2002. 21 p.
27. Nasledstvennye narusheniya soyedinitelnoy tkani. Rossyskiye rekomendatsii. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* – *Cardiovascular therapy and prevention.* 2009;8(6,Pril.5):24.
28. Nasledstvennye narusheniya soyedinitelnoy tkani. Rossyskiye rekomendatsii. Vserossyskoye nauchnoye obshchestvo kardiologov. *Rossysky kardiologichesky zhurnal.* – *Russian Cardiology Journal.* 2012;4(96,Pril.1):32.
29. Nechayeva G. I., Viktorova I. A. Displaziya soyedinitelnoy tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya patsiyentov. Omsk:«Tipografiya BLANKOM»; 2007. 188 p.
30. Onishchenko Ye. F. Otkrytoye ovalnoye okno i insult v klinicheskoy praktike. SPb.:«ELBI»; 2005. 192 p.
31. Puzyrev V. P., Freydin M. B. *Acta naturae.* – *Acta naturae.* 2009;3:57-63.
32. Sichinava I. V., Shishov A. Ya., Belousova N. A. *Pediatriya.* – *Pediatrics.* 2012;91(4):6-10.
33. Sumenko V. V. Sindrom nedifferentsirovannoy soyedinitelnotkannoy displazii v populyatsii detey i podrostkov. Orenburg; 2000. 40 p.
34. Sumenko V. V., Lebedkova, S. E. Chelpachenko O. E., Kagan N.N. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* – *Bulletin of the Orenburg State University.* 2013;9(158):123-127.
35. Chemodanov V. V., Gornakov I. S., Bulankina Ye. V. Displaziya soyedinitelnoy tkani u detey. Ivanovo:«IvGMA»; 2004. 200 p.
36. Yagoda A. V., Gladkikh N. N. Malye anomalii serdtsa. Stavropol:«StGMA»; 2005. 248 p.
37. Yakovlev V. M. Terminologiya, opredeleniya s pozitsiy kliniki, klassifikatsiya vrozhdennoy displazii soyedinitelnoy tkani. Vrozhdennye displazii soyedinitelnoy tkani: tezisy simpoziuma. Omsk:«izd-vo Omskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii»; 1990. P. 3-5.
38. Yakovlev V. M., Nechayeva G. I. Kardio-respiratornyye sindromy pri displazii soyedinitelnoy tkani. Omsk:«izd-vo Omskoy gosudarstvennoy med. akademii»; 1994. 217 p.
39. Yakovlev V. M., Karpov R. S., Belan Yu. B. Narusheniya ritma i provodimosti pri soyedinitelnotkannoy displazii serdtsa. Omsk:«Agentstvo kuryer»; 2001. 160 p.
40. Yakovlev V. M., Karpov R. S., Shevtsova Ye. V. Soyedinitelnotkannaya displaziya mitralnogo klapana. Tomsk:«Sibirsky izdatelsky dom»; 2004. 144 p.
41. Yakovlev V. M., Glotov A. V., Yagoda A. V. Immunopatologicheskiye sindromy pri nasledstvennoy displazii soyedinitelnoy tkani. Stavropol; 2005. 234 p.
42. Adib H., Davies K., Grahame E. *Rheumatology.* 2005;44(6):703-704.
43. Attanasio M., Pratelli E., Porciani M.C. *Eur. J. Med. Genet.* 2013;56(7):356-360.
44. Beighton P., Solomon L., Soskolne C.L. *Ann. Rheum. Dis.* 1973;32(5):413-418.
45. Beighton P., De Paepe A., Danks D. *Am. J. Med. Gen.* 1988;29(3):581-594.
46. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. *Am. J. Med. Genet.* 1998;77(1):31-37.
47. Bonow R., Crabello B., Chatterjee K. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(3):e1-148.
48. Castori M., Camerota F., Celletti C. *Am. J. Med. Genet.* 2010;152A(9):2406-2408.
49. De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. *Am. J. Med. Genet.* 1996;62(4):417-426.
50. Everman D. B., Robin N. H. *Pediatrics in Review.* 1998;19(4):111-117.
51. Eberhardt R., Zwingers T., Hofmann R. *Fortschr. Med.* 1995;113(31):446-450.
52. Faivre L., Collod-Beroud G., Child A. *J. Med. Genet.* 2008;45(6):384-390.
53. Grahame R. *Arch. Dis. Child.* 1999;80(2):188-191.
54. Grahame R., Bird H., Child A. *J. Rheumatol.* 2000;27(7):1777-1779.
55. Grahame R. *Rheumatology.* 2001;40(5):485-487.
56. Habermann C. R., Weiss F., Schoder V. *Radiology.* 2005;234(2):535-541.
57. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62(12):1145-1155.
58. Kasakov V. I., Kadurina T. I., Usmanova N. M., Tomilin N. V. *Translated from Genetika.* 2003;39(8):1136-1140.
59. Kirk J. H., Ansell B. M., Bywaters E. G. *Ann. Rheum. Dis.* 1967;26(5):425-427.
60. Keer R., Grahame R. Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists. Harley Street; 2003. 234 p.
61. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. *J. Med. Genet.* 2010;47(7):476-485.
62. Kono A. K., Higashi M., Morisaki H. *PLoS One.* 2013;8(9):e752-764.
63. Mattioli A. V., Aquilina M., Oldani A. *Europ. Heart J.* 2001;22(3):261-268.
64. Malfait F., Hakim A. J., De Paepe A., Grahame R. *Rheumatology.* 2006;45(5):502-507.
65. McCormack M., Briggs J., Hakim A., Grahame R. *J. Rheumatol.* 2004;31(1):173-178.
66. Pacey V., Nicholson L. L., Adams R. D., Munns C. F. *Am. J. Sports Med.* 2010;38(7):1487-1497.
67. Reginster J. Y. *Arthr. Rheum.* 2007;56(7):2105-2110.
68. Simmonds J. V., Keer R. J. *Manual Ther.* 2007;12(4):298-309.
69. Smits-Engelsman B., Klerks M., Kirby A. *J. of Pediatrics.* 2011;158(1):119-123.
70. Veldhoen S., Stark V., Mueller G. C. *Rofa.* 2014;186(1):61-66.
71. Zweers M. C., Hakim A. J., Grahame R. *Arthr. Rheum.* 2004;50(9):2742-2749.
72. OMIM. Online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.