

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**А.Ф. БАБЦЕВА, О.В. ШАНОВА, Т.Е. БОЙЧЕНКО,
К.А. АРУТЮНЯН, Е.Б. РОМАНЦОВА**

Учебное пособие

*для врачей – интернов и ординаторов, обучающихся по специальности
«педиатрия»*

Благовещенск 2010

Утверждаю
Заместитель председателя УМО
по медицинскому и фармацевтическому
образованию вузов России
Л.Ю. Юдина

**А.Ф. БАБЦЕВА, О.В. ШАНОВА, Т.Е. БОЙЧЕНКО, К.А. АРУТЮНЯН,
Е.Б. РОМАНЦОВА**

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Рекомендовано учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для врачей, интернов и ординаторов.

УДК 616 – 018.2 - 053

Рецензенты:

Лучанинова Валентина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии №2 ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава».

Рзынкина Марина Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Росздрава».

Авторский коллектив:

Бабцева Альбина Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия Росздрава»;

Шанова Оксана Владимировна - к.м.н., ассистент кафедры детских болезней ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия Росздрава»;

Бойченко Татьяна Евгеньевна - к.м.н., ассистент кафедры детских болезней ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия Росздрава»;

Арутюнян Карина Александровна - к.м.н., ассистент кафедры детских болезней ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия Росздрава»;

Романцова Елена Борисовна – д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия Росздрава».

Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков Учебное пособие.
– Благовещенск: 2010.

Настоящее пособие посвящено одной из актуальных проблем современной педиатрии - дисплазии соединительной ткани. Актуальность выбранной темы обусловлена увеличением числа случаев дисплазии соединительной ткани, наблюдающимся в последнее время, что связано с ростом патогенных воздействий, имеющих место в онтогенезе. Клиническая значимость синдрома дисплазии соединительной ткани связана с тем, что наряду с внешними фенотипическими признаками, он проявляется диспластическими изменениями соединительной ткани одного или нескольких внутренних органов, сопровождающимися их дисфункцией. В пособии освещены различные варианты недифференцированных дисплазий (пролапс митрального клапана и другие малые аномалии сердца, трахеобронхиальная дискинезия, висцероптоз, гипермобильность суставов, деформации грудной клетки, «слабость» связочного аппарата стопы и позвоночника) и ряд других распространенных изменений. Особое внимание обращено особенностям течения различных заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани. Данное пособие соответствует стандарту послевузовской профессиональной переподготовки по специальности «Педиатрия». Выполнены требования, предъявляемые к качеству учебной литературы.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Соединительная ткань – структура и функции	7
Синдром дисплазии соединительной ткани	11
Соединительнотканная дисплазия сердца	29
Соединительнотканная дисплазия респираторной системы	47
Соединительнотканная дисплазия органов мочевыделительной системы	51
Дисплазия органов желудочно-кишечного тракта	54
Гематомезенхимальные дисплазии	58
Дисплазия костно-суставной системы	66
Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани	77
Особенности вегето-психологического статуса и адаптации детей с дисплазией соединительной ткани	80
Заключение	85
Тестовые задания	87
Ответы на тестовые задания	95
Ситуационные задачи	96
Рекомендуемая литература	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГМД – гематомезенхимальные дисплазии

ГЭРБ – гастроэзофагиальнорезфлюксная болезнь

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖЭ – желудочковые экстрасистолы

ЛЖ – левый желудочек

ЛХ – ложная хорда

МАРС – малые аномалии развития сердца

НСТД – недифференцированные соединительнотканые дисплазии

ПМК – пролапс митрального клапана

СВД – синдром вегетативной дистонии

СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков

СТ – соединительная ткань

СТД – соединительнотканная дисплазия

СТДС – соединительнотканная дисплазия сердца

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ЭЛ – эмфизема легких

ЭХОКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие соединительнотканые дисплазии у детей привлекают к себе пристальное внимание врачей различных специальностей – кардиологов, пульмонологов, педиатров, гастроэнтерологов, врачей ультразвуковой диагностики. Это связано как с увеличением распространенности и улучшением диагностики дисплазии соединительной ткани в популяции, так и с риском развития возможных осложнений.

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани – это генетически гетерогенная группа, которая служит основой формирования различных хронических заболеваний. Огромное число звеньев, составляющих систему соединительной ткани, каждое из которых контролируется генами и может иметь генетическое повреждение, создает условия для генетической гетерогенности аномалий развития и заболеваний, протекающих с поражением соединительной ткани.

Отмечается связь дисплазии соединительной ткани с кардиореспираторными синдромами, заболеваниями органов мочевой системы, желудочно-кишечного тракта, носоглотки, бронхиальной астмой, вегетососудистой дистонией. Несмотря на растущий интерес к проблеме дисплазии соединительной ткани и большое количество научно-исследовательских работ на эту тему, до сих пор нет единого мнения о классификации дисплазии соединительной ткани и связанной с ней терминологией, дискутабельны представления разных научных школ о генезе диспластикозависимых изменений, нуждаются в уточнении вопросы ведения этих больных.

В связи с вышеизложенным потребовалось создание данного учебного пособия с указанием разных мнений по данной проблеме. Оно посвящено проблеме соединительнотканной дисплазии у детей и подростков и роли этой патологии в развитии заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, иммунной и других систем организма. Рассмотрены

морфологические аспекты развития этой патологии, классификация, а так же клинические особенности течения некоторых заболеваний, протекающих на фоне дисплазии соединительной ткани в детском возрасте.

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ – СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

Соединительная ткань (СТ) представляет сложно организованную систему организма с очень огромным количеством звеньев, каждое из которых контролируется определенными генами. Являясь важнейшей структурообразующей тканью организма – она составляет около 50% всей массы тела. СТ образует опорный каркас, наружные покровы, а так же формирует с кровью и лимфой внутреннюю среду организма, участвуя в регуляции метаболических и трофических процессов.

В систему соединительной ткани объединяются весьма разные по строению и предназначению ткани (собственно соединительная ткань, жировая ткань, кровь и лимфа, гладкие мышцы, костная и хрящевая ткань), которые создают всё то, что называется внутренней средой организма.

Основными элементами соединительной ткани являются клеточные элементы и экстрацеллюлярный матрикс, состоящий из волокон и основного вещества. Клеточные элементы СТ представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератобластами), макрофагами (гистиоцитами) и тучными клетками (лаброцитами). В обычных условиях (в норме) в собственно соединительной ткани основными клетками являются фибробласты, составляющие около 50% клеточных элементов и макрофаги – гистиоциты, составляющие приблизительно 35%, которые работают в антагонистической паре. Фибробласты синтезируют все компоненты соединительнотканного матрикса – коллаген, эластин, гликопротеиды, протеогликаны. Гистиоциты способны к секреции ферментов, лизирующих как аморфные, так и фибриллярные компоненты в интерстиции, а также к эндоцитозу его разрушенных фрагментов и дегранулирующих клеток паренхимы.

Экстрацеллюлярный матрикс представлен волокнами трех типов: состоит из 14 типов коллагеновых, ретикулярных и эластиновых волокон, являющихся основными структурными элементами волокнистой СТ и СТ со специальными свойствами. Волокнистая СТ по степени развития волокон в межклеточном веществе может быть рыхлой и плотной. Рыхлая СТ встречается практически во всём организме в виде тонкой прослойки между соседними органами. Она составляет строму органов, окружает снаружи кровеносные сосуды, нервы, мышцы, фасции и многие другие структуры. Плотная СТ имеет различные структурно-функциональные особенности и подразделяется на два типа: неоформленную и оформленную. Плотная оформленная волокнистая СТ обладает значительной прочностью и составляет связки, сухожилия, фасции органов, фиброзные мембраны. Плотная неоформленная СТ также отличается прочностью и участвует в образовании сетчатого слоя дермы, надкостницы и надхрящницы. СТ со специальными свойствами представлена слизистой, жировой и ретикулярной тканями и составляет основу синовиальных и слизистых оболочек, дентина, эмали, пульпы зубов, склер, стекловидного тела глаза, базальной мембраны сосудов и эпителия, системы нейроглии.

Универсальность СТ во многом объясняется свойствами коллагена, являющегося её основным элементом. В исследовании Schumacher H. R., 1993 были выявлены отличия типов коллагена друг от друга по составу, преимущественному расположению в органах и тканях и источнику формирования. Индивидуальная молекула коллагена состоит из трёх спирализованных полипептидных цепей, называемых альфа-цепями, которые скручены между собой в одну общую спираль. Каждая альфа-цепь содержит в среднем около 1000 аминокислотных остатков. Сложное строение коллагена характеризуется чередованием молекул пролина, глицина, лизина, а также существованием свойственных коллагену гидроксильных форм – лизина и пролина (оксилизина и оксипролина). Соотношение между содержанием коллагена различного типа в организме в целом и в отдельных его органах и

системах меняется в течение жизни и характеризует физиологические процессы развития и старения организма.

Кроме типичных коллагеновых волокон в строении ряда органов (лимфоузлы, селезёнка, лёгкие, сосуды, сосочковый слой дермы, слизистой оболочки, печень, почки, поджелудочная железа и др.) встречаются другие волокна, впервые обозначенные С. Купфером (1879 г.) как ретикулярные. В их основе лежит особый белок – ретикулин. Ретикулярные волокна отличаются от коллагеновых меньшей толщиной, ветвистостью и анастомозированием с образованием сети волокон, особенно в лимфоузлах и селезёнке.

Эластические волокна уже более 100 лет привлекают внимание исследователей, что обусловлено их значением в реализации биомеханических функций ряда органов, особенностями химического состава и тинкториальных свойств, специфичностью изменений при патологических процессах. Более 90% массы эластических волокон составляет белок - эластин. Аминокислотный состав эластина полностью соответствует его биомеханической функции – обеспечению способности эластических тканей к значительным по объёму обратимым деформациям, т.е. обладать выраженной растяжимостью с последующим восстановлением исходного состояния.

Пространство между волокнами заполнено комплексами полисахаридов, - гликозаминогликанами и их соединениями с белками, - протеогликанами и гликопротеинами. Они обеспечивают трофическую функцию СТ, принимают участие в процессах регенерации и роста тканей, воспалении, защитных реакциях организма, в процессе фибриллогенеза.

Благодаря высокоупорядоченной надмолекулярной организации и уникальным свойствам отдельных компонентов матрикса и клеточных элементов, СТ реализует свои сложные и многообразные функции.

Функции соединительной ткани:

биомеханическая;

трофическая;

барьерная;

пластическая;

морфогенетическая.

Биомеханическая функция (опорно-каркасная) – одна из важнейших функций. Это каркас тела (кости), внутренних органов (стромы), мышц (фасции), сосудов (коллагеновый или коллагеново-эластический остов), отдельных клеток (ретикулярные волокна). Свойства СТ, позволяющие выполнять опорно-механическую функцию, обеспечиваются как клеточными элементами, так и межклеточным веществом СТ. При этом возможность проявления каждого свойства дублируется несколькими элементами.

Трофическая (метаболическая) функция определяется тем, что СТ вместе с кровеносными и лимфатическими сосудами обеспечивает ткани питательными веществами и элиминирует продукты метаболизма. При этом сосудистая проницаемость, фильтрация определяются в основном состоянием протеогликанов и гликопротеинов, тогда как проницаемость и метаболизм регулируют факторы секретируемые клетками СТ – макрофагами, лимфоцитами, фиброцитами.

Барьерная (защитная) функция является многокомпонентной. Реализуется:

1) в создании механических барьеров: организма (кожа), органов (капсулы, серозные оболочки), паренхиматозных органов (стромы);

2) в неспецифической защите (фагоцитоз с помощью клеток СТ, бактерицидные свойства СТ, прежде всего гликозаминогликанов);

3) в иммунном ответе, осуществляемом макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками.

Защитная функция СТ ярко представлена при патологии в виде воспаления, организации, инкапсулирования. В защитной функции СТ участвуют все её клеточные элементы и межклеточные компоненты.

Пластическая (репаративная) функция проявляется не только физиологической, но и репаративной регенерацией, в заживлении ран, организации очагов некроза, реваскуляризации тромбов и т.д. Осуществление

этой функции возможно благодаря высокой пролиферативной активности клеток СТ, особое значение имеет взаимодействие между макрофагами и фибробластами, фибробластами и коллагеновыми волокнами, с которыми связана ауторегуляция репаративного роста СТ.

Морфогенетическая (структурно-образовательная) функция проявляется как в эмбриональном периоде, так и в постнатальном развитии, благодаря регулируемому влиянию коллагена и гликозаминогликанов, по принципу обратной связи, на размножение соединительнотканых мышечных и эпителиальных клеток. На протяжении всего онтогенеза происходит смена состава коллагена, модификация коллагеновых и белково-углеводных структур, изменение клеточного состава и интенсивности обмена СТ, что проявляется изменением строения и формы тканей и органов.

Таким образом, СТ представляет собой сложную интегративную систему, выполняющую многообразные функции в организме, сводящиеся к поддержанию тканевого гомеостаза. В 1928 году профессор А.А. Богомолец высказал предположение, что именно СТ представляет направляющее, формативное начало, «корень человека» и предопределяет состояние здоровья и болезни.

В результате универсальности практически при всех патологических процессах выявляются более или менее выраженные морфологические изменения СТ. Врожденные и/или наследственные дефекты соединительной ткани способны привести к нарушениям жизненно важных функций, в осуществлении которых принимает участие СТ и проявляются нарушением процессов адаптации.

СИНДРОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Синдром соединительнотканной дисплазии (СТД) объединяет большую группу наследственных заболеваний, в основе которых лежит аномалия или недостаток синтеза коллагена, приводящих к неполноценности связочного аппарата, клапанов и хорд сердца, кожи, скелета, сосудистой стенки и других

стромальных образований, часто сочетающихся с неполноценностью кроветворения, иммунитета и гемостаза.

В настоящее время нет общепринятой классификации СТД, что объясняется многообразием ее форм и проявлений. В основе патологии лежат нарушения в системе СТ, возникающие в период эмбрионального и постэмбрионального развития человека. Они могут быть ограничены изменениями органов в пределах одной системы (кости, сердце, система крови и т.д.) либо сочетаться с изменениями в разных тканях и органах, что, и определяет клиническую симптоматику.

Среди всех форм СТД выделяют болезни с достаточно чёткой клинической картиной (около 200) - это синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез, диспластический сколиоз, синдром отсутствия лучевой кости (ТАР-синдром), мозжечковая атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) и другие.

Основу классификационной концепции наследственной дисплазии соединительно ткани составляют следующие критерии, предложенные В.М. Яковлевым и соавт. (2004):

генетическая детерминированность;

системное и типологическое тканевое обоснование;

соединительнотканые дефекты структурного и формообразующего развития тканей, органов и систем в онтогенезе;

фенотипические критерии и клинические проявления, отражающие структурно-функциональное несовершенство развития рыхлой и твердой соединительной ткани;

прогредиентность течения и связанная с ней степень тяжести диспластикозависимых нарушений функции органов и систем, обуславливающих качество жизни и прогноз;

наследственные структурно-функциональные нарушения соединительной ткани являются фоновой основой, обладающей высокой степенью риска возникновения ассоциированной патологии.

В структуре диагноза при дифференцированной дисплазии соединительной ткани отражается наименование нозологической формы, генотип или мутантный фермент, тип наследования и характер течения заболевания, а также наличие осложнений и сопутствующих заболеваний.

Синдром Марфана – типичная аутосомно-доминантная болезнь с высокой пенетрантностью и выраженной клинической экспрессивностью. Частота в популяции составляет 1:10000 - 1:15000, соотношение мужчин и женщин 1:1. Американский президент Авраам Линкольн, композитор Паганини и многие известные атлеты страдали синдромом Марфана. В основе болезни лежит недостаточность гликопротеина внеклеточного матрикса – фибриллина.

В типичном случае синдром Марфана представляет собой сочетание характерных изменений опорно-двигательного аппарата (высокий рост при выраженном дефиците массы тела, долихопластический морфотип, арахнодактилия кистей и стоп, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, узкий лицевой скелет, «готическое» небо, плоскостопие), глаз (вывих и подвывих хрусталиков) и сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, аневризма аорты). Для скрининговой диагностики синдрома Марфана считается информативным ряд антропометрических показателей – превышение размаха рук над ростом более 5 см, длина III пальца кисти не менее 10 см. Для постановки диагноза необходимо наличие минимум одного из основных симптомов заболевания (вывих хрусталиков, аневризма аорты, долихостеномилия, деформации грудины, кифосколиоз) и двух дополнительных (миопия, пролапс митрального клапана, арахнодактилия, гиперподвижность суставов, высокий рост, плоскостопие, стрии, пневмоторакс).

Электрокардиографические изменения неспецифичны и проявляются умеренными признаками гипертрофии миокарда левого желудочка и предсердия, нарушениями реполяризации в виде уплощения и инверсии зубца Т в левых отведениях. Часто выявляются различные нарушения внутрижелудочковой проводимости, особенно неполные блокады левой ножки

пучка Гиса, синдром WPW, синдром удлиненного интервала Q-T на ЭКГ, фибрилляция предсердий.

Рентгенологически часто выявляется гипоплазированное, «капельное» сердце и дилатированная восходящая часть аорты.

Прогноз при синдроме Марфана обычно неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни при синдроме Марфана составляет 45 лет. Основной причиной смерти является разрыв аневризмы аорты. В основе данного фатального осложнения лежит неспособность дефектного соединительнотканного каркаса сосудистой стенки противостоять градиенту артериального давления.

Для установления диагноза синдрома Марфана используют критерии нозологии Ghent, принятые в 1996 году, которые являются результатом пересмотра ранее существовавших критериев (Berlin) от 1988 года, которые представлены в таблице №1.

Таблица 1

Диагностические признаки синдрома Марфана

Системы органов	Главные критерии	Малые критерии
Скелетная	Наличие, по крайней мере, четырех из следующих признаков:	Наличие двух главных признаков, или одного главного и двух из нижеследующих:
	килевидная деформация грудной клетки	воронкообразная деформация грудной клетки
	воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического лечения	гиперподвижность суставов

	отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему $<0,86$, или размаха рук к росту $>1,05$	высокое небо и неровно растущие зубы
	сколиоз ($>20^\circ$) или спондилолистез	дисморфии лицевой части черепа
	ограничение разгибания в локтевом суставе ($<170^\circ$)	
	плоскостопие	
	протрузия вертлужной впадины	
Орган зрения	вывих хрусталиков (эктопия хрусталиков)	уплощение роговицы
		увеличение аксиального размера глазного яблока (причина миопии)
		гипоплазия радужки или целиарной мышцы (причина сужения зрачка)
Сердечно-сосудистая	дилатация корня аорты	пролапс митрального клапана
		дилатация легочной артерии после сорокалетнего возраста
	расслоение восходящей аорты	кальцификация митрального кольца после сорока лет
		дилатация или расслоение иных участков аорты
Дыхательная	нет	спонтанный пневмоторакс

Пищеварительная	нет	рецидивирующие грыжи
Покровная (кожа)	нет	атрофические стрии
Твердая мозговая оболочка	эктазия пояснично-крестцового отдела	нет
Генетические признаки	наличие независимых критериев у родителей, детей или сибсов	нет
	мутации, характерные для синдрома Марфана в гене фибриллина 1	
	наследование маркерного гаплотипа ДНК, сцепленного с синдромом Марфана, в семье	
Для всех, кроме скелетной системы, достаточным условием считается наличие одного главного критерия или одного малого критерия.		

Клинический пример больного с нетяжелой формой синдрома Марфана. В разборе под председательством члена-корр. РАМН проф. В.Б. Симоненко принимали участие представители различных медицинских специальностей г. Москва.

Больной Б., 18 лет, поступил в стационар с жалобами на периодически давящие в области сердца, одышку при ходьбе, сердцебиение, головные боли, головокружение, повышенную тревожность, плохой сон, снижение остроты зрения и слуха, периодические боли в позвоночнике.

В анамнезе с детства отмечено снижение слуха на оба уха и зрения. Была диагностирована нейросенсорная тугоухость, прогрессирующий кератоконус обоих глаз. В 15-летнем возрасте в течение 1 года вырос на 15 см, стали

беспокоить боли в области сердца давящего характера, одышка и сердцебиение при физической нагрузке. Был диагностирован синдром Марфана. На протяжении всей жизни беспокоят повышенная тревожность, плохой сон, слабость, недомогание. Наследственность отягощена: у родного дяди синдром Марфана.

При осмотре обращает на себя внимание астеническое телосложение, «грудь сапожника», слабо развитая мышечная мускулатура. Продольное плоскостопие I степени. Высокий рост 192 см. Длинные пальцы кистей и стоп и их избыточная подвижность. Безымянный палец кисти больше указательного, 2-ой палец стопы больше 1-го пальца, между ними «сандалевидная щель». Высокое небо. Сколиоз. Массо-ростовой показатель 28,12% (при норме 30-40%).

Больной фиксирован на своем заболевании, ощущениях. Отмечаются симптомы вегетососудистой дистонии (понижение артериального давления, гипергидроз ладоней и стоп, стойкий красный дермографизм).

На ЭКГ синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 101 в мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Укорочение интервала PQ до 0,11с. Нарушение проводимости по парвой ножке пучка Гиса. Эхокардиография: конечный диастолический размер левого желудочка 4 см, конечный систолический размер 2,7 см, фракция изгнания 56%, размеры правого желудочка 2,2 см, левого предсердия 2,1см, правое предсердие относительно увеличено 2,9 см. Умеренно выраженный пролапс передней створки митрального клапана, регургитация на митральном клапане I степени. Пролапс створок трикуспидального клапана с регургитацией I степени. Нечеткая дифференцировка створок аортального клапана, двустворчатый аортальный клапана. Регургитация на легочной артерии II степени. Корень аорты 3 см (в норме 3,7 см), не изменен.

Рентгенография органов грудной клетки: в легких очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Корни легких не расширены, структурные. Синусы плевральных полостей свободные. Диафрагма с четкими

и ровными контурами. Сердце в размерах не увеличено. Рентгенография позвоночника остеохондроз дисков грудных позвонков (4-7).

УЗИ органов брюшной полости – почки обычной формы, размеров и положения. Подвижность почек избыточная до 5мм.

УЗИ щитовидной железы – мелкие кисты правой доли щитовидной железы, в правой доле в верхнем, среднем и нижнем сегментах три гипоехогенных образования по 2 мм в диаметре, создающие эффект дистального усиления.

Клинический диагноз: Синдром Марфана с поражением сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана I степени с умеренной регургитацией. Миграция наджелудочкового водителя ритма, пароксизмальная синусовая тахикардия. Хроническая сердечная недостаточность I степени. Нарушения опорно-двигательного аппарата: долихостеномелия, килевидная грудная клетка, продольное плоскостопие. Нефроптоз справа II степени. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Распространенный остеохондроз позвоночника. Дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу. Отдаленные последствия перенесенной травмы мозга (сотрясение головного мозга в 1996 году) в форме астеновегетативного синдрома и рассеянной очаговой симптоматики. Мелкие кисты парвой доли щитовидной железы. Понижение остроты зрения парвого глаза до 0,1 D, левого – до 0,04 D вследствие прогрессирующего кератоконуса обоих глаз. Состояние после кератопластики левого глаза. Хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Проводимая терапия: β -блокаторы (анаприлин 40 мг – $\frac{1}{4}$ таблетки 4 раза в день), инфузионная терапия (мексидол, кавинтон), витаминотерапия (мильгамма). Воздействие β -блокаторов при дисплазии соединительной ткани не ограничивается лишь устранением проявлений вегетодистонического синдрома. Участие симпатико-адреналовой системы в коллагенообразовании позволяет рассматривать β -блокаторы и в контексте патогенетической терапии. В частности, блокада β -адренергических рецепторов фибробластов приводит к

снижению уровня цАМФ, который напрямую коррелирует со скоростью внутриклеточного распада вновь синтезируемого коллагена. Таким образом, лечение β -блокаторами позволяет контролировать интенсивность внутриклеточного распада коллагена и тем самым повышать его продукцию.

Патогенетическим обоснованием витаминотерапии выступает участие этих веществ в метаболизме соединительной ткани. Рост цепей коллагена и созревание его молекулы происходят под влиянием ферментов пролин- и лизилгидроксилазы, кофактором которых является аскорбиновая кислота. Витамин С усиливает синтез коллагена за счет стимуляции проколлагеновой мРНК.

Известно благоприятное воздействие на состояние коллагена и витамина В₆. Его коферментная форма имеет отношение к дезаминированию лизина и оксилизина – амнокислот, обеспечивающих прочность поперечных связей молекулы коллагена. Под влиянием витамина А происходит утолщение коллагеновых и эластических волокон.

Ионы кальция, магния, калия, натрия входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма. Среди возможных патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани большое внимание уделяют дефициту ионов магния. Установлено, что в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. Предполагают, что дефицит магния в первую очередь сказывается на активности магнийзависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена.

Синдром Элерса-Данлоса впервые был описан отечественным ученым А.Н. Черногоубовым в 1891 году. Обращало на себя внимание тяжелое поражение кожи и суставов у наблюдаемых больных. В 1901 году E. Ehlers, в 1908 году H. Danlos отметили у пробандов склонность к кровоизлияниям. В дальнейшем патология получила название по имени этих двух исследователей. Синдром Элерса-Данлоса имеет разный тип наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный), отличается высокой

биохимической и клинической гетерогенностью. Тяжелые формы синдрома встречаются редко – 1:100000, легкие, нераспознанные, по-видимому, гораздо чаще – 1:5000.

Наиболее характерными диагностическими признаками синдрома Элерса-Данлоса являются:

изменения кожи: гиперэластичность, повышенная ранимость, рубцы типа «папирусной бумаги» или келоидные, стрии, подкожные узелки;

геморрагический синдром: легкое образование синяков, симптом «щипка», кровоточивость слизистых;

гипермобильность суставов.

С меньшим постоянством встречаются изменения других органов и систем: повреждения глаз, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта.

Клиническая картина всех выделенных к настоящему времени типов синдрома Элерса-Данлоса типична. 90% всех случаев приходится на первые 3 типа, которые наследуются аутосомно-доминантно. Наиболее тяжелыми вариантами являются: I тип, протекающий со скелетными деформациями, варикозным расширением вен и пороками сердца; IV тип, характеризующийся аневризмами и спонтанными разрывами артерий, склонностью к кровотечениям и VI тип – со злокачественной патологией глаз (спонтанные разрывы глазного яблока, отслойка сетчатки, кровоизлияние в глазное яблоко), патология связана с недостаточностью лизилгидроксилазы.

V и IX типы синдрома Элерса-Данлоса встречаются только у мужчин. V тип (X-сцепленный, рецессивный) оличают тяжелые врожденные пороки сердца, а IX – своеобразное строение лицевого скелета (крючковатый нос, длинный фильтр), деформации грудины, дивертикулы мочевого пузыря, экзостозы в области затылочной кости. При VII типе вывихи и подвывихи тазобедренных, коленных, голеностопных и локтевых суставов сочетаются с низким ростом и гипоплазией средней части лица. В основе генеза заболевания лежит недостаточность проколлагенпептидазы. VIII тип проявляется тяжелым

периодонтитом с разрушением альвеолярных костей и ранней потерей зубов. Тяжелая патология опорно-двигательного аппарата, кожи и геморрагические проявления при X типе обусловлены дефицитом фибронектина, наследуемым аутосомно-рецессивно. XI тип (аутосомно-доминантный) характеризуется разболтанностью суставов при минимальных изменениях кожи, глаз и других систем.

Скрининговыми тестами, позволяющими заподозрить синдром Элерса-Данлоса, являются способность достать языком кончик носа и проба на повышенную растяжимость кожи. Последний считается положительным, если величина кожной складки над наружным концом ключицы составляет более 3 см. Для синдрома Элерса-Данлоса характерно прогрессирующее течение. Дети, часто, рождаются недоношенными из-за «хрупкости» околоплодных оболочек.

Несовершенный остеогенез - наследственное заболевание СТ, характеризующееся остеопенией, множественными переломами при минимальной травме. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Изменения СТ обусловлены дефектом коллагена первого типа. Мутации коллагена, приводящие к несовершенному остеогенезу, делятся на две группы. При легкой форме заболевания продуцируется структурно нормальный коллаген, но в уменьшенном количестве в связи с отсутствием альфа – 1 аллеля коллагена первого типа. При более тяжелых формах имеются структурные дефекты одной из цепей коллагена, приводящие к системной патологии СТ из-за дезорганизации и ослабления матрикса.

Принятая в настоящее время классификация включает четыре формы несовершенного остеогенеза, различающиеся по клиническим и рентгенологическим характеристикам.

Первый тип – наиболее легкая форма заболевания, проявляющаяся остеопенией, переломами при незначительной травме и умеренным отставанием в росте.

Второй тип – летальная перинатальная форма. Фенотипически у детей определяется большой череп с тонкими костями свода, короткие

деформированные конечности, узкая грудная клетка. Выявляются множественные грудные переломы.

Третий тип – умеренно тяжелый с прогрессирующими костными деформациями.

Четвертый тип – характеризуется повторными переломами, деформациями конечностей и грудной клетки различной степени тяжести, сколиозом, ограничением двигательной активности, выраженной задержкой роста.

Кроме перечисленных признаков при несовершенном остеогенезе отмечаются голубые склеры, треугольное лицо, макроцефалия, снижение слуха. Количество переломов, сроки их возникновения значительно варьируют – от 1 в 1-2 года до 20 и более в год, а сроки манифестации – от 20 недели внутриутробного развития до 2-3 года жизни.

Все эти заболевания имеют определенный набор клинических проявлений и не представляют особого затруднения при постановке диагноза. Но в подавляющем большинстве случаев набор клинических признаков у больных, обращающихся к врачу, не укладывается ни в один из указанных синдромов патологии соединительной ткани. В связи с этим, ряд авторов с полным основанием относит их к недифференцированным СТД (НСТД), СТД со смешанным фенотипом, мезенхимальной дисплазии, геморрагической мезенхимальной дисплазии (ГМД).

Круг фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) достаточно широк и представлен следующими признаками:

- краниоцефальные: неправильная форма черепа, долихоцефалия, затылочные «рога», искривление носовой перегородки, короткая (кривая) шея, высокое (готическое) нёбо в сочетании с высоким голосом, аномалии зубов (различные формы нарушения прикуса, аномалии резцов, диастема, несовершенный дентиногенез);

- грудной клетки и конечностей: астеническая конституция, сколиоз, кифосколиоз (кифоз), тотально-плоская спина, воронко - или килеобразная,

деформация грудины, нарушение осанки, острый эпигастральный угол, уменьшение передне-заднего размера грудной клетки, дополнительные рёбра, крыловидные лопатки, ювенильный остеохондроз, spina bifidum, удлинение конечностей относительно величины торса, укорочение конечностей по отношению к величине торса, их искривление и наличие псевдоартрозов при несовершенном остеогенезе, паукообразные пальцы (арахнодактилия), удлинение пальцев стоп и кистей, искривление мизинца, плоскостопие или высокий свод стопы, Х- или О- образное искривление ног, нарушение соотношения длины пальцев стоп, остеохондродисплазии, привычные вывихи и подвывихи суставов, ранний остеоартроз;

- кожи: гиперэластоз кожи («резиновая» кожа), тонкая кожа с выраженной венозной сетью (ливедо), многочисленные пигментные пятна типа веснушек, атрофические пигментированные рубцы, мягкая (бархатистая) кожа, рубцы как папирусная бумага или келлоидные рубцы, плохое заживление ран, ранимость при малейших травмах, cutis laxa (синдром дряблой кожи), стрии, грыжи;

- глаз: близорукость различной степени выраженности, косоглазие, эктопия, вывихи хрусталика, отслойка сетчатки, разрывы оболочек глаз (при малейших травмах), эпикант, изменение цвета склер - от нормального до слегка голубоватого или от синевато-серого до ярко-голубого;

- ушей: аномалии расположения ушных раковин, асимметрия их строения, оттопыренные или лопуховидные уши, заострённый верхний край завитка, приращение передней части мочки уха, врождённая тугоухость.

На основании проведенных исследований Л.Н. Абакумовой с соавт. (Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия) были предложены критерии диагностики степени тяжести ДСТ и модифицирована классификация Т. Т. Милковской-Димитровой, представлены в таблице №2.

Таблица 2

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

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Эпикант	2	Плоская грудная клетка	2
Гипертелоризм глаз	1	Воронкообразная деформация грудины	6
Патология зрения	4	Легкое вдавление на груди	2
Голубые склеры	1	Кифоз	4
Широкое переносье	1	Сколиоз	4
Седловидный нос	2	Астеническое телосложение	1
Оттопыренные уши	2	Клинодактилия мизинцев	1
Приросшие мочки	1	Легкое возникновение гематом	3
Асимметрия носовой перегородки	2	Грыжи	3
Высокое небо	3	Слабость мышц живота	3
Бледность кожи	2	Поперечная исчерченность стоп	3
Повышенная растяжимость кожи	3	Плоскостопие	3
Кожа как «замша»	2	«Натоптыши»	2
Нежная кожа	2	Неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стопы	2
Выраженный венозный рисунок кожи	3	Сандалевидная щель	2
Морщинистость кожи	2	Hallux valgus	3
Пигментные пятна	1	Полая стопа	3

Выраженная гипермобильность суставов	4	Наличие рубчиков на коже	2
Килевидная грудная клетка	5	Расширенные капилляры кожи лица, спины	2

Определение степени выраженности ДСТ у каждого конкретного ребенка проводится по сумме баллов. При первой степени тяжести ДСТ (вариант нормы) сумма баллов не должна превышать 12, при умеренной - 23. При выраженной степени тяжести она составляет 24 и более баллов.

Диагностика ДСТ основывается на диагностических критериях болгарских авторов - Т. Милковска - Димитровой и А. Каркашева. Среди диагностических критериев различают главные и второстепенные представлены в таблице №3.

Таблица 3

Диагностические критерии дисплазии соединительной ткани

Диагностические критерии	
главные	второстепенные
Плоскостопие	Аномалии ушных раковин
Расширение вен	Аномалии зубов
Готическое небо	Преходящие суставные боли
Гипермобильность суставов	Вывихи и подвывихи суставов
Нарушение органа зрения	Птеригодактилия
Деформация позвоночника и грудной клетки	
Увеличение растяжимости и дряблость кожи	
Длинные тонкие пальцы	

1-я (легкая) степень ДСТ определяется при наличии двух главных признаков, 2-я степень - при наличии трех главных и двух-трех второстепенных

или трех-четырех главных и одного-двух второстепенных, 3-я (тяжелая) степень - при наличии пяти главных и трех второстепенных признаков. При определении степени ДСТ учитывается также характер и количество стигм дизэмбриогенеза. При ДСТ наиболее часто встречаются стигмы, представленные в таблице №4.

Таблица 4

Часто встречающиеся стигмы дизэмбриогенеза
при дисплазии соединительной ткани

Локализация	Характер аномалии
Лицо	сросшиеся брови
	широкое переносье
	седловидный нос
	гипер- и гипотелоризм
Глаза	патология зрения
	голубые склеры
	эпикант
Полость рта	высокое готическое небо
	неправильный рост зубов
	нарушение зубной эмали
	зубная диастема
Уши	маленькие уши
	деформированная ушная раковина
	приросшая мочка
Кисти	изогнутые мизинцы
	веретенообразные пальцы
	перепонки между пальцами
Стопы	неполная синдактилия пальцев
	сандалевидная щель
	халюкс вальгус

	плоскостопие
	«натоптыши»
Туловище	гипертелоризм сосков
	плоская грудная клетка
	воронкообразная грудная клетка
	кифоз и сколиоз позвоночника
	сутулость
	астеническое телосложение
Суставы	гипермобильность суставов
	умение делать «мостик» и «шпагат»
Кожа и волосы	рыжий цвет волос
	веснушки
	бледность
	кровоизлияние
	повышенная растяжимость и морщинистость
	выраженная венозная сеть
	пигментные пятна типа «кофе с молоком»
	рубчики типа «папиросной бумаги»

Все клинические признаки, свойственные дисплазии соединительной ткани, можно разделить на три группы, соответствующие первичной закладке органов в эмбриогенезе. Это мезодермальные, эктодермальные и энтодермальные аномалии.

Мезодермальные аномалии проявляются изменениями со стороны скелета (деформации грудной клетки, позвоночника, черепа, «готическое небо», замедление роста верхней и нижней челюсти, гипермобильность суставов), кожи и мягких тканей (гиперрастяжимость и истончение кожи, гипоплазия мускулатуры и жировой ткани), внутренних органов (пороки сердца, пролапсы клапанов, увеличение диаметра аорты и легочной артерии),

глаз (выраженная миопия, аниридия, голубые склеры), сосудов (неполноценность эндотелия, повышенная проницаемость и хрупкость).

Эктодермальные аномалии проявляются изменениями со стороны зубов (аномальное расположение, неправильное формирование и раннее выпадение, гипоплазия эмали, множественный кариес, резорбция десен), глаз (эктопия и подвижность хрусталика, афакия, колобома), центральной нервной системы (анизокория, асимметрия сухожильных рефлексов, нистагм, пирамидные расстройства).

Эндодермальные аномалии проявляются длинным и гипопластичным кишечником.

При ДСТ определяется большое количество стигм, часто более 10. Среди больных с различными заболеваниями суставов ДСТ встречается в значительно большем проценте, чем в популяции и достигает 30%.

Имеется тесная взаимосвязь между количеством внешних стигм, степенью выраженности диспластических проявлений со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов – внутренние фенотипические признаки этого синдрома. Чем более выражены внешние фенотипические проявления СТД, тем выше вероятность выявления СТД внутренних органов. Выявление трех и более внешних фенотипических признаков дает основание предполагать наличие отклонений структуры и функции центральной и вегетативной нервной систем, а также внутренних органов.

Степень выраженности генетически детерминированных дефектов онтогенеза зависит от пенетрантности и экспрессивности соответствующих генов, а врожденных нарушений – от силы и сроков мутагенного воздействия. Поэтому локализация диспластических изменений СТ может быть ограничена как одной системой, так сочетать значительной их число. В связи с этим выделяют следующие варианты дисплазий:

1. Истинно малые (наличие трех и более внешних фенотипических признаков и/или малых аномалий развития без видимых и

клинически значимых изменений соединительнотканного каркаса внутренних органов).

2. Изолированные локализованные в одном органе.
3. Собственно синдром СТД.

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СЕРДЦА

Среди различных клинических проявлений дисплазии соединительной ткани важнейшее значение отводится изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Возникновение и бурное развитие представлений о соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС) стало возможным благодаря широкому внедрению в медицинскую практику эхокардиографического исследования (ЭХОКГ). Однако лишь в 1989 году в результате пересмотра классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов в нее были включены соединительнотканные дисплазии сердца двух этиологических классов. К первому классу отнесены дифференцированные СТДС, ко второму - «изолированные» аномалии соединительнотканного каркаса сердца. К изолированным аномалиям отнесены: изолированные пролапсы клапанов, комбинированные пролапсы клапанов, изолированная аортальная регургитация, эктазия аортального кольца, аневризма легочной артерии.

В нашей стране в 1990 году в Омске на симпозиуме, посвященном проблеме врожденных дисплазии соединительной ткани, соединительнотканные дисплазии были выделены в самостоятельный синдром, включающий пролапсы клапанов сердца, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы. В последние годы некоторые авторы считают проявлением синдрома СТДС и аномально расположенные хорды. Правомерность включения в структуру синдрома СТДС лиц с аномально расположенными хордами объясняется тем, что рядом исследователей было установлено наличие у них маркеров слабости соединительной ткани, а также частое их сочетание с пролапсом митрального клапана (ПМК).

Одним из проявлений СТДС являются малые аномалии развития сердца

(МАРС). МАРС - это большая и гетерогенная группа аномалий развития сердечнососудистой системы, которая характеризуется наличием различных анатомических и морфологических отклонений от нормы структур сердца и магистральных сосудов, но не сопровождающихся клинически и гемодинамически значимыми нарушениями. Классификация малых аномалий развития сердца предложена С.Ф. Гнусаевым и Ю.М. Белозеровым:

По локализации и форме.

Предсердия и межпредсердная перегородка: пролабирующий клапан нижней полой вены, увеличенная Евстахиева заслонка, открытое овальное окно, небольшая аневризма межпредсердной перегородки, аномальные трабекулы в правом предсердии, пролабирующие гребенчатые мышцы в правом предсердии.

Митральный клапан: расширение и смещение кольца митрального клапана, пролабирование митрального клапана, эктопическое крепление хорд передней и/или задней створки клапана, дополнительные группы папиллярных мышц, аномальное расположение основания папиллярных мышц.

Левый желудочек: деформация выносящего тракта желудочка с систолическим валиком в верхней трети межжелудочковой перегородки, поперечная, продольная, диагональная трабекулы, небольшая аневризма межжелудочковой перегородки.

Аорта: погранично узкий и широкий корень аорты, дилатация синусов Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапана, асимметрия створок аортального клапана, пролабирование аортального клапана.

Трикуспидальный клапан: смещение септальной створки в полость правого желудочка в пределах 10 мм, дилатация правого атрио-вентрикулярного отверстия, пролабирование трикуспидального клапана.

Легочная артерия: дилатация ствола легочной артерии, пролабирование створок клапана легочной артерии.

По этиологии.

Нарушение кардиогенеза. Дисплазия соединительнотканых структур.

Процессы онтогенеза сердца. Вегетативная дисфункция.

По развитию осложнений.

Нарушения сердечного ритма. Внезапная смерть. Инфекционный эндокардит. Легочная гипертензия. Нарушение гемодинамики. Кальцификация, фиброзирование створок клапанов.

Кардиальные проявления синдрома СТДС различны. Нет единого мнения о механизмах, отвечающих за формирование клинической картины, характерной для этих аномалий. Наиболее изученным, частым клинически значимым проявлением СТДС является ПМК.

Под пролапсом понимают прогибание одной или обеих створок митрального и/или других клапанов сердца в направлении проксимально расположенной камеры сердца. Применительно к ПМК речь идет о прогибании створок в полость левого предсердия. Идиопатический ПМК впервые был описан J. Barlow и W. Rocock в 1963 году.

В зависимости от метода обследования, используемых критериев диагностики и обследуемого контингента частота ПМК в популяции колеблется в широких пределах от 1,8% до 38% (по данным В.М. Яковлева и соавт., 2005), причем у детей и подростков частота выявления ПМК существенно выше, чем во взрослой популяции и составляет от 2,2 до 23%. У девочек ПМК отмечается в 4-5 раз чаще, чем у мальчиков, в подростковом возрасте ПМК встречается в 3 раза чаще у девушек. Из двух створок митрального клапана чаще пролабирует передняя - в 44,5-77,4% случаев, пролабирование задней створки отмечено в 22,6-23,3% случаев, обеих створок митрального клапана - в 33,1% случаев.

Структурные, морфологические и гемодинамические варианты СТД митрального клапана предложены В.М. Яковлевым и соавт.(2005):

I. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана без нарушения его функции:

1. Пролапс митрального клапана (с признаками миксоматозной дегенерации митрального клапана, без признаков миксоматозной дегенерации митрального клапана).

2. Феномен длинных створок митрального клапана с аномальным смыканием створок (без пролапса митрального клапана).

II. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана с нарушением его функции:

1. Неосложненный пролапс митрального клапана с регургитацией.

2. Миксоматозная дегенерация митрального клапана умеренной степени (с пролапсом митрального клапана, без пролапса митрального клапана) с регургитацией 1-ой и 2-ой степени.

3. Миксоматозная дегенерация митрального клапана выраженной степени с синдромом пролабирования и митральной регургитацией 2-ой и 3-ей степени.

4. Пролапс митрального клапана (с признаками миксоматозной дегенерации митрального клапана, без признаков миксоматозной дегенерации митрального клапана), осложненный отрывом хорд или инфекционным эндокардитом.

Большинство больных предъявляют многочисленные жалобы неврогенного характера, связанные с соматоформной вегетативной дисфункцией. Кардиалгический синдром отмечается в 32-65% случаев. Боли отличаются большим разнообразием, нередко иррадиируют в левое плечо и руку, что обуславливает необходимость их дифференцировки с ангинозным приступом. Возникновение болевого синдрома связано с локальной ишемией миокарда в результате натяжения папиллярных мышц, микротромбоэмболии в зоне, расположенной между левым предсердием и задней стенкой митрального клапана, уменьшением продолжительности диастолы в результате увеличения частоты сердечных сокращений и синусовой тахикардии в ответ на физическую или эмоциональную нагрузку. Но не всегда боли в грудной клетке у больных с ПМК имеют миокардиальное происхождение. Болевой синдром может быть связан с патологическими изменениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дисфункцией вегетативной нервной системы.

Другой частой жалобой у больных с ПМК является одышка. Она выявляется в 15,6-31,5% случаев при ПМК. Гипервентиляционный синдром может быть одной из причин болей в грудной клетке при ПМК. Сердцебиения

и перебои в работе сердца - также частая жалоба больных с ПМК. Они отмечаются в 25,8-79% случаев. Нередко единственной жалобой больных с ПМК являются липотимии (комплекс ощущений, предшествующих потере сознания) и синкопальные состояния. Частота этих симптомов варьирует от 4,0 до 85,7%.

В отечественной и зарубежной литературе наиболее ярким проявлением синдрома ПМК считаются вегетативные кризы. Встречается множество терминов, обозначающих данное патологическое состояние: «церебральные вегетативные припадки», «диэнцефальные кризы», «вегетативная эпилепсия», «эмоционально-вегетативные кризы». В зарубежной литературе наиболее распространенным термином является «паническая атака». Этим термином подчеркивается значение эмоционально-аффективных расстройств. В отечественной литературе традиционно используется термин «вегетативный криз», что определяет значение вегетативных расстройств в пароксизме. Высокая частота обнаружения ПМК у лиц с «паническими атаками» убеждает в их тесной взаимосвязи.

Дети и подростки с ПМК чаще имеют диспластический тип развития: астеническое телосложение, уплощенную грудную клетку, в 43-62% случаев - воронкообразную грудь, высокий рост, слабое развитие мышечной массы. Нередко у них выявляется «готическое небо», гипермобильность суставов, «сандалевидная щель» между I и II пальцами ног, плоскостопие. В 16-31% случаев у пациентов с ПМК выявляется повышенная растяжимость кожи, стрии в области ягодиц и бедер. У 43-65,5% детей с ПМК отмечается миопия различной степени выраженности.

Клинический полиморфизм признаков у лиц с ПМК определяет известные трудности в диагностике этого состояния, поэтому немаловажное практическое значение отводится диагностике ПМК по аускультативным признакам. Характерным при выслушивании сердца является средне- или позднесистолический щелчок и/или поздний систолический шум, определяющиеся над верхушкой сердца. Чаще всего шум вариабельный,

причем при перемене положения не только изменяется по интенсивности, но может исчезать. История изучения аускультативной картины при синдроме ПМК начинается с 1887 года, когда В. Cuffer впервые обратил внимание на ритм «мезосистолического галопа». Термин «систолический клик» (щелчок) введен L. Gallavardin в 1913 году, который рассматривал его, как доброкачественный феномен, связанный с экстракардиальными механизмами. Новое объяснение генеза систолических кликов и шумов предложил в 1961 году J. V. Reid. Их появление он связывал с напряжением створок, хорд и внезапным замедлением их движения. И только в 1961 году J. Barlow с соавторами, опубликовали ангиографические данные, объясняющие поздний систолический шум умеренно выраженной митральной регургитацией, зависящей от прогибания задней створки митрального клапана в полость левого предсердия. Впервые понятие «немого» варианта ПМК (silent mitral valve prolapse) было предложено в 1975 году R. Jeresaty, который при ангиографическом исследовании, обнаружил ПМК, не сопровождающийся аускультативными проявлениями. По данным разных исследователей, частота «немого» ПМК колеблется 13,3 до 80%.

На фонокардиограмме амплитуда тонов не изменена. В мезо- или телесистоле на средних и высоких частотах регистрируются средне- или высокоамплитудные «клики» в виде двух-трех осцилляций перед шумом. Определяется средне- или высокочастотный среднеамплитудный мезо- или телесистолический шум, примыкающий ко 2-му тону.

На рентгенограмме тень сердца, как правило, уменьшена, расположена вдоль позвоночника («висячее», «капельное» сердце). В боковых и косых проекциях контуры левого предсердия и левого желудочка не изменены. Часто умеренно выбухает дуга легочной артерии, что связывают с соединительнотканной дисплазией ее стенки.

«Золотым стандартом» в диагностике синдрома СТДС в настоящее время является эхокардиография. Ее чувствительность и специфичность составляют 87-96 и 87-100%, соответственно. Считается необходимым оценивать наличие

ПМК с использованием всех доступов, поскольку в каждом из них лоцируются лишь строго определенные позиции створок. Различают три степени пролабирования: 1 ст. - до 3 мм, 2 ст. - до 6 мм, 3 ст. - до 9 мм. Пролабирование 10 мм и более расценивается как недостаточность митрального клапана. Важным для повышения чувствительности и специфичности распознавания ПМК является дополнение ЭХОКГ доплерографическим исследованием. Последнее позволяет выявить степень выраженности митральной регургитации, что существенно дополняет ЭХОКГ сведениями о гемодинамической выраженности изучаемого дефекта. По мнению многих авторов, лица с ПМК имеют повышенный риск развития осложнений, частота которых увеличивается с возрастом. В ряде случаев ПМК является причиной внезапной смерти. Всего в литературе описано около 100 подобных случаев, когда ПМК был единственной патологоанатомической находкой. В настоящее время к факторам риска внезапной смерти при ПМК относятся: женский пол, гемодинамически значимую митральную регургитацию III - IV степени, удлинение интервала Q-T, нарушения реполяризации в «нижних» отведениях, эхокардиографические критерии миксоматозной дегенерации створок митрального клапана, наличие в анамнезе синкопальных состояний, а также случаи внезапной смерти среди родственников.

Митральная регургитация - наиболее частое осложнение ПМК. Частота этого феномена при ПМК колеблется от 42 до 100%. По данным доплеровского исследования различают следующие степени митральной регургитации:

I степень (минимальная) – регургитация на уровне створок;

II степень (средняя) – регургитирующий поток проникает в полость левого предсердия не более чем на 10 – 15 мм;

III степень (выраженная) – регургитация до середины левого предсердия;

IV степень (тяжелая) – регургитация по всей камере левого предсердия.

Тяжелая митральная регургитация (III - IV степени), требующая хирургической коррекции, обычно отмечается у больных старше 50 лет.

Механизмы возникновения митральной регургитации при идиопатическом ПМК изучены недостаточно. Частота ее выявления возрастает при проведении тестов с физической нагрузкой. Считается, что одной из причин ее возникновения является миксоматозная дегенерация створок митрального клапана. Митральная регургитация отмечается у 80,4% лиц с эхокардиографическими критериями миксоматозной дегенерации створок (Т. Takamoto и соавторы (1991)). Миксоматозные изменения структур митрального клапана выявляются в 19,9% случаев (О.А. Мутафьяна и соавторы (2004)) – что представлено в таблице №5.

Таблица 5

Частота выявления миксоматоза створок митрального клапана в зависимости от степени пролапса и выраженности митральной регургитации

Степень пролапса митрального клапана и регургитации	Частота выявления миксоматоза, %
ПМК I степени без регургитации	2
ПМК I степени с регургитацией I степени	28,6
ПМК II степени без регургитации	33,8
ПМК II степени с регургитацией I степени	50,0
ПМК II-III степени с регургитацией II степени	100,0

Существуют следующие степени выраженности миксоматозной дегенерации створок митрального клапана:

0 степень – признаки миксоматозной дегенерации отсутствуют;

I степень (минимально выраженная) – небольшое (3-5 мм) утолщение одной или обеих митральных створок, аркообразная деформация митрального отверстия в пределах 1-2 сегментов, смыкание створок не нарушено;

II степень (умеренно выраженная) – значительное (5-8 мм) утолщение и удлинение створок, значительная глубина пролабирования (обычно превышает 10 мм), деформации контура митрального отверстия на протяжении нескольких сегментов, признаки растяжения хорд, их единичные разрывы, умеренное

расширение митрального кольца, смыкание створок нарушено или отсутствует;

III степень (резко выраженная) – митральные створки резко утолщены (более 8 мм) и удлинены, максимальная глубина пролабирования, множественные разрывы хорд, значительное расширение митрального кольца, смыкание створок отсутствует, значительная систолическая сепарация створок, возможно многоклапанное пролабирование, расширение корня аорты.

Возникновение митральной регургитации может быть связано с дилатацией клапанного кольца. Вместе с тем, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана может быть причиной формирования микротромбов и различных тромбоэмболических осложнений: эмболии центральной артерии сетчатки с развитием переходящей слепоты, переходящих нарушений мозгового кровообращения, ишемических инсультов. Повышенный риск этих осложнений связан с изменениями в системе гемостаза.

Инфекционный эндокардит как осложнение идиопатического ПМК развивается у 3,6-8,3% больных. Одним из факторов, способствующих его возникновению, является миксоматозная дегенерация. В связи с этим, предлагается проведение превентивной антибактериальной терапии больным с ПМК при наличии у них миксоматозной дегенерации.

У больных с ПМК часто наблюдаются различные нарушения ритма и проводимости. Особое значение в их диагностике занимает холтеровское мониторирование ЭКГ. При идиопатическом ПМК частота желудочковых экстрасистол (ЖЭ) колеблется от 18,2% до 90,6%. При этом частота прогностически значимых экстрасистол IV и V градаций по В. Lown составляет 6,3-33,3%. У 16-80% лиц с ПМК регистрируются наджелудочковые экстрасистолы, у 2,0-27,2% отмечаются эпизоды пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Значительно реже при ПМК обнаруживаются нарушения проводимости: синоаурикулярная блокада - в 3,2-5%, атриовентрикулярная блокада I и II степени - 0,9-4,8%, блокада правой ножки пучка Гиса 0,9-9%. Дисфункция синусового узла определяется в 2,4-17,5%, а органический синдром слабости в 4-15% случаев.

В настоящее время не существует единого мнения о механизмах развития нарушений ритма и проводимости при ПМК. В большинстве случаев возникновение аритмий связано с аномальной электрической активностью имеющихся в основании створок митрального клапана миокардиальных волокон, которым присуща пейсмекерная активность.

Результаты электрофизиологических исследований показали, что в основе возникновения желудочковых аритмий у лиц с ПМК лежит механизм re-entry. Кроме того, одним из возможных механизмов их возникновения является аномальная тракция папиллярных мышц. В норме папиллярные мышцы и клапанное кольцо в систолу движутся к верхушке, а пролабирование створок митрального клапана, усиливая тягу на верхушки папиллярных мышц, вызывает их аномальное смещение в направлении клапанного кольца. Интересен тот факт, что у всех больных с выраженной аномальной тракцией папиллярных мышц были обнаружены эхокардиографические критерии миксоматозной дегенерации створок, что способствует увеличению площади пролабирования.

Аритмогенную роль при ПМК могут играть волокна проводящих трактов Suzuki, лежащие в окружности левого фиброзного кольца. У части пациентов с пароксизмальными нарушениями ритма обнаружены двойные пути АВ проведения. При электрофизиологическом исследовании дополнительные атриовентрикулярные пути проведения обнаружены у 12,5-32,5% больных с ПМК, имеющих клиническую симптоматику. Считается, что механизм возникновения аритмий при этом непосредственно не связан с пролабированием митральных створок. Отмечена патогенетическая связь между наличием ПМК и аномалиями проводящей системы как дефектами развития в различных структурах сердца в период эмбрионального органогенеза. Были выявлены дегенеративные изменения, жировая инфильтрация и явления склероза при гистологическом исследовании зоны проводящих путей больных с ПМК, умерших внезапно от аритмий.

Наличие функционального синдрома слабости синусового узла

обусловлено вегетативной дисфункцией с преобладанием вагусных влияний. У 19,3% больных с ПМК выявляется экстранодальная локализация водителя ритма, а механизм миграции водителя ритма в этом случае объясняется активизацией предсердных латентных очагов автоматизма как результата различной скорости реполяризации волокон и нарушения электрической гомогенности миокарда.

Имеется связь нарушений ритма сердца и миксоматозной дегенерации створок у лиц с ПМК. При этом возникновение наджелудочковых экстрасистол связывается с увеличением и изменением электрической активности клеток левого предсердия, подвергающегося раздражению в период систолы пролабирующей миксоматозно-измененной створкой митрального клапана, желудочковых экстрасистол - с механическим раздражением стенки левого желудочка миксоматозно-измененными хордами.

Нарушения ритма сердца при ПМК взаимосвязаны со степенью выраженности митральной регургитации. При гемодинамически значимой митральной регургитации III - IV степени у большого количества больных регистрируются ЖЭ, причем 40% из них - частые. У больных с ПМК без митральной регургитации их частота составляет только 3%. Предсердные нарушения ритма также чаще регистрируются при ПМК с гемодинамически значимой митральной регургитацией. В этом случае возникновение экстрасистол связывают с раздражением регургитирующей высокоскоростной струей субэндокардиальных участков левого предсердия с развитием очагов эктопической активности.

Большой интерес у кардиологов вызывает синдром удлиненного интервала Q-T. Данный синдром как возможный прогностический критерий внезапной смерти описан во многих исследованиях у пациентов с ПМК. Частота его варьирует в широких пределах и зависит от применяемого метода диагностики - ЭКГ покоя, холтеровское мониторирование ЭКГ, тесты с физической нагрузкой, способствующие проявлению латентных форм удлиненного интервала Q-T. Частота удлиненного интервала Q-T у лиц с ПМК

при регистрации ЭКГ покоя составляет от 2,5 до 26,6%, при холтеровском мониторинге ЭКГ она увеличивается до 35,7%, при стресс-тестировании - до 41,6%. Сведения о частоте нарушений ритма сердца у лиц с ПМК и удлиненным интервалом Q-T противоречивы, что также может быть связано с различными методами его выявления и оценки. Как правило, при использовании для оценки продолжительности интервала Q-T у больных с ПМК стандартную ЭКГ, не отмечается взаимосвязи удлинения интервала с нарушениями ритма сердца. При выполнении же холтеровского мониторинга ЭКГ и тестов с физической нагрузкой получают результаты, указывающие на прямую зависимость частоты и характера выявляемых нарушений ритма сердца, в том числе ЖЭ высоких градаций, от степени удлинения интервала Q-T, обусловленного дисбалансом симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В последнее время большое внимание уделяется изучению синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ). Клиническая трактовка этого синдрома неоднозначна, поскольку одни авторы рассматривают его как вариант нормы, другие - как результат нестабильного функционирования дополнительного атриофасцикулярного тракта. Отмечено, что у больных с сердечно-сосудистой патологией при наличии СРРЖ, стабильные нарушения ритма сердца, в том числе пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, встречается в 2,4 раза чаще, чем при его отсутствии. У лиц с ПМК этот электрокардиографический феномен обнаруживается в 12,5-35% случаев.

С большой частотой у больных с ПМК отмечаются неспецифические нарушения реполяризации. Причина неспецифических нарушений реполяризации при ПМК до конца не ясна. Большинство исследователей связывают эти нарушения реполяризации с адренэргическим дисбалансом и гиперсимпатикотонией.

Прогноз при ПМК в целом благоприятный, и у большинства детей не возникают нарушения физического и психомоторного развития или какие-либо серьезные проблемы со здоровьем. В настоящее время существует

дифференцированный подход к оценке прогноза течения ПМК. Это связано с возможными осложнениями ПМК и, прежде всего, с появлением признаков недостаточности митрального клапана, развитием или утяжелением нарушений ритма сердца, возможностью наслоения инфекционного эндокардита, случаями внезапной сердечной смерти и острой левожелудочковой (левопредсердной) сердечной недостаточности при отрыве хорд. Прогнозируя вероятность развития осложнений, следует учитывать наличие и течение синдрома ПМК у родственников, случаи внезапной сердечной смерти среди них, нарушений ритма сердца, инфекционного эндокардита. Имеет значение и характер проявлений ПМК у ребенка: немой или аускультативный вариант, степень пролабирования на ЭХОКГ, характер реполяризации, нарушений ритма сердца и удлинение интервала Q-T на ЭКГ, количество фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани, случаи синкопальных состояний.

Другой распространенной аномалией соединительнотканного каркаса сердца являются ложные хорды (ЛХ). В отличие от истинных хорд, они не связаны со створками атриовентрикулярных клапанов, а крепятся к свободным стенкам желудочков.

В литературе термин «ЛХ» имеет многочисленные синонимы. Так Т.М. Домницкая и соавт. в 1988 году предложили термин «аномально расположенная хорда», другие авторы предлагают обозначать их как «дополнительные хорды» (Perry L.W. et al., 1983), абберантные тяжи или ложные сухожилия.

Впервые аномальные фибромускулярные пучки были описаны в 1893 году W. Turner при аутопсии и рассматривались как вариант нормы. ЛХ относительно недавно стали рассматриваться как результат генетического дефекта или нарушений эмбриогенеза, и как одно из проявлений синдрома СТДС. Генетическая детерминированность ЛХ подтверждается тем, что их топография в полости левого желудочка (ЛЖ) у детей и родителей в большинстве случаев идентична.

В общей популяции частота ЛХ колеблется от 0,5 до 3,4%. По данным

патологоанатомических исследований ЛХ встречаются у 17,0% населения, по данным эхокардиографии у 0,5-68%. Такое несоответствие частоты выявления ЛХ по данным аутопсии и ЭХОКГ и значительный разброс результатов частоты определения ЛХ методом ЭХОКГ свидетельствует об отсутствии единого методического подхода в диагностике этих аномалий.

В литературе предлагают выделять ложные хорды и псевдомышечные пучки (дополнительные трабекулы, абберантные пучки, аномальные трабекулы). Основным отличием ЛХ от псевдомышечного пучка является ее высокая ультразвуковая плотность и нитевидная форма (псевдомышечный пучок обычно веретенообразной формы с широким основанием и плотностью близкой к плотности миокарда). Однако в ряде случаев из-за variability числа, строения, размеров папиллярных мышц и их головок сложно отличить папиллярную мышцу от дополнительного мышечного образования. В связи с этим не всегда возможно идентифицировать внутрижелудочковую перетяжку как хорду или трабекулу, что, подтверждает целесообразность использования универсального термина — ЛХ как с морфологической, так и с функциональной точки зрения.

В процессе эмбрионального кардиогенеза дефинитивные атривентрикулярные клапаны происходят частично из мезенхимы и частично из мышечной ткани желудочков. Выстилка желудочковой мышцы образуется у каждого атривентрикулярного отверстия, возникшая из атривентрикулярного соединения, и прикрепляется к стенке желудочков трабекулами. Эти трабекулы трансформируются в сухожильные нити и папиллярные мышцы. Хордальные нити сначала толстые, мускулистые и малочисленные, в процессе развития преобразуются в тонкие фиброзные пучки.

В результате дисэмбриогенеза, обусловленного мультифакторными причинами, или генетическим дефектом развиваются диспластические процессы в соединительной ткани, в том числе и в соединительнотканых структурах сердца. Генетический анализ позволили выдвинуть предположение о том, что ЛХ желудочков сердца наследственно определены и имеют

контролируемый одним геном аутосомно-доминантный тип наследования. В процессе эмбрионального кардиогенеза ЛХ желудочков образуются из внутреннего мышечного слоя сердца, при отшнуровке сосочковых мышц, поэтому содержат, кроме соединительной ткани, и мышечные волокна, а также клетки проводящей системы сердца.

Согласно морфологическому исследованию выделяют три варианта хорд: фиброзные, фиброзно-мышечные и мышечные. Толщина хорд варьирует от 0,3 до 2,3 мм. Чем толще хорда, тем больше в ней мышечных элементов.

В 95% ЛХ располагаются в полости левого желудочка, в 5% - в полости правого желудочка, еще реже в полостях правого и левого предсердий. Они могут быть единичными и множественными. В зависимости от расположения в полости сердца выделяют диагональные, поперечные и продольные ЛХ.

ЛХ несколько преобладают у лиц мужского пола (17,1-61% случаев) по сравнению с лицами женского пола (17-30% случаев).

Клиническое значение ЛХ остается не вполне ясным и их выявление не сопровождается какой-либо симптоматикой. Действительно, о клинической значимости ЛХ не следует говорить в отрыве от характеристики выраженности синдрома ДСТ и внутрисердечной топографии самих ЛХ. К особенностям клинической картины у лиц с ЛХ относятся кардиалгии, сердцебиения и перебои в работе сердца. Кроме того, у них встречаются жалобы на повышенную слабость и утомляемость (38,9%), головокружения и обмороки (12,5%), чувство нехватки воздуха и одышку при значительной физической нагрузке (15,3%). Перечисленные проявления отклонений от нормы свидетельствуют о наличии вегетативной дистонии у таких больных. Кроме того, у них отмечается склонность к носовым кровотечениям, реже к легкому образованию синяков, что можно рассматривать как геморрагический синдром, служащий проявлением мезенхимальной дисплазии.

Лица с ЛХ имеют маркеры «слабости» соединительной ткани (плоскостопие, грыжи, астеническое телосложение, кифосколиоз, астеническое телосложение, миопию, трахеобронхиальную дискинезию и недостаточность

венозных клапанов).

Изучение аускультативной картины ЛХ началось сравнительно недавно. W. S. Roberts в 1969 году показал, что причиной музыкальных шумов может быть ложное сухожилие, если оно лежит на путях оттока левого желудочка. ЛХ нередко служат причиной акцидентальных «невинных» шумов у детей и взрослых. Сохраняя признаки функциональности, шум при ЛХ имеет свои особенности: усиливается при физической нагрузке и связан с I тоном в случае, если хорда прикрепляется к одной из папиллярных мышц. Чем ближе к выходному отделу ЛЖ находится ЛХ, тем выше интенсивность и музыкальность систолического шума. Множественные хорды могут быть причиной систоло-диастолических низкочастотных шумов, которые приобретают оттенок органических. Определенную роль в происхождении систолических шумов при ЛХ у детей играют анатомо-физиологические особенности: ускорение тока крови, вследствие чего снижается ламинарная составляющая потока с увеличением степени турбулентности, расположение сердца в грудной клетке, физиологические варианты соотношения сердечных полостей и неровная трабекулярная внутренняя поверхность камер. Слабым шумообразующим эффектом обладают апикальные поперечные хорды, топографически отдаленные от левых внутрисердечных потоков, не деформирующие полость ЛЖ и продольные ЛХ, располагающиеся параллельно внутрисердечным потокам. Срединно-поперечные ЛХ, расположенные ближе к митральному и аортальному потокам и перпендикулярно им, формируют грубый по тембру, трехбалльный шум, который усиливается после физической нагрузки практически у всех пациентов.

В целом звуковая симптоматика при ЛХ определяется с одной стороны их топографическим вариантом, а с другой - их количеством и эхогенной плотностью.

Основное клиническое значение ЛХ заключается в том, что они являются одной из возможных причин возникновения аритмий. Впервые аритмогенную роль ЛХ показали в своем исследовании H. Suwa et al., 1984, обнаружив ЛХ в

56% у пациентов с преждевременными желудочковыми сокращениями и у 20% с пароксизмальными желудочковыми тахикардиями. Эта работа послужила стимулом для дальнейших исследований электрогенеза миокарда у лиц с ЛХ. В первую очередь это относится к врожденному ЭКГ-феномену: синдрому преждевременного возбуждения желудочков, который чаще проявляется при ЛХ в виде феноменов WPW или CLC и значительно реже в виде синдрома WPW. Это связывают с продольным расположением ЛХ и возможным наличием в них волокон проводящей системы сердца и клеток Пуркинье. В результате этого ЛХ служат дополнительными путями ускоренного атриовентрикулярного проведения импульса при натяжении хорды в позднюю диастолу с возможным функционированием механизма повторного входа возбуждения (re-entry).

СРРЖ при ЛХ выявляется у 72% детей и подростков и у 17,0-84,9% взрослых. Большая вариабельность данного синдрома зависит от расположения хорд: при поперечной ЛХ - в 17-25%, при продольной - в 75% случаев. Этот синдром рассматривается как проявление нестабильного функционирования дополнительного атриофасцикулярного тракта. Возможно, что проведение импульса по ЛХ опережает внутрижелудочковое проведение, следствием чего являются более раннее возбуждение отдельных участков миокарда и более ранний выход из него этих участков. Косвенным подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что у лиц без СРРЖ достоверно чаще ЛХ располагаются поперечно, т.е. имеют точки прикрепления вдали от подклапанной части межжелудочковой перегородки, где разветвляется общий ствол пучка Гиса.

Самыми распространенными нарушениями ритма при ЛХ являются над- и желудочковые экстрасистолы. Они встречаются в 15,8-32% случаев. Аритмогенность ЛХ зависит от локализации, направления и мест прикрепления. Так при вертикальном, продольном расположении ЛХ частота ЖЭ достигает 46%, в то время как при диагональных и поперечных - не превышает 29% и 25% соответственно. Единичные ЛХ значительно реже

вызывают нарушения ритма сердца, чем множественные. Возможный механизм возникновения аритмий при этом связан с изменением электрофизиологических свойств гладкомышечных клеток, вследствие деформации хорд турбулентным током крови из-за их аномального расположения на пути оттока крови.

Имеется взаимосвязь между ЛХ и желудочковой аритмией. Установлено наличие ЛХ левого желудочка у 75% больных с желудочковыми аритмиями. Так, М. Suwa et al. сообщают о 30-летнем мужчине, с 17 лет страдающим рецидивирующими пароксизмами желудочковой тахикардии. При исследовании единственной выявленной аномалией была ЛХ в полости левого желудочка. После ее удаления пароксизмы желудочковой тахикардии не рецидивировали.

Отмечается взаимосвязь между ЛХ и фибрилляцией желудочков. У больных, перенесших фибрилляцию желудочков, чаще встречаются по 2-3 хорды (70% и 2%, соответственно), что связывается с возрастанием количества потенциальных эктопических очагов, увеличивающих электрическую нестабильность миокарда.

Ультразвуковое исследование сердца является основным неинвазивным методом прижизненного выявления ЛХ желудочков сердца. Для визуализации ЛХ желудочков сердца двухмерное ЭХОКГ исследование выполняется из трех ортогональных проекций с использованием продольных и поперечных сечений, стандартных и нестандартных доступов и проекций. ЛХ желудочков сердца визуализируются в виде эхоплотных тонких линейных образований, не имеющих связи с клапанным аппаратом сердца. В участках крепления ЛХ к стенкам желудочков может отмечаться усиление эхоплотности ткани, связанное, вероятно, с локальными участками гипертрофии миокарда, особенно при креплении ЛХ желудочков сердца к задней стенке ЛЖ и к межжелудочковой перегородке. При цветовой доплеркардиографии выявляется ускорение кровотока по ходу ЛХ и вблизи участков ее крепления к стенкам желудочков.

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Генетически детерминированная недостаточность соединительной ткани предрасполагает к разнообразной патологии органов дыхания и может сопровождаться дисфункцией бронхолегочной системы, одним из проявлений которой является экспираторный стеноз трахеи. В 1949 году, а затем, в 1953 году J. Lemonie впервые подробно описал экспираторный стеноз трахеи под названием «трахеобронхиальная гипотония». В литературе имеются различные названия этого состояния: «трахеобронхиальная дискинезия», «дистония трахеи и бронхов», «экспираторная инвагинация перепончатой части трахеи», «пролапс трахеи», «коллпас трахеи и бронхов». Все это подразумевает патологическое расслабление мембранозной части трахеи и главных бронхов, а также сужение просвета трахеи и крупных бронхов во время выдоха вследствие пролабирования их стенок. Механизм развития обусловлен тем, что в бронхах крупного и среднего калибра имеется мощный соединительнотканый каркас, упругость которого снижается за счет первичной «слабости» соединительной ткани. Морфологические изменения приводят к нарушению функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластическими. В результате чего формируется трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, бронхоэктазии, а ряде случаев с образованием идиопатического спонтанного пневмоторакса.

Основными симптомами трахеобронхиальной дискинезии являются сухой кашель (100%), за грудиные боли в проекции бифуркации трахеи (87,3%), приступы затрудненного дыхания (порой переходящие в удушье) и кровохарканье после кашля (47,3 и 13,3%), общая слабость (27,8%). Наиболее характерные особенности кашля: пароксизмальный (80%), провоцируется физической и речевой нагрузкой (96%), продолжительность свыше года (77,6%), более 3-х месяцев в году (57%), битональный (49,1%). Механизм возникновения кашля объясняется тем, что во время кашля струя воздуха

выталкивается с большой скоростью и, проходя по трехе и крупным бронхам, по закону Бернулли вызывает сужение просвета и вибрацию лишенной упругости мембранозной части. Чем больше расслабление мембранозной части трахеи и бронхов, тем больше вибрация и лающий кашель.

Одышка часто провоцируется физической нагрузкой. Механизм ее возникновения обусловлен сужением просветов трахеи главных бронхов и развивающейся в этих условиях дыхательной недостаточностью. Обострения болезни могут сопровождаться умеренными признаками неспецифического воспалительного процесса в виде общей слабости (27,8%), субфебрильной температуры (25,5%), повышения СОЭ (35,2%), лейкоцитоза (13,9%), диспротеинемии (21,8%) и т.д. При рентгенологическом обследовании больных выявляется лишь усиление сосудистого рисунка (64,2%) или его деформация (61,2%).

Для оценки степени тяжести конечного состояния больных с трахеобронхиальной дискинезией используется суммарный балл тяжести клинического состояния, который определяется с учетом пяти клинических параметров по специальной схеме П.С. Филипенко, Т.Б. Кучмаева, которые представлены в таблице № 6.

Таблица 6

Оценка степени тяжести конечного состояния
больных с трахеобронхиальной дискинезией

Клинические симптомы	Балльная оценка	Характеристика клинического состояния
Одышка	3	Тяжелая степень. Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров.
	2	Средняя степень тяжести. Появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности.

	1	Легкая степень тяжести. Одышка возникает при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение.
	0	Нет признака.
Кашель	3	Изнуряющий, приступообразный кашель, часто в течение дня.
	2	Умеренный периодический или приступообразный кашель, часто в течение дня.
	1	Умеренный периодический кашель, редкие эпизоды в течение дня.
	0	Отсутствие кашля.
Мокрота	3	Гнойная мокрота (нейтрофилов 25% и более в поле зрения).
	2	Слизисто-гнойная мокрота (нейтрофилов менее 25% в поле зрения).
	1	Слизистая мокрота.
	0	Нет признака.
Приступы удушья	1	Наличие приступов удушья.
	0	Отсутствие приступов удушья.
Кровохарканье	1	Наличие кровохарканья.
	0	Отсутствие кровохарканья.

При трахеобронхоскопии в области инвагинации бесхрящевой стенки определяются признаки катарального воспаления слизистой (83%). В 5,5% выявлена недостаточность хрящевого каркаса в виде уменьшения периметра хрящей.

У детей с признаками ДСТ респираторной системы при определении функции внешнего дыхания частота выявления умеренной обструкции на уровне трахеи и крупных бронхов составляет 53,7-60%, при отсутствии

обструктивных нарушений преобладает снижение показателей скорости воздушного потока начальной части форсированного выдоха (68,1-79,4%). При анализе формы кривой «поток-объем» отмечено:

1. Грубая деформация кривой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) с появлением дополнительных волн (79,8%).
2. Отсутствие пика и наличие «плато» (46,8%).
3. Появление глубоких отрицательных зубцов (22,3%). Кроме того, для трахеобронхиальной дискинезии характерен парадоксальный эффект пробы с беротеком.

Современные представления о патогенезе эмфиземы легких (ЭЛ) свидетельствуют, что сложные взаимодействия между комплексом экзогенных и эндогенных повреждающих факторов и системой клеточной и гуморальной защиты органов дыхания в конечном итоге приводят к истощению последней. Результатом таких нервных взаимоотношений является дегидратация структурных белков стромы легкого и повышенная экскреция их метаболитов. При этом продукты деградации стромальных структур легкого сами являются токсинами для притока новых порций клеток, обладающих эластолитической активностью. Существование таких механизмов доказано экспериментальными и клиническими исследованиями. При этом становится очевидным, что при эмфиземе легких, сопровождающейся повышенным расходом структурных белков стромы легкого, в определенном временном промежутке патологические изменения приобретают системный характер. Прежде всего, в такие процессы вовлекаются дыхательные пути, где происходит повреждение эластического каркаса бронхов с нарушением их функции. Подтверждением системности поражения дыхательных путей и легких при эмфиземе легких служит и частое ее сочетание с дизонтогенетическими заболеваниями органов дыхания.

Таким образом, эмфизема легких имеет черты вторичного системного поражения соединительной ткани как результат длительной экспозиции мультифакториальных факторов риска в виде сложных анатомо-

функциональных сдвигов, характеризующих несостоятельность соединительнотканых структур респираторного отдела легких дыхательных путей и всего организма в целом.

У детей с ДСТ очень часто выявляется хроническая бронхолегочная патология. Этот синдром при бронхолегочной патологии встречается в 52-66,7% случаев, что значительно превышает популяционные (9,8-34,3%) и подтверждает его роль в развитии бронхообструкции. Из клинических особенностей бронхиальной астмы у этого контингента детей отмечаются: вегетативная окраска приступа, высокий удельный вес аномалий бронхиального дерева и малых аномалий развития сердца, развитие легочной гипертензии, преимущественно проксимальный характер бронхоспазма, малый ответ на бронхоспазмолитические препараты.

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

К диспластическим изменениям со стороны органов мочевыделительной системы относятся нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, ортостатическая протеинурия, поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, дисметаболическая нефропатия, гипероксипролинурия, различные аномалии развития, генерализованные мембранопатии, возникшие из-за дегенерации коллагена с преимущественным поражением гломерулярных базальных мембран, гипоплазия почечной артерии, множественные аневризмы почечных сосудов. В морфологическом понимании дисплазия почек – порок дифференцировки нефрогенной бластемы с задержкой развития и персистированием эмбриональных структур гломерул и примитивных канальцев. При этом абсолютным признаком почечной дисплазии считается наличие хряща и мезенхимы. Морфологическое исследование биоптатов почек прочно вошло в клиническую практику нефрологии. При анализе результатов гистологических препаратов было обращено внимание на своеобразную картину при латентно протекающих нефрито-подобных заболеваний. На основании

клинико-морфологических сопоставлений была выделена своеобразная форма патологии, определяемая как «нефропатия, связанная с гипопластической дисплазией почек». Заболевание было охарактеризовано как врожденная патология, обусловленная недостаточной зрелостью и аномалией развития нефронов, выявляемая, как правило, случайно, склонная к прогрессированию и протекающая с изолированным мочевым синдромом в виде гематурии и/или протеинурии, снижением почечных функций по тубулярному типу. По аутопсийным данным синдром дисплазии соединительной ткани сердца наблюдается у большинства больных с тяжелыми заболеваниями органов мочевой системы.

Сведения о сочетании недифференцированной дисплазии соединительной ткани с патологией органов мочевой системы у родственников свидетельствуют о заболевании почек у ребенка в 90% случаев.

Клинические наблюдения и экспериментальные данные свидетельствуют о нередкой связи структурного почечного дизэмбриогенеза с обструктивной уропатией. Это можно объяснить индуцирующим влиянием мочеточникового роста на нефрогенную бластему в процессе эмбрионального развития. Основной причиной пузырно-мочеточникового рефлюкса в настоящее время считается дисплазия уретеро-везикального сегмента, то есть замена в стенке дистального отдела мочеточника мышечных волокон коллагеновыми. Недоразвитие нервно-мышечного аппарата и эластического каркаса стенки мочеточника, низкая сократительная способность, нарушение взаимодействия между перистальтикой мочеточника и сокращениями мочевого пузыря способствуют возникновению и прогрессированию первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса. Частота поражения верхних мочевых путей при врожденных дефектах соединительной ткани не уступает распространенности малых аномалий развития сердца. Разнообразные маркеры соединительнотканной неполноценности (сколиоз, искривление носовой перегородки, голубые склеры, миопия, деформация грудной клетки) выявлены у 72% больных с аномалиями развития почек, что свидетельствует о

целесообразности внедрения в урологическую практику методов диагностики врожденных мезенхимальных аномалий.

Наиболее актуальной нефрологической патологией, связанной с соединительнотканными дефектами связочного аппарата почки является нефроптоз. Диспластические проявления обнаруживают у 82,1 % больных с патологической подвижностью почек. При изучении морфологических особенностей биоптатов почечной паренхимы, кожи и мышечной фасции у больных нефроптозом выявлены характерные дистрофические изменения коллагановых и эластических волокон, свидетельствующие о генерализованном характере поражения соединительной ткани. Дисплазии почек, нефроптоз с их закономерными последствиями (пиелонефрит, гидронефроз) являются реальной причиной формирования вторичной артериальной гипертензии. Кроме того, причинами артериальной гипертензии при нефроптозе могут быть:

1) перекрут почечной ножки с формированием фибромускулярной дисплазии почечной артерии;

2) сужение почечной артерии и раздражение симпатических нервов чрезмерно смещаемой почкой с последующим спазмом артериол, гипоксией и ишемией почек;

3) нарушение венозного оттока из почки, что приводит к перивазальным изменениям, стенозированию интратенальных сосудов, формируется перивазальный, перегломерулярный склероз и склероз стромы;

4) уростаз.

Кроме того, другими возможными механизмами повышения артериального давления у больных с НДСТ выступают нарушения кровоснабжения в вертебробазилярной системе вследствие аномалий брахиоцефальных артерий и шейного отдела позвоночника, а также цереброишемические нарушения, связанные с митральной регургитацией и аритмическим синдромом при ПМК.

Синдром соединительнотканной дисплазии с высокой частотой выявляется у детей с почечной патологией, в том числе с острыми и

хроническими формами пиелонефрита, гломерулонефрита, интерстициального нефрита. Фактором риска развития острого пиелонефрита могут служить аномалии тканевой структуры, проявляющиеся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения. Есть данные о генерализованной неиммунной мембранопатии обусловленной прогрессирующей дегенерацией коллагена с преимущественным вовлечением гломерулярных базальных мембран. У больных с нефроптозом имеются нарушения формирования эластических и коллагеновых волокон с вторичными дистрофическими изменениями последних. Пиелонефрит у этих пациентов чаще протекает скрыто, малосимптомно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, характеризуется двусторонностью поражения и мембранодеструктивными процессами.

Нередко у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани наблюдаются изменения мочеполовой системы — нефроптоз, дисплазии почек, мочеточников и половых органов. Считается, что частота поражения верхних мочевых путей при врожденных дефектах соединительной ткани не уступает распространенности малых аномалий развития сердца.

ДИСПЛАЗИЯ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), как один из наиболее богатых коллагеном органов, при дисплазии соединительной ткани неизбежно вовлекается в патологический процесс. Поражение пищеварительной системы достаточно часто встречается при наследственных заболеваниях соединительной ткани, при этом наиболее яркими проявлениями являются симптомы со стороны пищевода. При системной дисплазии соединительной ткани у 80% подростков патология пищеварительного тракта была ведущей в клинике. К числу диспластикозависимых изменений органов пищеварения относят: микродивертикулез кишечника, нарушения экскреции пищеварительных соков и перистальтики полых органов, дискинезии кишечника и желчного пузыря, недостаточность кардии, аномалии развития

желчного пузыря, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс, синдром раздраженной кишки, долихосигму. Наличие генетически обусловленного дефекта коллагена накладывает неизбежный отпечаток на особенности течения заболеваний ЖКТ. У больных отмечен наиболее ранний дебют патологии органов пищеварения, большая выраженность абдоминального болевого синдрома и воспалительных изменений слизистой оболочки. Пациенты с дисплазией страдают разнообразными и, как правило, хроническими заболеваниями, существенной причиной развития которых является нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений при воспалении, которые регулируются, в частности, системой местного иммунитета. Доминирующей формой *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у этого контингента больных является пангастрит со слабой или умеренной атрофией слизистой оболочки тела желудка. У детей с признаками дисплазии хронический гастродуоденит имеет некоторые клинические особенности: нетипичная, стертая клиническая картина, склонность к торпидному течению.

Функциональное состояние соединительной ткани является одним из значительных компонентов механизма язвообразования. Недостаточность фибробластов и дефицит определенных типов коллагена могут приводить к замедленному рубцеванию язвы. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки отличается затяжным течением процесса, достоверно большими размерами язвенного дефекта, часто встречаются множественные язвы. У детей с гастродуоденитом высокая распространенность моторных нарушений кардиального сфинктера и сфинктера Одди. Дисфункция кардиального сфинктера протекает в основном по типу недостаточности, способствуя развитию рефлюкс-эзофагита, дисфункция сфинктера Одди – преимущественно по типу спазма, провоцируя развитие реактивного панкреатита.

К числу типичных висцеральных маркеров ДСТ относят аномалии желчного пузыря: перегиб и перетяжку пузыря, S-образную и шаровидную деформацию. Их клиническое значение определяется нарушением

гидродинамики желчи. У 90% лиц с деформациями желчного пузыря регистрируют повышение эхогенности пузыря и утолщение его стенок - признаки хронического воспалительного процесса. В 10% случаев врожденные аномалии желчевыводящих путей ведут к камнеобразованию и требуют оперативного лечения.

Доказанным патогенетическим механизмом патологических забросов из желудка в пищевод, составляющих основу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), является транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера. К повреждающим факторам слизистой оболочки пищевода относится рефлюктат, который может включать как составляющие желудочного сока, так и дуоденальное содержимое с компонентами желчи и секрета поджелудочной железы. Описан феномен наличия у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью «кармана» в области дна желудка с более низким значением pH, чем у взрослых лиц. Содержимое данного резервуара входит в состав рефлюктата и приводит к большей степени повреждения желудочно-пищеводного перехода.

Различают две формы ГЭРБ:

1.Эндоскопически-негативная рефлюксная болезнь, или неэрозивная рефлюксная болезнь. На ее долю приходится около 70% случаев заболевания.

2.Рефлюкс-эзофагит – около 30% случаев заболевания.

Основным патогенетическим механизмом, ведущим к развитию ГЭРБ, является нарушение баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода в сторону первых, а также наличие желчных рефлюксов. В числе первых причин развития ГЭРБ стоят диспластические изменения: неадекватное функционирование нижнего пищеводного сфинктера, заключающееся в увеличении эпизодов его расслабления и наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которая приводит к несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера. В основе первичной несостоятельности антирефлюксных механизмов у детей раннего возраста, как правило, лежат

нарушения регуляции деятельности пищевода со стороны вегетативной нервной системы.

Клинические проявления гастральных рефлюксов во многом зависят от возраста ребенка. У детей первого года жизни преобладают «внепищеводные» проявления в виде респираторных расстройств (кашель, дисфония, приступы удушья), а также синдром рвоты и срыгивания. По мере роста ребенка, на первый план выходят «пищеводные» проявления рефлюкса. Более чем у 60% детей при поражении пищевода отмечаются характерные клинические признаки, к которым относятся боли в подложечной области и за грудиной, усиливающиеся сразу после принятия пищи и несколько ослабевающие в течение 1,5-2 часов, а также различные диспепсические проявления, так называемые «верхние диспепсии»: нарушение глотания, отрыжка кислым, воздухом или съеденной пищей, периодически возникающая икота, тошнота, рвота. У детей младшего возраста отмечается симптом «мокрой подушки» как проявление пассивной регургитации.

Довольно часто диспластическая патология верхних отделов пищеварительного тракта наблюдается у больных с бронхиальной астмой. Наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса служит провоцирующим фактором развития приступов бронхиальной астмы, преимущественно в ночной период. Ранее считалось, что основной причиной развития респираторной патологии являлась только лишь аспирация (или микроаспирация) содержимого желудка при рефлюксе. В настоящее время доказана ведущая роль вегетативных расстройств, возникающих при гастроэзофагеальном рефлюксе, в развитии таких кардиореспираторных симптомов как рефлексорное центральное апноэ, рефлексорная брадикардия, рефлексорный бронхоспазм, рефлексорный ларингоспазм.

ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Среди проявлений ДСТ одними из наиболее важных являются симптомы,

обусловленные нарушениями в системе гемостаза. Важнейшее место расстройств гемостаза в общей патологии человека определяется не только высокой частотой, разнообразием и потенциально очень высокой опасностью геморрагических и тромбогеморрагических заболеваний и синдромов, но еще и тем, что эти процессы являются существенным звеном патогенеза большого числа других заболеваний - инфекционно-септических, иммунных, сердечно-сосудистых, неопластических, болезней новорожденных и других. Именно они определяют качество жизни и прогноз больных ДСТ. Изучение системы гемостаза при проявлениях ДСТ позволило выделить геморрагическую и тромботическую мезенхимальные дисплазии. Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии: гемоглобинопатии, синдром Рандю-Ослера-Вебера, рецидивирующие геморрагические (наследственная дисфункция тромбоцитов, синдром Виллебранда, комбинированные варианты) и тромботические (гиперагрегация тромбоцитов, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистинемию, резистентность фактора Va к активированному протеину C (лейденовская мутация)) синдромы.

Геморрагические проявления при ДСТ характеризуются разной степенью выраженности и различной локализацией. Обычно встречается умеренная кровоточивость, чем объясняется нередко отсутствие регистрации указанного синдрома в медицинской документации. Геморрагии при ДСТ чаще реализуются в молодом возрасте и проявляются повторными носовыми кровотечениями, петехиально-пятнистыми элементами сыпи, длительными и/или обильными меноррагиями, повышенной кровоточивостью десен, длительными кровотечениями при порезах, после экстракции зубов, маточными, желудочно-кишечными, легочными кровотечениями, кровоточивостью после оперативных вмешательств, конъюнктивальными, субарахноидальными геморрагиями, кровоизлияниями в сетчатку.

Частота сочетания мезенхимальных дисплазий с геморрагическим синдромом составляет 48-83%. Появление кровотечений у больных ДСТ не зависит от степени выраженности мезенхимальной дисплазий и возраста

больных. Вместе с тем установлена различная частота возникновения геморрагического синдрома в зависимости от выраженности ДСТ: 11,5-17,6% случаев при легких клинических проявлениях ДСТ, 22,3-43,2 и 55-76% при проявлениях ДСТ средней и тяжелой степенях соответственно.

Гематомезенхимальные дисплазии не укладываются в конкретную нозологическую форму геморрагических диатезов и рассматриваются как частное проявление ДСТ, протекающей с изменениями показателей свертывающей системы крови. Нарушением реакции высвобождения плотных гранул объясняют неполноценность тромбоцитов при синдроме Элерса-Данлоса, проявляющуюся ослаблением спонтанной и индуцированной малыми дозами индукторов агрегации тромбоцитов.

Изменения агрегационной функции тромбоцитов наиболее часто выявляют при исследовании системы гемостаза и у больных с недифференцированными формами ДСТ. В случаях ДСТ регистрируется замедление свертываемости плазмы в активированном парциальном тромбопластиновом, анцистродоновом, эхитоксовом тестах при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени. Нарушения коагуляционного этапа свертывания крови типа дисфибриногенемии, верифицируемые у больных ДСТ, соответствуют современным представлениям о функционально-генетическом сродстве процессов синтеза и взаимодействия элементов СТ и производных фибриногена. Торможение аутополимеризации выявлено у 74,3% больных ДСТ, гетерополимеризации - у 14,9%, обоих видов полимеризации - у 23% больных.

Геморрагическая ГМД сопровождается развитием системного дисбаланса эссенциальных металлов в виде дефицита Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} при одновременном повышении содержания Cu^{2+} и Zn^{2+} в плазме крови. Mn^{2+} принимает участие в процессе мембранной активации на уровне синтеза и биотрансформации мембранных гликопротеидов и их комплексов. Кроме того Mn^{2+} участвуют в образовании фибриногеновых «мостиков» между агрегирующими тромбоцитами, степень связи которых определяется функциональной

активностью фактора I, и при наличии дисфибриногемии дефицит Mn^{2+} определяет развитие дизагрегационной тромбоцитарной дисфункции. Zn^{2+} включен в каскад ферментопосредованных реакций внутритромбоцитарного метаболизма арахидоновой кислоты. Процесс адгезии тромбоцитов, опосредованный через взаимодействие фактора Виллебранда осуществляется при оптимальной концентрации в плазме крови Cu^{2+} . Кроме того, ионы меди совместно с магнием обеспечивают стабильность внутриклеточных α -, δ -гранул и высвобождение из последних эндогенных агонистов агрегации. Подтверждена роль ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в качестве факторов первичной агрегации тромбоцитов и их участия в процессах трансмембранного обмена, разыгрывающихся как на уровне форменных элементов крови, так и производных соединительной ткани, мезенхимальных структур, в том числе и эндотелиальной выстилки сосуда. Взаимодействие тромбоцитов с факторами плазменного коагуляционного каскада определяется достаточной концентрацией экстрацеллюлярного кальция, а также адекватной стабильностью структуры и функции фосфолипидной матрицы клеток, содержащих томбопластин (ТФ-содержащие клетки). Процессы конечного этапа гемокоагуляции (каскадная полимеризация фибрин-мономеров и содружественный метаболизм фибриногена) протекают в условиях адекватного баланса между уровнями вне- и внутриклеточного Ca^{2+} , являющегося ведущим и универсальным регуляторно-медиаторным агентом в процессах системного функционирования процессов физиологического тромбообразования. Поскольку ион Mn^{2+} включен в состав ферментов, осуществляющих перенос углеводной части (остатка ксилозы) на мембранный гликопротеид, то при марганец-дефицитном состоянии, выявляемом у больных гематомезенхимальной дисплазией, указанный процесс ингибирован, а активация гликопротеидов на поверхности тромбоцита отсрочена. Mn^{2+} -содержащие ферменты (галатозил-ксилозилтрансферазы) ответственны за обеспечение полноценных дисульфидных связей между различными фрагментами молекулы фибриногена, что обеспечивает поступление

полноценного гликопептида в тромбинопосредованную ферментативную фазу конечного этапа свертывания.

Генетически predeterminedенные дефекты в созревании и дифференцировке мезенхимальных производных влияют на структуру и функциональную целостность клеточных мембран. Развивающийся при этом дисбаланс микро- и макроэлементного гомеостаза приводит к дисфункции тромбоцитарного пула, что наряду с системной ДСТ провоцирует развитие геморрагического синдрома при наличии наследственной дисфункции тромбоцитов.

Исследования последних лет существенно изменили представления о роли эндотелия сосудов в общем гемостазе. Нарушения в системе гемостаза имеют непосредственное отношение к дисфункции эндотелия, продуцирующего многие вещества-регуляторы тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Во взаимодействии компонентов плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза главную роль выполняет фактор Виллебранда. При ДСТ дефицит фактора Виллебранда рассматривают как одно из проявлений дисфункции эндотелия. Снижение фактора Виллебранда на 80% от нормального уровня выявлено у 58% больных пролапсом митрального клапана. Описаны случаи сочетания клинических проявлений мезенхимальной дисплазий и синдрома Виллебранда (или дефицита фактора Виллебранда) с нарушением конечного этапа свертывания крови, ускорением эуглобулинового лизиса — комбинация болезни (синдрома) Виллебранда с дисфибриногенемией. Наиболее опасно сочетание дисфункции тромбоцитов с телеангиоэктазией и дефицитом фактора Виллебранда. При этом заболевании, известном как телеангиоэктазия — синдром Майнота-Виллебранда, наблюдаются крайне тяжелые, смертельные кровотечения. Снижением фактора Виллебранда, дисфункцией тромбоцитов и нарушением конечного этапа свертывания крови обусловлена спонтанная кровоточивость и у больных гемофилией с признаками ДСТ. У больных гемофилией и проявлениями ДСТ,

помимо гематомного типа кровоточивости, отмечаются также спонтанные носовые кровотечения и кожные кровоизлияния в виде петехий. При исследовании диспластического статуса у детей с патологией свертывающей системы крови выявлены различные признаки ДСТ, что представлено в таблице №7.

Таблица 7

Признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гемофилиями

№	Признаки дисплазии соединительной ткани	Абсолютное число
1.	Астенический тип конституции	12
2.	Нарушение осанки	5
3.	Врожденная деформация клетки	4
4.	Готическое небо	13
5.	Гипермобильность суставов	8
6.	Гиперэластоз кожи	6
7.	Аномалия хордального аппарата (ложная хорда левого желудочка), ПМК.	9
8.	Вальгусная деформация	1
9.	Крыловидные лопатки	2
10.	Врожденный гидронефроз правой почки	1
11.	Пигментные пятна	4
12.	Аномалия зубов	2
13.	Дисметаболическая нефропатия	15

Как видно из таблицы №7, наиболее частыми признаками дисплазии соединительной ткани были - астенический тип конституции, готическое небо, гипермобильность суставов, гиперэластоз кожи, а также проявления дисметаболической нефропатии по типу оксалурии. Было установлено, что чаще признаки дисплазии соединительной ткани отмечались у больных с крайне тяжелой и тяжелыми формами гемофилии. Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза показало, что именно у больных с

признаками дисплазии соединительной ткани имело место нарушение агрегационной функции тромбоцитов парциального или развернутого типов и снижение их адгезивной способности, что представлено в таблице №8.

Таблица 8

Характер тромбоцитарных нарушений у больных с гемофилией

Заболевание	Снижение агрегации на АДФ	Снижение агрегации на адреналин	Снижение агрегации на коллаген	Количество больных
Гемофилия без дисплазией соединительной ткани	4	7	2	21
Гемофилия в сочетании с дисплазией соединительной ткани	9	7	5	10

Одним из регуляторов взаимодействия тромбоцитов с коллагеном сосудистой стенки является фибронектин, способствующий адгезии и агрегации тромбоцитов, что особенно важно на ранних стадиях гемостаза. Изучение состояния фибронектиновых рецепторов у больных с синдромами Элерса-Данлоса II и VI типов, Марфана, несовершенного остеогенеза свидетельствует о снижении их чувствительности. Допускается существование взаимосвязи рецепторов фибронектина с врожденной патологией соединительной ткани. Сниженное содержание растворимого фибронектина в крови обнаруживается у больных не только с дифференцированной, но и с недифференцированной формами ДСТ. У больных наследственными заболеваниями соединительной ткани и дефектами заживления ран, с нарушенной агрегацией тромбоцитов изменение уровня фибронектина в крови

не регистрируется. Вместе с тем нарушенная агрегация пластинок корректируется добавлением фибронектина из донорской плазмы, что свидетельствует о неполноценности этого белка.

Нарушение синтеза и количественного соотношения различных видов коллагена в стенках кровеносных сосудов при ДСТ приводит к формированию вазопатий, что возможно способствует развитию геморрагического инсульта на фоне врожденной дисплазии сосудистой стенки.

Сравнительная оценка нарушений гемостаза у больных с геморрагическим синдромом при таких диспластических проявлениях, как синдром гипермобильности суставов, пролапс митрального клапана, сколиоз и кифосколиоз, нефроптоз, существенных различий не показывает. По числу сочетанных нарушений разных звеньев гемостаза первое место занимает пролапс митрального клапана (53,3% случаев), затем следует нефроптоз и синдром гипермобильности суставов (31,6 и 30,4% соответственно). Реже такие сочетания встречаются при сколиозе (22,6%).

У больных с диспластикозависимыми изменениями часто наблюдаются субклинические нарушения гемостаза. Определены аналогичные, но менее выраженные, чем при наличии геморрагических эпизодов в анамнезе, нарушения в тромбоцитарном и коагуляционном звеньях, в состоянии эндотелийзависимых факторов гемостаза (фактор Виллебранда, тромбоксанпростациклиновый баланс) у больных ДСТ без гематологических осложнений. В силу этого, становится очевидной необходимость широкого спектра лабораторных исследований для уточнения характера нарушений гемостаза у больных с внешними и висцеральными проявлениями ДСТ.

У больных мезенхимальными дисплазиями регистрируются тромбозы глубоких вен нижних и верхних конечностей, подвздошных вен, нижней полой вены, тромбофлебиты поверхностных вен конечностей, эмболы легочной артерии, мезентериальных артерий, тромбы и эмболии в почечных, мозговых и сонных артериях. Описано несколько случаев одно- и двусторонней тромбоэмболии центральной артерии сетчатки у больных первичным ПМК с

развитием преходящей слепоты. Нарушения мозгового кровообращения и ишемические инсульты наблюдаются соответственно у 20 и 2-5% больных ПМК. Сосудистые катастрофы у больных с первичным ПМК чаще регистрируются в случаях миксоматозного перерождения клапанных створок, являющегося основой формирования микро - и макротромбов. Но риск развития тромбоэмболии зависит не от ПМК как такового, а от тяжести митральной регургитации и наличия осложнений. Прямое воздействие гемодинамических нагрузок, генерируемых турбулентным и нарушенным ламинарным потоком крови, на эндотелиальные структуры относят к факторам, изменяющим адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных ДСТ.

При увеличении количества фенотипических признаков ДСТ отмечается нарастание количества модификаций в функциональном состоянии агрегационной активности тромбоцитов и эндотелийзависимых факторов.

Таким образом, среди клинических проявлений ДСТ отмечаются геморрагии, тромбоэмболические осложнения, аномалии кровеносных сосудов. Выявлены полярные тенденции показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, состояния эндотелия, позволяющие прогнозировать повышенную кровоточивость или риск развития тромбозов. Очевидна необходимость учета всех факторов, участвующих в развитии нарушений гемостаза, при стратификации больных ДСТ по группам риска гематологических осложнений. Наличие и выраженность нарушений гемоваскулярного гомеостаза в ряде случаев определяются степенью тяжести ДСТ, а также сопутствующими диспластикозависимыми заболеваниями. Актуальность проблемы обусловлена еще и тем, что отсутствие геморрагического синдрома в анамнезе больных ДСТ не исключает возможность развития кровотечений при травмах и оперативных вмешательствах. Подтверждением являются однотипные изменения в гемостазе у больных мезенхимальными дисплазиями независимо от наличия геморрагии. Возможно, генетически predeterminedенные дефекты созревания и дифференцировки мезенхимальных производных влияют на структуру и

функциональную целостность клеточных мембран, обуславливая дисфункцию тромбоцитов, эндотелия, что в определенных условиях провоцирует развитие гематологических осложнений. Поэтому своевременная верификация нарушений в различных звеньях системы гемостаза, не проявляющихся клинически, но устанавливаемых лабораторными методами, будет способствовать обоснованной профилактике геморрагических и тромбоэмболических осложнений в гетерогенной группе больных ДСТ, включая назначение этим больным лекарственных препаратов, непосредственно влияющих на свертывающую систему крови.

ДИСПЛАЗИЯ КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ

Изменение опорно-двигательного аппарата обусловлены поражением плотной оформленной соединительной ткани. Высокий рост, удлинение конечностей (долихостеномилия) и пальцев (арахнодактилия) обусловлены задержкой созревания эпифизарной зоны роста хряща. Неполноценность реберных хрящей лежит в основе разнообразных деформаций грудной клетки:

плоская (астеническая) грудная клетка – характеризуется относительным уменьшением переднезаднего размера, сглаженностью грудного лордоза («прямая спина»);

килевидная грудная клетка («куриная грудь») – с резко выступающей вперед грудиной, подразделяется на 3 типа: манубриокостный, корпостный, костальный;

воронкообразная грудная клетка («грудь сапожника») – с углублением в проекции нижней трети грудины, подразделяется на варианты со смещением и без смещения сердца;

кифосколиотическая грудная клетка – сопутствует грудному кифосколиозу, является следствием патологического изгиба и ротации позвоночника.

Выраженные деформации грудной клетки (в основном воронкообразный и кифосколиотический варианты) нередко сопряжены с поражением

кардиореспираторной системы. Пациенты с диспластическими изменениями грудной клетки угрожаемы по развитию торакодиафрагмального синдрома. Начало формирования торакодиафрагмального синдрома приходится на ранний школьный возраст, отчетливость проявлений – на возраст 10-12 лет, максимальная выраженность – на период 14-15 лет. Наличие торакодиафрагмального синдрома определяет уменьшение дыхательной поверхности легких, деформацию просвета трахеи и бронхов; смещение и ротацию сердца, «перекрут» основных сосудистых стволов. Качественные (вариант деформации) и количественные (степень деформации) характеристики торакодиафрагмального синдрома определяют характер и выраженность изменений морфофункциональных параметров сердца и легких.

Деформации грудины, ребер, позвоночника и связанное с ними высокое стояние диафрагмы приводят к уменьшению грудной полости, повышению внутригрудного давления, нарушают приток и отток крови, способствуют возникновению нарушений ритма сердца и проводимости. Наличие торакодиафрагмального синдрома может привести к повышению давления в системе малого круга кровообращения.

Нарушение механики дыхания и гиповентиляция через механизмы альвеолярной гипоксии и артериальной гипоксемии ведут к развитию легочной гипертензии, хронической перегрузке и гипертрофии правого желудочка. Наряду с формированием хронического сердца у больных с врожденными деформациями грудной клетки существуют предпосылки и к поражению левого желудочка. Сдавление сердца между воронкообразной грудиной и позвоночником нарушает диастолическое расслабление миокарда, а ротация сердца с перекрутом основных сосудистых стволов приводит к снижению его сократительной способности. Длительное перенапряжение кардиореспираторной системы сопровождается истощением функции коры надпочечников и ослаблением адаптационных возможностей организма.

С нарушением строения хрящей, сухожилий и связок сопряжены деформации позвоночника – сколиоз, гиперлордоз, гиперкифоз, а также

плоскостопие, искривление мизинцев и указательных пальцев (медиальная и латеральная клинодактилия), вальгусная и варусная деформация голеней. Слабость связок позвоночника ведёт к повреждению позвонков и дисков с формированием хронических вертеброгенных синдромов.

В 1986 г. Фло Хаймен, олимпийская чемпионка по волейболу, ростом 195 см, умерла от осложнений, вызванных синдромом Марфана, во время соревнований в Японии. Спортсменке был 31 год.

С нарушением архитектоники коллагеновых фибрилл кожи связаны её истончение и повышенная эластичность, легкость травматизации, образование келоидных рубцов. Изменения кожных дериватов разнообразные – нередко отмечаются повышенная ломкость ногтей, лейконихии, алопеция.

Связочные структуры коленного сустава, в силу сложности их формообразования на фоне интенсивных биомеханических нагрузок и врожденной дисплазии соединительной ткани, предрасположены к дизонтогенезу. Даже минимально выраженные их проявления могут служить причиной хронического микротравмирования суставных элементов и возникновения дегенеративно-дистрофических изменений в последующих периодах жизни. Более высокий риск онтогенетического закрепления гипопластической девиации в формировании связочного аппарата коленного сустава наблюдается у детей с коленосуставной локализацией фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани.

Коллаген широко представлен в соединительной ткани суставных капсул, сухожилий и связок, а потому избыточный объем движений в суставах является одним из типичных проявлений НСТД. Закономерно встречаясь при наследственных синдромах Марфана, Элерса-Данлоса, гипермобильность суставов наиболее часто выступает в виде изолированной формы. Степень подвижности суставов значительно варьируют в зависимости от возраста, пола и расы, и сведения о распространенности патологии значительно различаются.

Гипермобильность суставов, или повышенная подвижность, выделена в качестве самостоятельной нозологической формы в отечественной «Рабочей

классификации и номенклатуре ревматических болезней» 1988 года. Эта форма фигурирует в рубрике XIII «Артропатии при неревматических заболеваниях», пункт 3 «Врожденные дефекты метаболизма соединительной ткани» вместе с синдромами Марфана и Элерса-Данлоса.

Суставная гипермобильность является одним из обычных клинических признаков СТД. С одной стороны, она может быть явлением физиологическим в определённом возрасте или на грани с физиологическим, если не носит генерализованного и выраженного характера. С другой стороны - гипермобильность суставов представляет собой патологическое явление, ведущее к нарушению деятельности опорно-двигательного аппарата, и в этом случае именуется как «гипермобильный синдром». Под гипермобильностью понимают превышение необходимой в норме амплитуды движений в суставах. Данное состояние описано в 19 веке при синдромах Элерса-Данлоса и Марфана. Как известно, синдром Марфана характеризуется поражением скелета, глаз и сердечно-сосудистой системы. Фенотип синдрома Марфана вариабелен даже в одной и той же семье, в которой передаётся один и тот же ген. При этом гипермобильность многих суставов нередко сочетается со сколиозом, деформацией грудной клетки, высоким искривлённым нёбом, арахлодактилией, эктопией хрусталика, миопией, дефектом клапанного аппарата сердца, аневризмой аорты и её разрывами.

При НСТД с марфанаподобной гипермобильностью суставов наблюдаются те же, что и при синдроме Марфана, поражения скелета, например, арахнодактилия, а также характерные для синдрома Элерса-Данлоса сверхэластичная кожа и повышенная амплитуда движений в суставах.

Для объективной оценки состояния подвижности суставов различными исследователями предложены диагностические критерии. Наиболее известные из них - критерии С. Carter и J. Wilkinson (1969), в модификации Р. Beighton (1973). Критерии гипермобильности суставов:

пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны;

пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе;

переразгибание локтевого сустава свыше 10° . Переразгибание коленного сустава свыше 10° ;

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

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

Артралгии у взрослых людей с гипермобильным синдромом чаще связаны с физической нагрузкой и травмой. В связи с тем, что у пациентов обычно отсутствуют какие-либо видимые симптомы ревматологического или ортопедического заболевания, их жалобы расцениваются как психогенные. Встречаются различные поражения мягких тканей, которые чаще наблюдаются у лиц с синдромом гипермобильности суставов, например, поражение мест прикрепления сухожилий, вызванное чрезмерной нагрузкой, - латеральный и медиальный эпикондилит, бицепитальный тендинит плеча и другие.

Эпидемиологическими исследованиями с применением клинических тестов установлена распространенная гипермобильность у 10% представителей европейской популяции, у 15 - 25% - африканской и азиатской. По данным М. Ондрашика, обследовавшего словацкую популяцию в возрасте 18-25 лет (1300 чел.), легкая степень гипермобильности (3-4 балла) имела место у 14,7%, выраженная (5-9 баллов) - у 12,5%, генерализованная (во всех суставах) — у 0,7%. То есть повышенная подвижность суставов установлена почти у 30% обследованных молодых людей, соотношение лиц мужского и женского пола

было одинаковым. По гендерным различиям преобладают женщины в различном соотношении с мужчинами — 6:1 и даже 8:1.

У детей повышенная подвижность выявляется в 6,7% - 39,6% случаев. Установлены следующие общие закономерности: у детей первых недель жизни суставную гипермобильность выявить невозможно в связи с гипертонусом мышц. В возрасте от 2 до 7 лет она определяется у 22,8% детей, соотношение мальчиков и девочек в этом возрасте составляет 1,5:1. С возрастом гипермобильность суставов уменьшается.

У 48 % подростков счет по шкале Бейтона составляет менее 4 баллов. От 4 до 6 баллов - у 36%, более 6 баллов — у 16%, причем в этой группе девочки встречаются почти в 3 раза чаще, чем мальчики.

Ярким историческим примером гипермобильности суставов, как одного из основных признаков СТД, являются удивительные способности высокого, худощавого скрипача Николо Паганини (1782 - 1840 гг.). Он обладал такими удивительными способностями, что некоторые утверждали, будто он получил их, продав свою душу дьяволу. Врач Паганини, Франческо Беннати, заметил: «По длине кисти его рук вполне нормальные; но, благодаря удивительной эластичности всех суставов, растяжка пальцев в два раза больше обычной. Поэтому он, например, может сгибать в бок суставы пальцев левой руки с невероятной лёгкостью и быстротой, не меняя при этом положения руки».

К характерным симптомам гипермобильности суставов относятся полиартралгии, связанные с физической нагрузкой и метеофакторами, подвывихи суставов, рецидивирующие синовиты; возможны разрывы сухожилий, связок, суставных капсул. Увеличение подвижности сустава способствует его биомеханической перегрузке и повреждению, что усугубляется неполноценностью коллагена суставных хрящей. Очевидна патогенетическая роль гипермобильности суставов в развитии раннего остеоартроза. При сочетании с ревматическими заболеваниями суставов гипермобильность суставов может изменять симптоматику и служить причиной установления неправильного диагноза.

Клинический случай: больной К., 12 лет поступил в педиатрическое отделение г. Санкт-Петербурга с диагнозом: «Ревматоидный артрит (вероятный), суставная форма, подострое течение, активность 2 степени, ФН – 0». Сопутствующий диагноз: «Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Подколенная киста справа».

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

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

При поступлении в клинику общее состояние мальчика было удовлетворительным. Кожа чистая, сухая, обычной окраски. Отмечены признаки ДСТ - повышенная растяжимость и морщинистость кожи, кифоз

грудного отдела позвоночника, двустороннее продольное плоскостопие, выраженная гипермобильность, подвывихи суставов, высокое небо, hallux valgus, множество рубчиков по типу «папиросной бумаги» на ногах, расширенная венозная сеть на груди, неправильный рост зубов. Пальпировались периферические лимфоузлы: подчелюстные, паховые, подмышечные (2 степени). Тоны сердца слегка приглушены, мягкий систолический шум на верхушке и физиологический акцент 2 тона на легочной артерии. АД-110/60 мм рт. ст. В легких везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Походка не изменена. Отмечается припухлость тыльной поверхности лучезапястных суставов с мелкими бурситами. Оба коленных сустава увеличены за счет экссудативного компонента, в правой подколенной области — киста, функция суставов не нарушена; оба голеностопных сустава деформированы за счет экссудативно-пролиферативного компонента воспаления с множественными мелкими бурситами. Нарушена ротация в правом тазобедренном суставе. В анализе крови — гемоглобин - 132 г/л, лейкоциты - $6,2 \times 10^9$ /л, СОЭ-4 мм/ч. Иммуноглобулины крови в пределах возрастной нормы.

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

Осмотр окулиста - патологии не выявлено. Рентгенография коленных суставов с контрастированием кисты: костных изменений не выявлено. В подколенной области справа имеется полость овальной формы - 4x6 см, равномерно заполненная контрастным веществом. Рентгенография кистей и лучезапястных суставов: костных изменений не выявлено. Сроки окостенения по возрасту. Периартикулярные мягкие ткани уплотнены. С диагностической целью проведена артроскопия левого коленного сустава и биопсия синовиальной оболочки. Результаты гистологического заключения: хронический синовит с высокой степенью активности местного

воспалительного процесса. Изменения не совсем укладываются в картину ревматоидного артрита, не исключена возможность реактивного синовита.

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

Таким образом, на основании клинических, лабораторных, рентгенологических и гистологических данных, учитывая отдалённый катамнез, диагностирован ювенильный хронический артрит, неполная клинико-лабораторная ремиссия, ФН-0. Сопутствующий диагноз: «Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Правосторонняя киста Бейкера».

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

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

Своеобразной разновидностью гипермобильности суставов является статическое плоскостопие. В его основе лежит слабость связочного аппарата суставов стопы.

Плоскостопие проявляется болями в ногах, затруднениями при ходьбе, оно нередко сочетается с «натоптышами», отклонением 1 пальца стопы кнаружи. Причиной появления симптомов является истощение компенсаторных возможностей или увеличение абсолютной нагрузки (увеличение массы тела, изменение двигательного режима). Признаками декомпенсированного плоскостопия могут быть как неспецифические – «разлитая» боль по всей стопе, быстрая утомляемость, тяжесть в стопах после нагрузки, так и поражение отдельных периартикулярных структур области стопы, возникающие как осложнения продольного, поперечного или комбинированного плоскостопия. Нарушение амортизационной функции стопы приводит к повышенной нагрузке на суставы нижних конечностей и позвоночник и способствует их вторичным дегенеративным изменениям.

Диагноз плоскостопия устанавливают на основании визуального осмотра (характерно понижение и уплощение свода стопы), вычисления подометрического индекса и данных рентгенографии стоп в боковой проекции.

Диагностика плоскостопия включает также анализ внешнего вида обуви пациента – при продольном плоскостопии происходит снашивание внутреннего края каблука и подошвы.

Наиболее удобным из методов диагностики плоскостопия является плантография. Данный метод заключается в анализе отпечатка стопы при нагрузке. Стопа смазывается раствором Люголя, и пациента просят встать на лист бумаги. Йодид калия и йод, входящие в состав раствора Люголя, при

контакте с целлюлозой дают интенсивное бурое окрашивание. Стопа же остается практически чистой.

В норме отпечаток середины стопы не пересекает границу средней и латеральной трети перпендикуляра, проведенного от середины линии, соединяющей края отпечатка в области медиального края пятки и основания I пальца. При продольном плоскостопии понижается продольный свод стопы, включается в нагрузку ее медиальный отдел.

К дисплазиям соединительной ткани относят также экзостозную хондродисплазию – порок развития метаэпифизарного хряща, проявляющийся его разрастаниями в метафизарных отделах кости. Это приводит к неравномерному функционированию росткового хряща, что способствует деформации метаэпифизарной зоны и нарушению взаимоотношений в суставе. При сдавлении экзостозами сосудистых образований возможны тяжелые осложнения, ухудшающие качество жизни больных. С ростом экзостозов постепенно происходит сдавление малоберцового нерва, развивается ишемия нервных стволов, приводящие к аксональному поражению нерва. При этом клинически имеющиеся изменения могут не проявляться и обнаруживаются лишь в результате электронейромиографического исследования.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Существует тесная взаимосвязь между состоянием иммунной системы и синдромом соединительнотканной дисплазии. Свойственные этому синдрому дистрофические изменения тимолимфоидной ткани ведут к нарушению иммунологической компетентности организма. Для этого контингента детей характерны большое количество очагов хронической инфекции, частые интеркуррентные заболевания, персистирующая хламидийная и микоплазменная инфекции, тубинфицированность, вирусносительство. Можно предполагать,

что латентное и атипичное течение хронических заболеваний у этих детей может быть связано с нарушением иммунного ответа.

ДСТ в целом и ее клинические формы, такие как, например, синдром Марфана и врожденные деформации грудной клетки тесно связаны с особенностями распределения HLA антигенов. Кроме того, такие клинические признаки ДСТ, как деформации грудной клетки и позвоночника, пролабирование митрального клапана, плоскостопие, миопия, ассоциированы у больных с синдромом Марфана и воронкообразной деформацией грудной клетки с различными антигенами гистосовместимости. Кроме того у больных с ДСТ имеются иммунологические нарушения.

Лабораторные подтверждения иммунных нарушений при ДСТ были получены при иммунологическом исследовании. У больных с синдромом Марфана по сравнению с нормой отмечено достоверное снижение числа CD3+, CD4+ и увеличение количества CD8+ и А-РОК, а у больных с воронкообразной деформацией грудной клетки - CD4+. Фагоцитарная и цитотоксическая активность нейтрофилов значительно стимулированы. Однако у некоторых больных эти функции нарушены, что выражается в отсутствии стимулирующего эффекта пирогенала в НСТ-тесте и в достоверном снижении фагоцитарного индекса. Выявлено увеличение концентрации IgA и IgE. Обращает на себя внимание тот факт, что HLA-B27, имеющий у больных с синдромом Марфана высокий показатель относительного риска, тесно связан не с наиболее высоким содержанием Т-супрессоров (CD8), а наоборот, с их наименьшим количеством. Полученные сведения об иммунных нарушениях у больных с ДСТ позволяют считать, что прогрессивное развитие рецидивирующих, хронических воспалительных процессов, в частности неспецифических заболеваний легких у больных с ДСТ обусловлено влиянием не только вентиляционных нарушений, связанных с отеочно-воспалительными изменениями бронхов, снижением эластичности и ограничением подвижности легких, вследствие деформации грудной клетки, но и иммунной недостаточности. Поскольку аллельные варианты HLA-антигенов тесно

связаны как с особенностями клинических проявлений ДСТ в целом и ее клинических вариантов, так и с характерными изменениями в иммунной системе, можно предположить, что клиническая разновидность изучаемых форм ДСТ обусловлена их патогенетической разновидностью.

Иммунный дисбаланс также встречается у детей с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани. Имеется тесная связь дисплазии соединительной ткани сердца с нарушением функции иммунной системы (Г. Ф. Ибрагимова 1997; В. М. Яковлев и др., 2002; G.T. Calvert et al., 1998). Проведенные ранее исследования иммунологических параметров периферической крови пациентов с малыми аномалиями развития сердца, свидетельствуют о наличии изменений популяционного состава иммунокомпетентных клеток, показателей гуморального и клеточного звена, содержания цитокинов, уровня противоорганных антител. В связи с этим, особую актуальность приобретает изучение иммунных механизмов формирования малых аномалий развития сердца, начиная с самых ранних этапов, включая антенатальный и ранний неонатальный период.

При дисплазии соединительной ткани нарушаются процессы распознавания и презентации АГ периферическими фагоцитами матери и новорожденного. Развитие ДСТ сердца ассоциируется с активацией периферических материнских лимфоцитов и угнетением активации лимфоцитов новорожденного.

В развитии МАРС участвуют аутоиммунные реакции, обусловленные повышенным уровнем ЦИК и усилением синтеза антител к коллагену и эластину. Развитие малых аномалий развития сердца ассоциируется с дисбалансом системной продукции цитокинов и факторов роста, проявляющегося у матерей снижением уровня bFGF и повышением содержания TNF α , у новорожденных – увеличением количества TGF β 2, bFGF и TNF α на фоне сниженного уровня IFN γ .

Закономерности изменения содержания ЕК и уровня аутоантител против коллагена у матери и количестве HLA-DR+ лимфоцитов у новорожденного,

позволяют диагностировать ДСТ сердца у плода и прогнозировать динамику патологического процесса у детей первого года жизни. Развитие МАРС ассоциируется с дисбалансом реакций врожденного иммунитета на системном уровне, как у матери в третьем триместре беременности, так и у новорожденного, что проявляется увеличением уровня CD16⁺ и CD56⁺ ЕК, нарушением презентации АГ и кондиционирования фагоцитов. Отличительной чертой врожденного иммунитета матери является усиление бактерицидной активности нейтрофилов, новорожденного – ее снижение.

Реакции адаптивного иммунитета при формировании диспластических изменений характеризуются у матерей активацией лимфоцитов, у новорожденных - угнетением активации лимфоцитов, снижением содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов на фоне повышения количества ЦТЛ, сывороточной концентрации IgA и IgM. У матерей детей с кардиальными дисплазиями на системном уровне определяется сниженный уровень bFGF на фоне высокого содержания TNF α , а у их новорожденных - повышенное содержание TGF β 2, bFGF и TNF α на фоне сниженного уровня IFN γ . Развитие характеризуется вовлечением аутоиммунного компонента: у матерей и их детей определяется повышенный уровень ЦИК, а также антител к коллагену и эластину в сыворотке крови.

Снижение содержания периферических CD16⁺ ЕК при одновременном повышении уровня антител к коллагену в периферической крови у матери в третьем триместре беременности является критерием диагностики малых аномалий развития сердца у плода. Снижение содержания HLA-DR⁺ лимфоцитов в крови новорожденного является прогностическим критерием неблагоприятной динамики диспластических изменений сердца у детей к концу первого года жизни.

Антигены, фенотипы и гаплотипы HLA, ассоциируются с разными проявлениями ДСТ у больных атопическим дерматитом. Имеется ассоциированность повышенного уровня иммуноглобулина Е с выраженностью дисплазии соединительной ткани и антигенами HLA комплекса.

Таким образом, иммунная система больных с дисплазией соединительной ткани характеризуется выраженным иммунодефицитом, который на клиническом уровне проявляется рецидивирующими и хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей, лор-органов, легких, почек и кожных покровов. Антигены гистосовместимости I и II классов не только ассоциированы с предрасположенностью и резистентностью к развитию дисплазии соединительной ткани, особенностями клинических проявлений, но и определяют наличие отклонений в иммунной системе, что указывает на важную роль генетических факторов в патогенезе этого заболевания. Однако до сих пор остаются практически неизученными механизмы формирования иммунных нарушений при ДСТ. Наличие иммунных нарушений, сопутствующее бронхолегочному и висцеральному синдромам ДСТ, повышает риск возникновения ассоциированной патологии соответствующих органов и систем.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Вегето-психологические расстройства относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям у детей и подростков. Они являются фактором риска и предиктором возникновения многих органических заболеваний – ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, цереброваскулярных заболеваний, язвенной болезни. У детей и подростков с дисплазией соединительной ткани вегетативные нарушения генетически обусловлены и диагностируются с раннего возраста. В формировании вегетативных нарушений у пациентов с дисплазией соединительной ткани имеют значение генетические факторы, лежащие в основе нарушения биохимизма обменных процессов в соединительной ткани и формировании морфологических субстратов, приводящих к изменению функции гипоталамуса, гипофиза, половых желез и симпатико-адреналовой системы.

Высокая частота выявляемости вегетативных дисфункций при ДСТ обусловлена наследуемыми особенностями структуры и функции лимбикоретикулярного комплекса. Это обстоятельство предопределяет аномальный характер нейровегетативных реакций. При ДСТ и синдроме вегетативной дистонии они реализуются через системный дефект биологических мембран и перинатальное поражение гипоталамических структур.

Вегетативные и психологические дисфункции являются обязательными компонентами диспластического фенотипа. Вегетативная дисфункция встречается в 97% случаев при наследственных синдромах, при недифференцированной форме дисплазии соединительной ткани – в 78% случаев. У большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречается смешанная форма, в меньшем проценте случаев - ваготония. Выраженность клинических проявлений синдрома нарастает параллельно тяжести дисплазии соединительной ткани.

Для подросткового возраста характерно наличие вегетативных нарушений, обусловленных незавершенностью формирования вегетативной нервной системы, гормональной перестройкой и активным ростом организма. В этот период существенно возрастает активность как симпатического, так и парасимпатического звена вегетативной регуляции. В норме эти изменения являются временными и обеспечивают адаптацию различных систем организма к внешним условиям. Усугубляет имеющийся дисбаланс вегетативной нервной системы неправильный образ жизни – большие информационные нагрузки, гиподинамия, стрессовые факторы. Длительное пребывание в таких условиях способствует «закреплению» негативных сдвигов в физиологических реакциях организма, что способствует формированию синдрома вегетативной дистонии (СВД) и психо-соматических расстройств.

В пубертатный период проявления СВД в значительной степени усугубляются. При этом по сравнению с подростками без ДСТ, наблюдается более выраженное повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, большее количество жалоб со стороны многих органов и

систем, нарушение психоэмоционального состояния, связанного с астеническим и косметическим синдромами. Кроме того, для этих детей характерны дискоординация вегетативной регуляции респираторной и кардиальной систем, нарушение психоэмоционального статуса (нестабильность по факторам тревожности, нестабильности выбора, работоспособности).

СВД при ДСТ характеризуется значительным снижением функциональных резервов и адаптационных возможностей организма. Выраженная симпатикотония является фактором риска гемодинамически значимых аритмических осложнений у пациентов с ДСТ. Эти изменения в значительной мере способствуют развитию ассоциированной патологии и нарушают качество жизни детей и подростков.

Пациенты с дисплазией соединительной ткани формируют группу повышенного психологического риска, характеризующуюся сниженной субъективной оценкой собственных возможностей, уровнем претензий, эмоциональной устойчивости и работоспособности, повышенным уровнем тревожности, ранимостью, депрессивностью, конформизмом. Наличие диспластикозависимых косметических изменений в сочетании с астенией формируют психологические особенности этих больных: сниженное настроение, потеря ощущения удовольствия и интереса к деятельности, эмоциональная лабильность, пессимистическая оценка будущего, нередко с идеями самобичевания и суицидальными мыслями. Закономерным следствием психологического дистресса является ограничение социальной активности, ухудшение качества жизни и значительное снижение социальной адаптации, наиболее актуальные в подростковом и молодом возрасте. Дети с выраженной ДСТ, как правило, имеют более низкий социометрический статус в группе. Это характерно как для мальчиков, так и для девочек. Негативные эмоциональные переживания ситуаций у детей с ярко выраженными признаками ДСТ, сопряжены с необходимостью самораскрытия, демонстрации своих возможностей. Зависимость между фрустрацией потребности в достижении успеха и степенью выраженности ДСТ свидетельствует о неблагоприятном

психическом фоне, который не позволяет ребенку развивать свои потребности в успехе, достижении высоких результатов. Особенно это характерно для мальчиков. У девочек с ярко выраженными признаками ДСТ, напротив, с увеличением степени ДСТ показатели по шкале «Фрустрация потребности в достижении успеха» снижаются, кроме того, имеется отрицательная зависимость по шкале «Страх не соответствовать ожиданиям окружающих», т.е. девочки с ярко выраженными признаками ДСТ не склонны ориентироваться на мнение других людей в оценке своих результатов, поступков и мыслей.

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

При различной степени выраженности ДСТ изменяются и свойства нервной системы. С увеличением степени ДСТ увеличиваются показатели (количество точек) левой руки (по результатам теппинг-теста), что косвенно свидетельствует о хорошем развитии правого полушария мозга у этих детей.

Работоспособность детей с разной степенью ДСТ мало различается. У девочек с ДСТ утомление наступает быстрее и на последних этапах корректурной пробы темп работы снижен.

Существует связь между особенностями диспластической конституции и вариантами шизофрении. Лица с внешними фенотипическими проявлениями ДСТ характеризуются снижением самооценки, уровня притязаний и эмоциональной устойчивости, работоспособности. Уровень тревожности, напротив, повышен. В части случаев изменения личности носят вторичный характер и связаны с формированием дисморфофобий.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы проблема дисплазии соединительной ткани привлекает к себе пристальное внимание. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани на уровне популяции и вида в целом определяется широкой ее распространенностью. ДСТ не является нозологической единицей, а представляет собой генетически обусловленный, онтогенетически системный

прогрессирующий процесс, который формирует структурно-функциональные изменения тканей и органов. Разнообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения, поскольку СТ находится практически во всех органах и системах и выполняет ряд важнейших функций. Клинические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани чрезвычайно многообразны и носят полисистемный характер. Дисплазия соединительной ткани – не отдельное заболевание, а комплекс симптомов, обусловленных одной причиной: генетическим количественным и/или качественным дефектом синтеза белков, которые формируют внеклеточный матрикс (коллаген, фибриллин).

Существует зависимость между количеством внешних фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани и выявляемой патологии внутренних органов. Клинические симптомы дисплазии соединительной ткани манифестируют в различные возрастные периоды, а функциональная неполноценность соединительной ткани прогрессирует с возрастом. Существуют особенности заболеваний, протекающих на фоне дисплазии соединительной ткани. Кроме того, предрасположенность к определенным заболеваниям или к их хронизации может быть обусловлена врожденной неполноценностью соединительной ткани. Диспластические изменения различных органов и систем организма оказывает модифицирующее воздействие на течение приобретенной патологии и способствует ее ранней манифестации. Необходим комплексный подход к оценке состояния здоровья детей, включая взаимодействие между специалистами различных областей (педиатры, педагоги, психологи).

Недооценка значимости дисплазии соединительной ткани ведет к несвоевременной диагностике прогностически важных состояний, неполноценности профилактических мероприятий, неверному выбору тактики ведения пациентов, что, в конечном счете, отрицательно сказывается на состоянии здоровья значительной части популяции детского населения. Таким образом, выявление висцеральных дисплазий должно проводиться системно в

виде целенаправленной диагностики, сводящей к минимуму «случайные находки» при выполнении инструментальных методов исследования.

Современный этап сложившихся представлений о дисплазии соединительной ткани требует в первую очередь своевременной и точной диагностики с учетом особенностей клинической картины и факторов, определяющих клиническую значимость и являющихся прогностическими. Эти данные, полученные на основе клинико-инструментального и лабораторно-генетического анализа, позволят оценивать риск развития различных осложнений у детей и подростков в динамике и определять дифференцированную тактику лечения. Так, выраженные нарушения ритма сердца при кардиальных дисплазиях свидетельствуют о повышении риска внезапной смерти, а у больных с ПМК и значительной митральной регургитацией велика вероятность развития сердечной недостаточности. При наличии миксоматозных изменений створок митрального клапана многократно возрастает опасность возникновения тромбоэмболических осложнений, а также сердечной недостаточности, инфекционного эндокардита и внезапной смерти.

В заключении необходимо отметить, что прогрессивное течение синдрома дисплазии соединительной ткани, нарастание с возрастом факторов риска развития тяжелых осложнений требуют ранней его диагностики с целью проведения своевременной профилактики, а при необходимости, адекватной комплексной терапии и реабилитации пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите из предложенных вариантов один правильный ответ.

1. ИСТОЧНИКОМ РАЗВИТИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ЯВЛЯЕТСЯ
 - 1) эктодерма
 - 2) энтодерма
 - 3) мезенхима
 - 4) склеротом
 - 5) сомиты
2. ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ ВЫРАБАТЫВАЮТ

- 1) коллаген
 - 2) эластин
 - 3) иммуноглобулины
 - 4) альбумин
 - 5) липиды
 - 6) гидролитические ферменты
3. ОСНОВНЫМИ КЛЕТКАМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) нейроны
 - 2) фибробласты
 - 3) липоциты
 - 4) эритроциты
4. СТРОМУ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ СОСТАВЛЯЕТ
- 1) плотная оформленная соединительная ткань
 - 2) плотная неоформленная соединительная ткань
 - 3) рыхлая соединительная ткань
5. МОЛЕКУЛА КОЛЛАГЕНА СОСТОИТ ИЗ СПИРАЛИЗОВАННЫХ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ
- 1) одной
 - 2) двух
 - 3) трех
 - 4) четырех
6. ФИБРОБЛАСТЫ СИНТЕЗИРУЮТ
- 1) иммуноглобулин Е
 - 2) трипсин
 - 3) коллаген
 - 4) инсулин
 - 5) липазу
 - 6) дезоксирибонуклеазу
7. СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ПОРАЖАЕТСЯ ПРИ
- 1) синдроме Дауна
 - 2) синдроме Марфана
 - 3) синдроме Клайнфельтера
 - 4) синдром Патау
8. УКАЖИТЕ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА
- 1) аутосомно-доминантный
 - 2) аутосомно-рецессивный
 - 3) х-сцепленный с полом рецессивный
 - 4) х-сцепленный с полом доминантный
 - 5) мультифакториальный

9. К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ ДИСПЛАЗИЯМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ОТНОСИТСЯ

- 1) синдрома Эдвардса
- 2) синдрома Элерса-Данлоса
- 3) синдрома Хартнапа
- 4) синдром Патау
- 5) муковисцидоз

10. ПРИЧИНОЙ СМЕРТИ ПРИ СИНДОМЕ МАРФАНА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) острая почечная недостаточность
- 2) аневризма аорты
- 3) хроническая печеночная недостаточность
- 4) тампонада сердца

11. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫМИ ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) изменения кожи: гиперэластичность, повышенная ранимость, стрии
- 2) синдром гиперреактивности с дефицитом внимания
- 3) синдром портальной гипертензии
- 4) поражение эндокринной системы

12. СИНДРОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ОБЪЕДИНЯЕТ БОЛЬШУЮ ГРУППУ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОСНОВЕ КОТОРЫХ ЛЕЖИТ

- 1) аномалия или недостаток синтеза коллагена
- 2) аномалия синтеза тиреоидных гормонов
- 3) агаммаглобулинемия
- 4) отсутствие VIII фактора свертывания крови

13. К СТИГМАМ ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА ОТНОСИТСЯ

- 1) готическое небо
- 2) дефект межжелудочковой перегородки
- 3) атрезия ануса
- 4) атрезия пищевода
- 5) гидроцефалия

14. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЯВЛЯЕМАЯ МАЛАЯ АНОМАЛИЯ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА

- 1) ложные хорды желудочков сердца
- 2) открытое овальное окно
- 3) двухстворчатый аортальный клапан
- 4) пролапс трикуспидального клапана
- 5) дилатация аорты

15. «ПАРАДОКСАЛЬНАЯ» ТРОМБОЭМБОЛИЯ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ

- 1) пролапса митрального клапана
- 2) дилатации аорты

- 3) ложных хорд желудочков сердца
- 4) открытого овального окна
- 5) пролапса трикуспидального клапана

16. ВТОРИЧНОЕ СКЛЕРОЗИРОВАНИЕ И СТЕНОЗ КЛАПАНА ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ

- 1) пролапса трикуспидального клапана
- 2) пролапса митрального клапана
- 3) аневризмы аорты
- 4) дилатации легочной артерии
- 5) двухстворчатого клапана аорты

17. ЧАСТОТА ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ПОПУЛЯЦИИ КОЛЕБЛЕТСЯ

- 1) 1-2%
- 2) 1,8-38%
- 3) 30-95%

18. ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) тампонады сердца
- 2) слабость синусового узла
- 3) миксоматозной дегенерации створок клапана
- 4) перикардит
- 5) дефект межпредсердной перегородки

19. ДЛЯ СИНДРОМА МАРФАНА ХАРАКТЕРНЫ

- 1) арахнодактилия
- 2) низкий рост
- 3) ожирение
- 4) олигофрения
- 5) короткие конечности

20. ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА ПОРАЖАЕТСЯ

- 1) органы слуха
- 2) костно-суставная система
- 3) эндокринная система
- 4) желудочно-кишечного тракта

21. ТЕЛЕСИСТОЛИЧЕСКИЙ ШУМ И ЩЕЛЧКИ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ

- 1) дилатации легочной артерии
- 2) открытого овального окна
- 3) двухстворчатого клапана аорты
- 4) пролапса митрального клапана
- 5) пролапса трикуспидального клапана

22. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ЛОЖНЫЕ ХОРДЫ РАСПОЛАГАЮТСЯ В

- 1) правом желудочке

- 2) правом предсердия
- 3) левом предсердии
- 4) левом желудочке

23. СЛАБЫМ ШУМООБРАЗУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ ОБЛАДАЮТ

- 1) апикальные поперечные хорды
- 2) срединно-поперечные хорды
- 3) продольные хорды
- 4) множественные хорды

24. ОСНОВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛОЖНЫХ ХОРД ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В РАЗВИТИИ

- 1) острой сердечной недостаточности
- 2) аритмий
- 3) хронического легочного сердца

25. САМЫМИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ЛОЖНЫХ ХОРДАХ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) над- и желудочковые экстрасистолы
- 2) АВ блокада
- 3) синдром WPW
- 4) брадикардия

26. ИММУННАЯ СИСТЕМА ПРИ СИНДРОМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

- 1) поражается
- 2) не поражается

27. ПОРАЖЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИНДРОМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СВЯЗАНО С

- 1) В лимфоцитами
- 2) HLA антигенами
- 3) Т лимфоцитами
- 4) иммуноглобулинами

28. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МАТЕРИ КОРРЕЛИРУЮТ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПЛОДА В

- 1) I триместре беременности
- 2) II триместре беременности
- 3) III триместре беременности

29. ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА СНИЖАЮТСЯ

- 1) CD 3
- 2) CD 8
- 3) А-РОК
- 4) ФИ

30. ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА ПОВЫШАЮТСЯ

- 1) CD 3

- 2) CD 8
- 3) А-РОК
- 4) ФИ

31. ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ – ЭТО

- 1) сужение просвета трахеи и крупных бронхов во время выдоха в следствии пролабирования их стенок
- 2) атрезия трахеи
- 3) расширение просвета трахеи и бронхов

32. ОДНОЙ ИЗ РАЗНОВИДНОСТЕЙ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОЙ ДИСКИНЕЗИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) экспираторный пролапс мембранозной стенки дыхательных путей
- 2) пролапс митрального клапана
- 3) инспираторный пролапс мембранозной стенки дыхательных путей

33. ОСНОВНЫМИ СИМПТОМАМИ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОЙ ДИСКИНЕЗИИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) влажный кашель
- 2) головокружение
- 3) приступы сердцебиения
- 4) приступы затрудненного дыхания экспираторного характера
- 5) приступы затрудненного дыхания инспираторного характера

34. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАШЛЯ ПРИ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

- 1) влажный
- 2) постоянный
- 3) сухой

35. ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ДЛЯ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОЙ ДИСКИНЕЗИИ ХАРАКТЕРНО НАРУШЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ НА УРОВНЕ

- 1) мелких бронхов
- 2) крупных бронхов
- 3) средних бронхов

36. КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) признаки сердечной недостаточности
- 2) наличие аномалий бронхиального дерева
- 3) хороший ответ на бронхолитики
- 4) преобладание легких форм течения заболевания
- 5) отсутствие вегетативной окраски приступа

37. К ЧИСЛУ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ОТНОСЯТ

- 1) дискинезии желчного пузыря и кишечника
- 2) стеноз пищевода
- 3) желчнокаменную болезнь
- 4) хронический панкреатит

38. УТВЕРЖДЕНИЕ, ЧТО ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС ОТНОСИТСЯ К ДИСПЛАЗИЯМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- 1) верно
- 2) неверно

39. УКАЖИТЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

- 1) ранний дебют патологии органов пищеварения, большая выраженность абдоминального синдрома и воспалительных изменений слизистой оболочки
- 2) ранний дебют патологии органов пищеварения, малая выраженность абдоминального синдрома и воспалительных изменений слизистой оболочки
- 3) выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника
- 4) выраженный абдоминальный синдром

40. ОСНОВНОЙ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) снижение местного иммунитета
- 2) нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений при воспалении
- 3) повышенная выработка соляной кислоты
- 4) нарушение соотношения нормальной и патогенной микрофлоры кишечника

41. К АНОМАЛИЯМ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ОТНОСЯТ

- 1) перегиб желчного пузыря
- 2) рак желчного пузыря
- 3) изменения качественного состава желчи
- 4) камни в желчном пузыре

42. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРИЗНАКИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ

- 1) пониженная эхогенность желчного пузыря, утолщение его стенок
- 2) увеличение размеров желчного пузыря
- 3) повышенная эхогенность желчного пузыря и утолщение его стенок

43. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИВОДЯТ К КАМНЕОБРАЗОВАНИЮ

- 1) в 50% случаев
- 2) в 20% случаев
- 3) в 100% случаев
- 4) в 10% случаев
- 5) в 5% случаев

44. ОСНОВОЙ ПАТОГЕНЕЗА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) транзиторная релаксация сфинктера Одди
- 2) спазм нижнего пищеводного сфинктера
- 3) транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера
- 4) транзиторная релаксация верхнего пищеводного сфинктера

45. ОСНОВНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ РЕФЛЮКТАТА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) секрет поджелудочной железы
- 2) составляющие желудочного сока
- 3) дуоденальное содержимое с компонентами желчи
- 4) все перечисленное

46. ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРОЯВЛЯЕТСЯ

- 1) носовыми кровотечениями
- 2) ангиоматозным типом кровоточивости
- 3) ДВС синдромом
- 4) гематомным типом кровоточивости

47. ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА

- 1) Рандю-Вебера-Ослера
- 2) Дауна
- 3) Шерешевского-Тернера
- 4) отсутствия лучевой кости

48. В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЯХ ПОВЫШАЕТСЯ

- 1) медь
- 2) магний
- 3) марганец
- 4) кальций

49. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЯХ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) тромбоцитопения
- 2) удлинение длительности кровотечения
- 3) отсутствие VIII фактора свертывания крови
- 4) изменения агрегационной функции тромбоцитов

50. ДЛЯ НЕФРОПАТИИ, СВЯЗАННОЙ С ГИПОЛАСТИЧЕСКОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ ПОЧЕК ХАРАКТЕРНО

- 1) медленно прогрессирующее течение
- 2) изолированный мочевои синдром
- 3) снижение почечной функции по тубулярному типу
- 4) нефритический синдром

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1-3	11-1	21-4	31-1	41-1
2-3	12-1	22-4	32-1	42-3
3-2	13-1	23-1	33-4	43-4
4-3	14-1	24-2	34-3	44-3
5-3	15-4	25-1	35-2	45-4
6-3	16-5	26-1	36-2	46-1
7-2	17-2	27-2	37-1	47-1
8-1	18-3	28-3	38-1	48-1
9-3	19-1	29-1	39-1	49-4
10-2	20-2	30-2	40-2	50-2

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1.

Больная В., 16 лет поступила в клинику с жалобами на учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, боли в области сердца колющего характера, чувство нехватки воздуха, повышение температуры до 37,3 градусов, общую слабость, снижение работоспособности.

Из анамнеза известно, что с детства отмечалась тахикардия. В 10-летнем возрасте впервые возникло обморочное состояние, по поводу чего была госпитализирована. Был выставлен диагноз синдром вегетососудистой дистонии. Получила лечение седативными, метаболическими препаратами. С 15 лет появился субфебрилитет. Ухудшение состояния в течение последних

трех лет: сохранялось сердцебиение, перебои в работе сердца. Проходила курс лечения В-блокаторами, транквилизаторами без существенного эффекта.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Астенического телосложения. Кожные покровы бледные, сухие. Грудной кифосколиоз, болезненность при пальпации паравертебральных точек в нижнегрудном отделе позвоночника. ЧД 20 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, на верхушке выслушивается систолический щелчок. ЧСС 105 в мин. АД 130/80 мм.рт.ст. Печень и селезенка не увеличены, пальпируется нижний полюс правой почки.

При 3-часовой термометрии выявлен непостоянный субфебрилитет (37 – 37,1 градусов).

В клиническом анализе крови отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови выявлено снижение магния. Уровень тиреоидных гормонов, тиреотропного гормона в пределах нормы.

На ЭКГ синусовый ритм с чсс 108 в мин., неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При суточном мониторинге ЭКГ отмечена тенденция к тахикардии (средняя чсс днем 96 в мин.). Наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы до 1000 в сутки. Ишемических изменений сегмента ST не обнаружено.

Гипервентиляционная и ортостатическая пробы положительные.

При эхокардиографии обнаружено пролабирование створок атриовентрикулярных клапанов до 5 мм, а также аневризматическое выбухание межпредсердной перегородки в сторону правого предсердия. При доплерокардиографии дополнительных турбулентных потоков не выявлено.

При рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено.

При УЗИ органов брюшной полости и почек обнаружена деформация желчного пузыря и опущение правой почки 2 степени.

Вопрос: Сформулируйте клинический диагноз.

Задача №2.

В кардиологическое отделение детской больницы поступила девочка 5 лет по направлению участкового педиатра с подозрением на пролапс митрального клапана. В поликлинике при осмотре ребенка во время аускультации сердца выявлены систолический шум на верхушке и щелчок открытия митрального клапана.

При поступлении предъявляла жалобы на слабость, частую головную боль. Со слов мамы при физической нагрузке у девочки появляется одышка.

Анамнез заболевания: изменения со стороны сердца выявлены впервые. Одышка при физической нагрузке беспокоит в течение двух лет. Ранее не обследовалась.

Анамнез жизни: девочка от второй беременности (первая беременность – мальчик 10 лет, здоров), протекавшей с угрозой прерывания в 9 и 19 недель. Роды в срок, масса при рождении 3200гр., рост 51 см., по шкале Апгар 7/8 баллов. Психомоторное развитие соответствует возрасту. В возрасте 2,5 лет перед поступлением в детский сад выявлено снижение зрения, в связи с этим девочка посещает специализированное детское дошкольное учреждение. Простудными заболеваниями болеет 6-7 раз в год. Аллергологический анамнез: аллергическая реакция по типу крапивницы на цитрусовые. Наследственность: бабушка по линии отца умерла в возрасте 35 лет (разрыв аневризмы аорты), у отца (30 лет) сколиоз III степени.

Объективный осмотр: состояние средней степени тяжести. Девочка астенического телосложения, рост выше среднего, длина конечностей не пропорциональна длине туловища. Кожные покровы бледные, чистые, склеры голубого цвета. Зев спокоен, высокое арковидное небо. Грудная клетка деформирована, отмечается асимметрия лопаток, треугольников талии, искривление позвоночника. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 20 в минуту. Границы сердца пределах возрастной нормы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, выслушивается систолический шум на верхушке и щелчок открытия митрального клапана. Живот мягкий,

безболезненный. Печень не выступает из под края реберной дуги. Область почек интактна, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный. Девочка носит очки.

Дополнительные методы обследования: клинический анализ крови Нв-125 г/л, Eг- $4,2 \times 10^{12}$ /л, L- $6,7 \times 10^9$ /л, п/я-1%, с/я-50%, э-2%, л-4%, м-3%, СОЭ-8мм/час. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,2 ммоль/л, общий белок –68 г/л, мочевины 3,2 ммоль/л, билирубин общ. 5,3 мкмоль/л, фибриноген 3,8 г/л, СРБ – отрицательный. Общий анализ мочи без особенностей. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 100 в минуту. Блокада левой ножки пучка Гисса. УЗИ сердца: сократительная способность сердца снижена. Проплапс митрального клапана II степени с регургитацией (++) , уплотнена передняя створка митрального клапана. Рентгенография позвоночника: кифосколиоз I степени. Осмотрена хирургом: деформация грудной клетки по типу килевидной. Осмотрена окулистом: миопия II степени.

Вопрос: Сформулируйте предварительный диагноз?

Ответ на задачу №1.

Клинический диагноз: Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани с вовлечением сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапанов I степени в сочетании с аневризмой межпредсердной перегородки; нарушения ритма и проводимости сердца: синусовая тахикардия, суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия, неполная блокада правой ножки пучка Гисса), опорно-двигательного аппарата (грудной кифосколиоз), внутренних органов (нефроптоз справа I степени, деформация желчного пузыря). Синдром вегетососудистой дистонии с нарушениями терморегуляции, респираторными расстройствами, кардиалгиями, астеноневротическими нарушениями.

Ответ на задачу №2. Синдром Марфана. Проплапс митрального клапана II степени с регургитацией, уплотнение передней створки митрального клапана.

Кифосколиоз I степени. Килевидная деформация грудной клетки. Миопия II степени.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей / Санкт-Петербург. - 2006. 36 с.
2. Баркаган З. С. Нарушение системы гемостаза у больных с пролабированием митрального клапана / З.С. Баркаган, Г.А. Суханова, В.И. Белых // Клиническая медицина. - 2004. - № 6. - С. 26 - 29.
3. Беляева Е.В. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией/ Е.В. Беляева, О.И. Вишневская // Вестник РГМУ. – 2005. - №3(42). – С. 121.
4. Бочков Н.П. Медицинская генетика / под ред. Н.П. Бочкова. / М. - 2008.-224 с.
5. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. - СПб. - 2003. - 90 с.
6. Вегетативная дисфункция у детей и подростков / под ред. Л.В. Козловой / М. – 2007. – 1008 с.
7. Калмыкова А.С., Ткачева А.С., Зарытовская Н.В. Малые сердечные аномалии и синдром вегетативной дисфункции у детей // Педиатрия. - 2003. - №2. - С. 9-11.
8. Коршунова, Г. А. Особенности клинико-нейрофизиологического обследования больных экзостозной хондродисплазией костей голени / Г.А. Коршунова, Н. Х. Бахтеева, А.Н. Федулова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова. - 2007. - №1. - С. 77.
9. Мутафьян О.А. Малые аномалии сердца у детей и подростков /О.А. Мутафьян. – СПб. - 2004. – 88 с.
10. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова/ - Омск. – 2007. – 188 с.
11. Особенности инфекционного и иммунного статуса беременных женщин при формировании дисплазии соединительной ткани сердца у плода / В. В.

- Вторушина, Н. Ю. Сотникова, Т. З. Горожанина, Н.Н. Павлова // Russian Journal of Immunology. - 2004. - Vol. 9. - Suppl.1. - P. 321.
12. Шиляев Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2004. - Т5(2). - С. 67.
 13. Ягода А.В. Изменения в системе гемостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Ягода, М.В. Карслиева, Н.Н. Гладких // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани. Материалы I Всероссийской научно-практической конференции. - Омск, 2005. - С. 35 - 40.
 14. Ягода А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Я.Н. Гладких. - Ставрополь, 2005.
 15. Яковлев В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А. В. Ягода. - Ставрополь, 2005.