

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Иванникова Анна Сергеевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Почивалов Александр Владимирович

Воронеж

2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани	11
1.2. Диагностика дисплазии соединительной ткани	15
1.3. Заболевания нижних дыхательных путей в рамках дисплазии соединительной ткани	19
1.4. Реабилитация пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани	26
1.5. Особенности вегетативного статуса у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани	29
1.6. Качество жизни детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани	30
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Объект исследования и клинические методы	34
2.2. Методы выявления иммунологических нарушений	37
2.3. Методы определения биохимических маркеров нарушения обмена соединительной ткани	38
2.4. Методы оценки исходного вегетативного тонуса	38
2.5. Методы оценки качества жизни пациентов	39
2.6. Статистическая обработка полученных данных	40
ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	42
3.1. Возрастно-половая характеристика пациентов	42
3.2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов	43
3.2.1. Особенности наследственного анамнеза у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани .	43
3.2.2. Структура сопутствующей патологии	45

3.2.3. Особенности фенотипических и биохимических маркеров дисплазии соединительной ткани у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей	51
3.3. Особенности течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне дисплазии соединительной ткани	56
3.3.1. Особенности течения бронхиальной астмы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани	56
3.3.2. Особенности течения острого бронхита у детей на фоне дисплазии соединительной ткани	63
3.3.3. Особенности течения внебольничной пневмонии у детей на фоне дисплазии соединительной ткани	65
3.3.4. Исходный вегетативный тонус у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани	67
3.3.5. Особенности иммунитета у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани	69
ГЛАВА IV. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	72
4.1. Оценка качества жизни детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани	72
4.2. Оценка клинической эффективности реабилитационных мероприятий у детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96
ПРИЛОЖЕНИЯ	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВНС – вегетативная нервная система
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГМС – гипермобильность суставов
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДСТ – дисплазия соединительной ткани
- ИВТ – исходный вегетативный тонус
- ИМТ – индекс массы тела
- ИП – индекс Пинье
- ЛИ – лицевой индекс
- ЛОР – ларингооторинологический
- МКБ – международная классификация болезней
- МЛ+ПГ – магния лактат и пиридоксина гидрохлорид
- МОС – мгновенная объёмная скорость
- ОРИ – острые респираторные инфекции
- ОФВ 1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость лёгких
- ЭКГ – электрокардиография
- САНР – Childhood Arthritis Health Profile
- САQ – Childhood Asthma Questionnaire
- CD 3 – Т-лимфоциты
- CD 4 – Т-хелперы
- CD 8 – цитотоксические и супрессорные Т-лимфоциты
- СНАQ – Childhood Health Assessment Questionnaire
- СНQ – Child Health Questionnaire
- Ig – иммуноглобулин
- JAFAR – Juvenile Arthritis Functional Assessment Report

JASI – Juvenile Arthritis Functional Status Index

MASS – mitral valve, aorta, skeleton, skin

PAQLQ – Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire

PedsQL™ – Pediatric Quality of Life Inventory

PRQLQ – Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life

TACQOL – Netherlands Organization for Applied Scientific Research Academic

Medical Center Child Quality of Life Questionnaire

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболевания органов дыхания на протяжении последних лет остаются самой распространенной патологией в детской популяции. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, показатель заболеваемости болезнями респираторного тракта составляет 118358,9 на 100000 детского населения (2013). В структуре бронхолегочной патологии лидирующие позиции занимают бронхиальная астма, бронхиты и пневмонии [13, 17, 18, 34, 118, 128, 137, 141, 188, 192, 197]. Учитывая высокую распространённость заболеваний нижних дыхательных путей, изучение особенностей течения и поиск новых способов терапии и реабилитации пациентов данной категории является весьма актуальным.

В последние годы получены убедительные данные об особенностях течения ряда заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [89, 144, 172, 210]. ДСТ является одной из важнейших и малоизученных проблем [60, 168]. Данные о распространенности ДСТ весьма разноречивы: от 26% до 86% в популяции, что обусловлено различными диагностическими подходами клиницистов [35, 44, 163].

Несмотря на растущий интерес отечественных и зарубежных ученых к проблемам ДСТ, в настоящее время нет единой классификации ДСТ, не существует единых подходов к лечению и реабилитации таких больных [9, 89, 103, 148, 215]. Многие исследователи рассматривают ДСТ как нарушение развития соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях с прогрессивным течением и определяющее особенности ассоциированной патологии [35, 46, 53, 58, 175].

Присутствие соединительной ткани во всех органах и системах, её полифункциональность, предполагают возможность возникновения диспластических изменений в любом органе [116]. Закономерным является наличие многочисленных исследований, посвящённых изучению влияния ДСТ на течение заболеваний различных органов и систем, в том числе и респираторного тракта [3, 28, 32, 56, 74, 75, 89, 107, 177, 180].

Особого внимания в аспекте рассмотрения особенностей ассоциированной с ДСТ патологии заслуживают заболевания нижних дыхательных путей. В основе поражения бронхолёгочной системы при ДСТ лежат функциональные нарушения мышечно – хрящевых структур трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, проявляющиеся в снижении тонуса бронхиальной стенки с формированием бронхоэктазов и трахеобронхиальной дискинезии, а также изменения иммунной реактивности организма, в основе которых лежит дефицит лимфоцитов, недостаточность фагоцитарной активности нейтрофилов и снижение уровня сывороточного иммуноглобулина (Ig) A [85, 108, 174].

Высокая распространенность патологии нижних дыхательных путей в детском возрасте во многом обусловлена заболеваниями лимфаденоидного кольца глотки, которые занимают первое место по распространённости среди всех ларингооторинологических (ЛОР) заболеваний в детской популяции [129]. Известно, что миндалины лимфаденоидного глоточного кольца являются вторичными периферическими органами иммунной системы с уникальной структурной организацией и рассматриваются в настоящее время как региональные центры с иммунорегуляторными функциями по отношению к контролируемым слизистым оболочкам [125, 136]. В связи с этим заболевания лимфоглоточного кольца требуют детального изучения с целью профилактики заболеваний бронхолёгочной системы, предупреждения хронизации воспалительных процессов нижних дыхательных путей и усовершенствования способов лечения у детей с ДСТ.

Изучение особенностей клинического течения заболеваний нижних дыхательных путей, протекающих на фоне ДСТ, у детей позволит не только глубже понять патогенез влияния соединительнотканых изменений на особенности клинической картины, формирование хронических и рецидивирующих процессов, но и усовершенствовать способы профилактики и пути реабилитации больных данной группы.

Цель исследования:

изучить особенности клинического течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне ДСТ и оптимизировать реабилитационные мероприятия.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей в зависимости от наличия ДСТ.
2. Изучить особенности иммунного статуса у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне ДСТ.
3. Выявить особенности вегетативного статуса у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ.
4. Оценить качество жизни пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ.
5. Оценить клиническую эффективность новых подходов к реабилитации детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией на фоне ДСТ.

Научная новизна исследования

Выявлено, что заболевания нижних дыхательных путей у детей на фоне дисплазии соединительной ткани отличаются ранним дебютом болезни, высокой частотой ночных симптомов и частым сочетанием с аллергическим ринитом у детей с бронхиальной астмой, пролонгированным сохранением физикальных изменений у пациентов с внебольничной пневмонией и острым бронхитом, частым формированием осложнений у детей с внебольничной пневмонией, а также более высокой частотой встречаемости хронического тонзиллита. Установлено более выраженное снижение качества жизни у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани в основном за счёт психосоциальной составляющей. Доказано, что назначение магния лактата и пиридоксина гидрохлорида пациентам с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, повышает клиническую эффективность комплекса реабилитационных мероприятий и улучшает физическое функционирование детей данной категории.

Практическая значимость исследования

Проводимое исследование позволило установить значимость негативного влияния ДСТ на течение заболеваний нижних дыхательных путей и снижение качества жизни детей с бронхолёгочной патологией, а также оптимизировать рекомендации по комплексной диагностике, диспансерному наблюдению и

реабилитации детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ, с включением тщательного клинико-инструментального обследования больных, наблюдения педиатром совместно со специалистами кардиологического, гастроэнтерологического, ортопедического профиля и психологическое консультирование, а также назначения магния лактата и пиридоксина гидрохлорида пациентам с острым бронхитом и внебольничной пневмонией.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) Течение заболеваний нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей имеет ряд клинических особенностей: пролонгированное сохранение физикальных изменений, частое формирование осложнений, необходимость более длительной терапии.
- 2) Исходный вегетативный тонус у детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, отличается преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вегетативный статус пациентов с бронхиальной астмой на фоне дисплазией соединительной ткани характеризуется смешанным типом исходного вегетативного тонуса. Наличие дисплазии соединительной ткани снижает качество жизни детей с заболеваниями нижних дыхательных путей в основном за счет психосоциальной составляющей.
- 3) Назначение магния лактата и пиридоксина гидрохлорида улучшает клиническую эффективность комплекса реабилитации детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани.

Реализация работы

Результаты настоящей работы применяются в практической деятельности МБУЗ ГО ДГКБ №1, детской городской поликлиники №5 в составе БУЗ ВО ВГКБ №11, детской клинической больницы ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору работы принадлежит главная роль в построении и реализации диссертационного исследования, проведении критического анализа современных

научных источников литературы по изучаемой проблеме. Автором лично проведен набор, обследование и курация 237 пациентов, самостоятельно осуществлена статистическая обработка клинических данных. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на II межрегиональной научно-практической конференции «Наука – социально значимые проекты» (Воронеж, 2012), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении» (Москва, 2013).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедр пропедевтики детских болезней и педиатрии, госпитальной и поликлинической педиатрии и детских инфекционных болезней.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 монография.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 129 страницах машинописного текста на русском языке, текст иллюстрирован 17 таблицами и 9 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиография содержит 246 источников (175 отечественных и 71 зарубежного).

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ДСТ является одной из важнейших и малоизученных проблем. По данным ряда авторов распространенность ДСТ варьирует от 26 до 86 % [44, 163]. Несмотря на растущий интерес отечественных и зарубежных ученых к проблемам ДСТ, в настоящее время отсутствует единая классификация, нет единых подходов к лечению и реабилитации данной категории больных [9, 89, 215]. В литературе имеются некоторые разногласия по поводу терминологии ДСТ. Большинство авторов трактуют последнюю как генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением, и определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [35, 52, 59, 140, 175].

Классификационные подходы к ДСТ остаются самой спорной проблемой для ученых. Исследователи предлагают классифицировать ДСТ с учётом генетического дефекта на дифференцированные и недифференцированные формы [103, 174, 175]. К дифференцированным формам относят заболевания с установленной мутацией единственного гена. Примером этих заболеваний может служить синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, синдром Стиклера, Холта-Орама [10, 44, 54, 110, 146, 206, 208, 212, 224, 245, 246].

Первое описание клинического синдрома, проявляющегося гипермобильностью суставов и гиперэластичностью кожи, в 1891 году дал А.Н. Черногоубов. Этот же

симптомокомплекс описывали E. Ehlers (1901), F. Danlos (1908). Впоследствии этот синдром был назван их именем. Описание болезни Марфана появилось в 1895 году. Дальнейшее изучение позволило установить наследственный характер этих синдромов, в основе которых лежит четкий генный дефект с определенным типом наследования [23, 54, 73, 103, 110, 179, 198, 204, 227]. Учитывая многообразие фенотипических признаков у подавляющего числа больных, не укладывающихся ни в один из описанных синдромов, подобные случаи стали относить к недифференцированным ДСТ. В этой группе выделяют несколько фенотипов, рядом признаков напоминающие дифференцированные формы ДСТ [59, 61]. Так, Т.И. Кадурина предлагает относить к недифференцированным формам ДСТ 3 основных фенотипа: марфаноподобный, элерсоподобный и неклассифицируемый [59]. Земцовским Э.В. предложено в рамках недифференцированной ДСТ выделять 10 основных фенотипов и диспластических синдромов: марфаноподобная внешность, марфаноподобный фенотип, элерсоподобные фенотипы (классический и гипермобильный), доброкачественная гипермобильность, MASS (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) – фенотип, первичный пролапс митрального клапана, неклассифицируемый фенотип, повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация [52].

В самостоятельную нозологическую единицу в 1990 году на симпозиуме в г. Омске был определён синдром дисплазии соединительной ткани сердца, при котором имеется изолированное поражение тканевых структур сердца без других фенотипических признаков. К данному состоянию относят пролапсы клапанов, аневризмы межпредсердной перегородки, лёгочной артерии и синусов Вальсальвы, ложные хорды, двустворчатый аортальный клапан [36, 53, 155, 209].

На сегодняшний день в литературе употребляют такие синонимы ДСТ как «соединительнотканная дисплазия», «врожденная соединительнотканная недостаточность» и др. [12, 123].

Фенотипические проявления ДСТ крайне разнообразны и по мере роста ребёнка варьируют [59]. Среди них условно можно выделить внешние признаки

диспластических изменений и висцеральные, выявляемые при инструментальном обследовании ребёнка [58]. Стигмы дизэмбриогенеза, или малые аномалии развития относятся к внешним фенам ДСТ [6, 59]. Из них клиницистам хорошо известны гипертелоризм и гипотелоризм глаз, келоидные рубцы, «готическое нёбо», сколиоз, плоскостопие, голубые склеры. Полный перечень микроаномалий насчитывает более 100 наименований [46]. Э.В. Земцовский все внешние проявления ДСТ предлагает условно разделять на костно-скелетные, кожно-мышечные и суставные [52].

ДСТ – полиморфная группа наследственных патологий. Несмотря на множество генетических дефектов, лежащих в основе ДСТ, изменения в соединительной ткани различных видов стереотипны, а вторичные изменения паренхимы внутренних органов весьма разнообразны [103, 174, 189, 243]. Известно, что соединительная ткань составляет более 50% общего количества тканей в организме человека, и её присутствие во всех органах делает возможным появление диспластических изменений в любой системе организма [47, 108, 116, 163, 168].

Используя клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования у детей с ДСТ можно выявить висцеральные фенотипические маркёры дисплазии. При обследовании сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречаются нарушения ритма и проводимости, пролапсы клапанов, аномально расположенные хорды, недостаточность клапанного аппарата вен нижних конечностей [11, 29, 59, 100, 104, 147, 196, 200, 222, 225].

У большинства больных с ДСТ, по данным И.А. Костик, выявляются изменения со стороны нервной системы, в виде синдрома головной боли и дорсопатии [80].

Врождённая трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия, гипоплазия лёгких, идиопатический спонтанный пневмоторакс, буллёзная эмфизема лёгких, гипервентиляционный синдром нередко выявляются при исследовании дыхательной системы у детей с ДСТ [59, 144]. Диспластические изменения внутренних органов могут быть выявлены при инструментальном исследовании желудочно-кишечного тракта (эзофагит, хронический гастродуоденит, дискинезия

желчевыводящих путей), мочевыделительной системы (нефроптоз, атрофия чашечно-лоханочной системы, ортостатическая протеинурия), нервной системы (синдром вегетативной дисрегуляции, врождённая мальформация сосудов головного мозга, миотонический синдром), репродуктивной системы (аномалии развития и расположения половых органов, варикоцеле, самопроизвольные выкидыши), аппарата кроветворения (гемоглобинопатии, тромбоцитопатии), ЛОР-органов (отосклероз, нейросенсорная тугоухость) [59, 70, 80, 190].

Несомненно, что имеющиеся диспластикозависимые косметические дефекты, наличие висцеральных изменений накладывают отпечаток на эмоциональную сферу и социальную адаптацию ребёнка, снижают качество жизни детей данной группы [10, 46, 73].

В последние годы возрос интерес исследователей к особенностям течения ряда заболеваний, ассоциированных с ДСТ [60, 160, 163]. Так, некоторыми авторами установлено более тяжёлое течение вторичного пиелонефрита на фоне ДСТ, отличающееся частым рецидивированием, наличием высокого процента уродинамических и функциональных нарушений [62, 94], малосимптомным течением, двусторонним поражением, изменением гемодинамики почечных сосудов не только на уровне сегмента, но и сосудов более крупного калибра, формированием неполной клинико-лабораторной ремиссии [93, 115]. У детей с врожденным обструктивным мегауретером ДСТ сопутствует непрерывно-рецидивирующему течению пиелонефрита со снижением функции почек [147].

Гастродуоденальные заболевания на фоне ДСТ характеризуются более ранним дебютом, распространённым характером поражения слизистой оболочки и склонностью к рецидивирующему эрозивному процессу [3, 77, 120, 139, 152, 159, 172]. Некоторые авторы указывают на более частую встречаемость аномалии развития поджелудочной железы у пациентов с ДСТ по сравнению со здоровыми людьми [88, 89]. При обследовании гепатобилиарной зоны у пациентов с ДСТ зачастую выявляются стойкая и нестойкая деформация желчного пузыря и гиперподвижность печени [77].

Е.Б. Карпова в своей работе «Особенности течения дерматита у детей с дисплазией соединительной ткани и его прогнозирование» (2008) доказала, что атопический дерматит на фоне ДСТ отличается ранней манифестацией, частым рецидивированием и большой частотой распространенных и диффузных форм [65].

1.2. ДИАГНОСТИКА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Постановка диагноза ДСТ у детей возможна только при тщательном сборе анамнеза, анализе жалоб, клинико-генеалогического обследовании семьи больного, применении инструментальных и лабораторных методов диагностики [59, 103].

Авторы отмечают большое разнообразие предъявляемых жалоб пациентов данной группы [1, 33, 46, 58]. На первое место выходят жалобы, свидетельствующие об астенических нарушениях: утомляемость, общая слабость, снижение работоспособности [1, 59]. Нередко больных беспокоят боли в спине, суставах, головные боли [80]. В подростковом периоде лидируют «косметические» жалобы (чрезмерно высокий рост, снижение массы тела, келоидные рубцы и др.) [58, 59]. У детей с ДСТ могут быть выявлены психоневрологические расстройства, при этом больные жалуются на повышенную нервную возбудимость, эмоциональную лабильность, потливость [73]. Носовые кровотечения, склонность к образованию гематом, снижение остроты зрения также могут служить поводом для обращения за помощью к педиатру [59, 175].

При сборе анамнеза большое внимание следует уделять течению беременности и родов у матери, так как неблагоприятные эндогенные и экзогенные факторы играют большую роль в реализации наследственного предрасположения ДСТ у плода [33, 59, 76, 92, 95, 103, 131, 138].

В литературе есть указания на то, что первые признаки ДСТ могут проявляться сразу после рождения [59]. К ним отнесены кривошея, тяжёлые формы косолапости, симптомы дисплазии, вывиха или подвывиха тазобедренного сустава, функциональный шум на верхушке сердца [59].

Пациенты с ДСТ на первом году жизни зачастую отстают в моторном и физическом развитии от сверстников, у них выявляется склонность к срыгиванию и запорам [59, 145]. В раннем детском и дошкольном возрасте ДСТ может проявляться в виде мышечной гипотонии, гипермобильности суставов (ГМС), различных деформаций скелета, нарушении прорезывания зубов, аномалий прикуса, а также дизартрии и дизлексии [59, 114, 187]. При вступлении в школу дети с ДСТ уже находятся под диспансерным наблюдением ряда специалистов, что связано с расценкой отдельных проявлений ДСТ как самостоятельных нозологических форм [59].

Дискутабельным остается вопрос критериев диагностики и оценки степени тяжести ДСТ у детей. Большую роль в диагностике отводят выявлению внешних фенотипических признаков [1, 52, 59].

В качестве критериев диагностики ДСТ используются критерии Т. Милковска-Димитровой, А. Каракашова [99], Л.Н. Аббакумовой [1], Т.И. Кадуриной, Л.Н. Аббакумовой [59]. Так, Т. Милковска-Дмитрова и А. Каракашов (1982) выделяли 8 главных и 4 второстепенных критерия. К главным были отнесены плоскостопие, расширение венозной сети, готическое небо, ГМС, деформация грудной клетки и позвоночника, повышенная растяжимость кожи, патология зрения. Аномалия ушных раковин, преходящие суставные боли, аномалия зубов, подвижность суставов отнесены к второстепенным критериям [99].

Э.В. Земцовский предлагает в качестве критериев диагностики наличие 6 и более внешних фенов ДСТ сочетающихся с хотя бы одним феном дисплазии систем внутренних органов [52].

Т.И. Кадурина и Л.Н. Аббакумова считают правомочным постановку диагноза ДСТ при выявлении у больного 6-8 и более клинико-инструментальных признаков соединительнотканной дисплазии, вовлечении в патологический процесс не менее 2-3 различных органов и систем, лабораторном подтверждении нарушения обмена соединительной ткани и наличии признаков семейного накопления проявлений соединительнотканной дисплазии, обследованных по той же диагностической программе [58].

Авторы выделяют 3 степени тяжести ДСТ. Так, Т. Милковска-Димитрова для постановки I степени тяжести считает необходимым наличие двух главных признаков ДСТ, для II степени – трёх главных и двух-трёх второстепенных, III степени – пяти главных и трёх-четырёх второстепенных признаков ДСТ [99]. Т.А. Кадурина предлагает проводить определение степени тяжести ДСТ, исходя из балльной оценки отдельных клинико-инструментальных и лабораторных критериев, которые были определены с помощью Байесовского классификатора [59]. При полном клинико-инструментальном обследовании ребёнка сумма баллов при первой степени должна быть менее 20, при умеренной – от 21 до 40, и при выраженной – от 41 и более [58, 59].

Являясь важной составляющей при диагностике ДСТ, ГМС представляет собой увеличение амплитуды движений в суставах [91, 203, 216, 235, 236, 237]. Наиболее часто наблюдается избыточная подвижность в суставах кисти, локтевых, плечевых, коленных суставах и в поясничном отделе позвоночника [12, 185, 229, 231]. ГМС может сопровождаться болевым синдромом, вывихами или подвывихами суставов [202, 215]. Проявления ГМС с возрастом компенсируются, но некоторые сохраняющиеся симптомы могут способствовать формированию раннего остеоартроза [199, 236].

С целью оценки ГМС в 1970 году R. Wynne-Davis предложил использовать 4 критерия (для коленных, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов) и диагностировать ГМС при выполнении тестов тремя парами суставов [202]. Использование критериев P. Beighton (1998) позволяет в краткий срок определить степень ГМС у большого числа пациентов [59]. При этом используется балльная оценка избыточной подвижности пяти пар суставов. Патологическое переразгибание сустава на одной стороне оценивается в 1 балл. При наличии от 3 до 5 баллов у пациента диагностируют умеренную, а от 6 до 9 – выраженную ГМС [12, 59].

Неотъемлемой частью диагностики нарушений обмена соединительной ткани при ДСТ является проведение лабораторных методов исследования [103, 213]. С этой целью применяют методы определения продуктов распада коллагена в

биологических жидкостях [43]. В России наиболее распространена методика определения экскреции оксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче.

Оксипролин – одна из основных аминокислот коллагена, который является основным структурным белком межклеточного матрикса соединительной ткани, составляя от 25 до 33% общего количества белка в организме [1, 21, 59]. В небольших количествах (1 – 2 %) оксипролин присутствует и в другом белке межклеточного матрикса – эластине [83]. С мочой экскретируется около 20% оксипролинсодержащих пептидов, остальные 80% подвергаются метаболизму в печени [43, 59]. Таким образом, определение оксипролина в биологических жидкостях позволяет судить о нарушениях обмена соединительной ткани.

Не смотря на существование множества методик определения оксипролина в биологических жидкостях, наиболее часто используется метод, разработанный J. Bergman и R. Loxley в модификации А.А. Крель и Л.Н. Фурцевой (1968), который отличается высокой воспроизводимостью результатов, упрощённой техникой выполнения и использованием меньшего количества реактивов [83]. Данный метод технически наиболее прост при определении оксипролина в суточной пробе мочи. Препятствием для применения данной технологии в педиатрии может стать необходимость соблюдения диеты с исключением продуктов, способных изменять свойства мочи. При исследовании уровня оксипролина в сыворотке крови недостатком метода является условие забора значительного количества сыворотки (4-5 мл.), что ограничивает его применение, особенно в педиатрии. Предложив модифицировать данный метод Т.П. Кузнецова, Л.Я. Прошин, М.Н. Приваленко устранили этот недостаток [84].

Многими авторами отмечено, что повышение уровня экскреции оксипролина с мочой коррелирует со степенью тяжести ДСТ [28, 59, 73, 82].

Об интенсивности процесса деструкции соединительной ткани можно судить по содержанию гликозаминогликанов в крови и уровню их экскреции с мочой [223]. Определение гликозаминогликанов в моче осуществляется по методу Д.В. Косягина [81]. Орциновый метод в модификации С.А. Кляцкина и Р.И. Лифшиц позволяет определить содержание гликозаминогликанов в сыворотке крови [72].

Процесс распада коллагена можно оценить также по содержанию гидроксилизина, галактозилоксизина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина, С-терминальных и N-терминальных телопептидов в сыворотке крови и пирилинкса D в суточной пробе мочи [9, 43, 59, 113, 186].

В зарубежной литературе имеются работы, посвященные определению предшественников коллагена I типа – С- и N- концевых пропептидов проколлагена в крови у детей для оценки костного формирования [226, 234].

В последние годы получены убедительные данные о высокой информативности и чувствительности методов определения уровня С-концевых телопептидов, как маркеров деградации коллагена I типа, в сыворотке крови у детей с нарушениями метаболизма коллагена [55, 113].

1.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В РАМКАХ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Заболевания органов дыхания у детей остаются самой распространённой патологией. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний среди детского населения, приводящих к ранней инвалидизации и росту заболеваемости респираторной патологией взрослого населения [137].

Учитывая высокую распространённость и тенденцию к возрастанию числа бронхолегочной патологии среди детского населения, данная проблема требует более тщательного анализа [17, 18, 118, 128, 137, 141, 188, 192, 197].

С целью улучшения диагностики и лечения детей с заболеваниями нижних дыхательных путей учеными была создана рабочая классификация основных клинических форм данной патологии [67, 128]. Согласно этой классификации авторы выделяют 5 групп респираторных заболеваний:

1. Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких.
2. Аллергические заболевания легких.
3. Наследственные заболевания легких.

4. Врожденные заболевания легких.

5. Интерстициальные заболевания легких.

В клинической практике педиатрам наиболее часто приходится сталкиваться с заболеваниями из первой и второй групп. К ним относятся пневмонии, острые, хронические и рецидивирующие бронхиты, облитерирующий бронхиолит, плевриты и бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма [128].

По данным литературы, ДСТ зачастую характеризуется изменениями бронхолегочной системы [42, 166].

В основе поражения респираторного тракта при ДСТ лежат морфологические изменения, приводящие к нарушению функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, что отрицательно сказывается на дренажной функции бронхов и стромальной устойчивости альвеол [174]. Чаще всего происходит снижение тонуса бронхиальной стенки с формированием трахеобронхиальной дискинезии и бронхоэктазов [85].

Вовлечение дыхательной системы в патологический процесс при моногенных заболеваниях соединительной ткани, таких как синдром Марфана и Элерса-Данло не вызывает сомнений [37, 45, 126, 166, 195, 230]. Так, исследователями был выявлен ряд диспластикозависимых изменений органов дыхания. К ним относятся трахеобронхомегалия, буллёзная эмфизема, синдром Вильямса-Кемпбелла, кистозная гипоплазия, бронхоэктазы, трахеобронхиальная дискинезия. При данных проявлениях высока вероятность возникновения ряда осложнений в виде спонтанного пневмоторакса, спонтанного гемопневмоторакса, лёгочного кровотечения, эозинофильного плеврита [19, 165, 166, 167, 210].

В свою очередь, первые данные о поражении нижних дыхательных путей при недифференцированной ДСТ были опубликованы в 1996 году В.М. Яковлевым и Г.И. Нечаевой в монографии «Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани» [174].

На состояние респираторной системы при ДСТ влияют также внелёгочные факторы в виде деформаций грудной клетки и позвоночника, слабости дыхательных мышц, а также особенности регуляции дыхания [69, 174]. Неоспорим

и тот факт, что при ДСТ имеется синдром нарушения иммунитета, проявляющийся дефицитом лимфоцитов – Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических и супрессорных Т-лимфоцитов (CD8); недостаточностью фагоцитарной активности нейтрофилов, гиперпродукцией Ig E, снижением уровня сывороточного Ig A [132, 173]. Несомненно, это влияет на течение инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний нижних дыхательных путей при ДСТ. Некоторые авторы отмечают снижение уровня общего Ig A и секреторного Ig A в слюне у детей до трех лет [119]. На фоне воспалительных процессов у пациентов данной группы отмечается снижение уровня интерлейкина-4, повышение уровня фактора некроза опухоли, Ig M и Ig G [97, 132]. По литературным данным у детей с ДСТ чаще отмечаются аллергические заболевания [6]. Некоторыми исследователями доказано, что ДСТ сопутствует изменению показателей оксидативного стресса [122].

Одним из наиболее распространенных заболеваний нижних дыхательных путей в детском возрасте является бронхит [68, 118, 141]. В педиатрической практике клиницистам в основном приходится сталкиваться с острым простым, острым обструктивным и рецидивирующим бронхитом, при этом у 20% детей возбудителями заболевания являются вирусы, в 40 – 45% случаев выявляется вирусно-бактериальные ассоциации [157]. Пик заболеваемости приходится на ранний возраст [118].

В литературе имеются указания на особенности течения бронхитов у пациентов с ДСТ. Так, авторами отмечено, что у детей на фоне ДСТ острый бронхит характеризуется более пролонгированным течением и длительным сохранением физикальных изменений в бронхах [117].

При хроническом деформирующем бронхите у детей с ДСТ наблюдается торпидное течение воспалительного процесса. Для лечения необходимы длительные курсы антибиотикотерапии и муколитических препаратов [28].

К острым инфекционно-воспалительным заболеваниям органов дыхания относится и пневмония. В Европе, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), пневмония является причиной смерти детей первых 5 лет

жизни в среднем в 12 % случаев [27, 188, 197, 218]. По данным Министерства здравоохранения (2011) в Российской Федерации заболеваемость пневмонией составляла около 10-15 на 1000 детей первого года жизни, 15-20 на 1000 детей 1-3 лет и около 5-6 на 1000 детей старше 5 лет в год. Считается, что примерно у 1% заболевших острой респираторной инфекцией (ОРИ) в процессе болезни развивается пневмония [137]. Высокий уровень распространённости ОРИ среди детей является важной как социальной, так и медицинской проблемой и одной из основных задач детского здравоохранения [137].

У пациентов с признаками ДСТ внебольничная пневмония имеет определенные особенности течения. В частности, у этой группы больных данное заболевание характеризуется отсутствием выраженных клинических проявлений при обширной инфильтрации в лёгких, длительным субфебрилитетом с непродуктивным кашлем и склонностью к затяжному течению на фоне адекватной антибактериальной терапии [174]. По данным некоторых литературных источников, внебольничная пневмония у пациентов с ДСТ отличается полисегментарной и двусторонней локализацией процесса [75, 107].

Особого внимания в структуре заболеваний нижних дыхательных путей у детей заслуживает бронхиальная астма, как состояние, зачастую приводящее к ранней инвалидизации и летальным исходам среди детского населения [18, 34].

В настоящее время бронхиальной астмой страдает 5 – 10 % детей [164]. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости данной патологией [73, 192, 193, 201]. Ежегодно в мире умирает около 180 тысяч больных бронхиальной астмой [17]. Актуальность данной проблемы заставляет клиницистов искать новые пути своевременной диагностики, лечения и профилактики обострений заболевания.

Исследователями доказано, что бронхиальная астма на фоне ДСТ характеризуется более ранним дебютом, частыми тяжелыми обострениями [2, 49, 73, 86, 138]. Провоцирующим фактором чаще является физическая и эмоциональная нагрузка, в клинике обострения наблюдается длительная одышка, кашель, вегетативная окраска приступа, также возможны осложнения в виде

спонтанного пневмоторакса [48, 73, 180]. У детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ достоверно чаще отмечается более высокая встречаемость аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит) [148, 164]. Больным данной нозологией требуется более длительное применение бронхолитической и кортикостероидной терапии [49, 73, 74, 106, 108, 138]. Тяжесть бронхиальной астмы коррелирует со степенью выраженности ДСТ [111].

Развитие острой патологии, возникновение обострений хронических заболеваний нижних дыхательных путей практически невозможно без предшествующего воспаления верхних отделов респираторного тракта.

Среди заболеваний верхних дыхательных путей патология лимфоидных структур глотки преобладает, составляя 41,2 – 59,1% [15, 136].

В детском возрасте миндалины глотки выполняют защитную и обучающую функции [30, 64, 125, 133, 183]. Они являются частью системного иммунитета, обеспечивая не только местную защиту верхних дыхательных путей, но и активацию гуморального иммунитета ребенка посредством влияния на синтез антител, продукцию цитокинов, медиаторов воспаления и аллергии [98, 129, 133, 184, 207]. Из этого следует, что резистентность организма в целом напрямую зависит от состояния лимфоидных структур глотки.

Заболевания глоточной миндалины (аденоидные вегетации, острые и хронические аденоидиты) занимают ведущее место в патологии лимфоидных структур глотки [30]. Аденоидные вегетации у детей зачастую сопровождаются воспалительным процессом с развитием аденоидита [154]. Весьма актуальна данная проблема и в связи с тем, что гипертрофия глоточной миндалины и хронический аденоидит зачастую приводят к развитию хронических заболеваний верхних и нижних отделов респираторного тракта [22, 129, 178]. Клинически данные заболевания могут проявляться не только хроническим насморком и затрудненным носовым дыханием, но и нарушениями слуха и речи, головной болью, головокружением, инсомнией, а также снижением мнестических способностей у пациента [22, 135, 232]. Способствуют возникновению патологии глоточной миндалины частые острые вирусные и бактериальные заболевания

респираторного тракта, наличие высокой степени обсемененности патогенной и условно-патогенной микрофлорой слизистой дыхательных путей, склонность к атопии, вторичные иммунодефициты [30, 133, 232].

Другим частым ЛОР-заболеванием среди детского населения является острый тонзиллофарингит [48]. Этот термин заимствован отечественными клиницистами у зарубежных авторов. В Международной классификации болезней (МКБ) X понятия острого тонзиллита и фарингита разделены. У детей до 5 лет этиологическим фактором в возникновении острого тонзиллофарингита преимущественно являются вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации. После пятилетнего возраста на первый план в качестве причины данного заболевания выходит β -гемолитический стрептококк группы А, который обуславливает развитие осложнений [48, 124, 182]. Клиническая картина характеризуется фебрильной температурой, болью в горле, симптомами интоксикации, появлением налетов на миндалинах, а также увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов [48].

Еще одной часто выявляемой патологией лимфоидных структур глотки у детей является хронический тонзиллит, встречающийся у 54 – 79% детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов [31, 65, 66]. По данным некоторых авторов, формированию хронического тонзиллита не всегда предшествуют частые ангины: заболевание может развиваться незаметно для больного [124]. Исследователи других стран большую роль в возникновении и частом рецидивировании хронического тонзиллита отводят гипертрофии глоточной и небных миндалин [194]. Причиной формирования данного заболевания считается длительная персистенция патогенной и условно-патогенной микрофлоры в миндалинах на фоне ослабленного иммунного ответа [37, 79, 124]. По течению различают компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы [66]. Клиническая картина этих форм имеет существенные различия. Дети с компенсированным и субкомпенсированным хроническим тонзиллитом могут предъявлять жалобы на неприятные ощущения в горле и неприятный запах изо рта, при декомпенсации процесса детей может беспокоить общая слабость,

повышенная утомляемость, субфебрильная температура, артралгии и боли в области сердца [170]. Наряду с вышесказанным необходимо отметить, что хронический тонзиллит является фактором развития системного аутоиммунного процесса в организме [170].

Учитывая разнообразие проявлений заболеваний лимфоидных структур глотки и доказанное влияние на развитие патологии нижних дыхательных путей, целесообразным является своевременная диагностика данной ЛОР-патологии у детей с ДСТ.

В литературе встречаются работы, посвящённые особенностям течения хронического тонзиллита на фоне ДСТ [50]. В ходе исследований авторами было определено, что соединительнотканная недостаточность предрасполагает к воспалительным изменениям в небных миндалинах и формированию хронического очага инфекции [66]. М.В. Еремин в своей работе «Хронический тонзиллит и дисплазия соединительной ткани» отмечает, что хронический тонзиллит у пациентов с ДСТ характеризуется более частыми обострениями и осложненным течением, а также необходимостью более раннего хирургического вмешательства. Вместе с тем им было установлено, что несостоятельность соединительной ткани у больных данной группы приводит к морфологическим изменениям небных миндалин, что выражается в увеличении площади соединительнотканых полей, периваскулярного склероза, протяженности эрозий эпителия крипт с уменьшением числа лимфоидных фолликулов и лакун [50].

Таким образом, ДСТ, являясь фоном для прогрессирования заболеваний бронхолёгочной системы, может приводить к хронизации процесса, уменьшению эффективности терапии и формированию осложнений.

В заключении следует отметить, что проблема заболеваний нижних дыхательных путей, протекающих на фоне ДСТ, остаётся дискуссионной и требует более тщательного изучения.

1.4. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учитывая высокую частоту встречаемости соединительнотканых нарушений, обуславливающих тяжелое течение заболеваний нижних дыхательных путей, способствующих развитию осложнений и ранней инвалидизации больных с бронхолегочной патологией, актуальным является разработка реабилитационных мероприятий у пациентов данной группы.

Основными принципами реабилитации пациентов с ДСТ, по мнению некоторых авторов, являются [1, 21, 59, 61, 151]:

- Немедикаментозная терапия (адекватный режим, подбор комплекса лечебной физкультуры, массаж, физиолечение, психотерапия, санаторно-курортное лечение, ортопедическая коррекция).
- Диетотерапия (использование продуктов питания, обогащенных белком, витаминами и микроэлементами).
- Медикаментозная симптоматическая терапия (купирование болевого синдрома, улучшение венозного кровотока, назначение адаптогенов, седативных препаратов и др.).
- Патогенетическая терапия (стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизация минерального и витаминного обменов).

Для пациентов с ДСТ рекомендуют общий режим с адекватным чередованием труда и отдыха [61]. При составлении комплекса лечебной физкультуры и выборе методики массажа следует учитывать особенности проявления соединительнотканых нарушений у больных. В качестве физиотерапевтических мероприятий у лиц данной группы применимы индукто-, магнито-, лазеротерапия, электрофорез с рапой с целью улучшения свойств хрящевой ткани [59].

Реабилитационную медикаментозную терапию выполняют 1-2 раза в год, с учетом степени тяжести проявлений ДСТ, продолжительность курса – 4 месяца [61]. Учитывая, что в основе патогенеза ДСТ лежит ускорение процессов распада и нарушение синтеза коллагена, у пациентов с ДСТ целесообразно применение препаратов, стимулирующих коллагенообразование [21, 59].

В последние годы появилось много работ, освещающих значение дефицита магния в патогенезе ДСТ [10, 143, 149, 150, 161, 233]. Ионы магния занимают четвертое место по распространённости (после натрия, калия и кальция) среди катионов, присутствующих в организме человека [16, 38, 40, 156, 233]. Этому элементу отводится большая роль в регуляции физиологических процессов организма человека [214, 219, 221]. Магний является регулятором клеточного роста, участвует в синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК), выступает в качестве кофактора 300 ферментов, регулирует нормальное функционирование миокардиоцитов [40, 96]. Являясь важным компонентом иммунной системы, этот элемент препятствует преждевременной инволюции тимуса, осуществляет регуляцию фагоцитарной активности макрофагов, взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [156].

До 53% магния содержится в костной ткани, дентине и эмали зубов [156]. Имеются данные, что магний способствует минерализации скелета и непосредственно влияет на функциональное состояние костных клеток, обмен витамина Д, а также на рост кристаллов гидроксиапатита [57, 149].

В генезе ДСТ данный микроэлемент играет большую роль. Дефицит магния приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул соединительной ткани (включая протеогликаны, гликозаминогликаны, коллагены и эластин), и, следовательно, тормозит процессы восстановления, что ухудшает её механические характеристики [149, 150]. Некоторыми исследователями отмечена взаимосвязь между дефицитом магния и синдромом бронхиальной обструкции [74]. Рядом авторов отмечена высокая эффективность препаратов магния при реабилитации детей, имеющих клинические признаки ДСТ [20, 39, 46, 50, 61, 71, 147]. Так, было выявлено, что применение магния оротата

дигидрата у детей с ДСТ сердца способствовало уменьшению признаков пролапса клапанов, частоты желудочковых аритмий, снижению выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции [26, 36]. Положительные результаты применения препаратов магния были получены и при лечении пациентов с первичным пролапсом митрального клапана [10, 127]. После магниальной терапии у больных данной группы была отмечена нормализация уровня артериального давления, пульса, уменьшение степени пролабирования створок клапана, снижение частоты аритмических эпизодов [126]. У детей с ДСТ терапия препаратами магния способствовала нормализации психоэмоционального статуса, уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, частоты желудочковых аритмий [71].

Более эффективному всасыванию магния способствует его синергист пиридоксин. В ходе экспериментальных исследований некоторыми авторами было доказано, что дефицит пиридоксина ухудшает механические свойства соединительной ткани [242]. В связи с этим применение комбинированных препаратов магния и пиридоксина дает положительные результаты у больных с проявлениями ДСТ, что подтверждено клиницистами [161, 242].

В литературе описаны примеры применения препаратов магния у лиц с заболеваниями органов дыхания, протекающими на фоне ДСТ [50, 73]. В частности, у пациентов с бронхиальной астмой на фоне приема препаратов магния отмечалось сокращение частоты приступов, уменьшение «вегетативных» жалоб, повышение эмоциональной устойчивости [73]. Магниальная терапия у пациентов с хроническим тонзиллитом, протекающим на фоне ДСТ, в предоперационном периоде способствовала ускорению реабилитации после оперативного вмешательства [50].

Обобщая вышесказанное можно заключить, что проведение реабилитационных мероприятий у больных с заболеваниями нижних дыхательных путей, направленных на уменьшение проявлений ДСТ может способствовать регрессии симптомов болезни.

1.5. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Исследователями выявлено, что расстройство вегетативной нервной системы (ВНС) встречается у большинства детей с ДСТ [46, 59, 130, 158]. Причем, по данным ряда авторов, вегетативный тонус у пациентов данной группы чаще характеризуется преобладанием симпатической нервной системы, ваготония наблюдается в малом проценте случаев [54, 71, 105, 112, 142]. Основными проявлениями расстройства ВНС с преобладанием симпатикотонии у детей с диспластическими проявлениями являются головные боли, кардиалгии, лабильность артериального давления и дыхательная дисфункция [59, 173, 174, 220]. Имеются работы, в ходе которых было установлено преобладание тонуса парасимпатической нервной системы у пациентов с ДСТ [96]. В анамнезе у таких больных отмечались эпизоды пресинкопальных, синкопальных и астенических состояний, головных болей «напряжения». Противоречивость данных скорее всего связана с применением исследователями для выявления расстройств ВНС разных методов диагностики.

Формирование расстройства ВНС связывают с наличием наследственно обусловленной лабильности вегетативного отдела нервной системы, а также с воздействием чрезмерных психоэмоциональных нагрузок и снижением физической активности [24]. У больных с проявлениями ДСТ большое значение в развитии расстройства ВНС имеют биохимические нарушения обмена соединительной ткани, изменяющие работу гипофиза, гипоталамуса и симпатoadреналовой системы [46]. Исследователями установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью диспластических изменений и выраженностью вегетативных нарушений [105].

С изменениями регуляции отделов ВНС при ДСТ исследователи связывают также нарушения ритма и проводимости [102, 171]. Так, в ходе исследований установлено, что повышение симпатического отдела ВНС у пациентов с пролапсом

митрального клапана клинически проявляется наличием аритмий, в случае преобладания активности парасимпатической нервной системы аритмический синдром отсутствует [205]. У больных с малыми аномалиями развития сердца симпатическая направленность регуляции сердечной деятельности сопровождается синдромами перевозбуждения и ранней реполяризации желудочков [171].

Расстройство ВНС является причиной снижения адаптационных возможностей организма к физическим и психоэмоциональным нагрузкам [158]. Некоторыми исследователями доказана роль дисбаланса ВНС в прогрессировании миопии, ассоциированной с ДСТ [56].

Диагностика расстройств ВНС должна проводиться на основании комплексного обследования пациента с определением исходного вегетативного тонуса (ИВТ), вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения. Е.В. Неудахин (2008) считает возможным использовать для оценки ИВТ таблицы А.М. Вейна, индекс Кердо или коэффициент Хильденбрандта. Кардиоинтервалографию автор предлагает применять как для определения ИВТ, так и для характеристики вегетативной реактивности. Вариант вегетативного обеспечения, по мнению Е.В. Неудахина, можно выявить с помощью клиноортостатической пробы.

Таким образом, выявление расстройства ВНС у детей с ДСТ должно стать неотъемлемой частью обследования пациентов данной группы с целью своевременной коррекции, повышения адаптации больных к воздействиям окружающей среды, а также улучшения качества жизни.

1.6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В современном мире огромное значение придается достижению высокого уровня качества жизни человека. В последние годы в нашей стране данный аспект также является одним из главных в области политики здравоохранения. Понятие качества жизни включает 12 параметров, отражающих социально –

экономические условия и культурно – нравственные аспекты жизни человека [109, 134]. Неотъемлемой составляющей качества жизни является состояние здоровья, без которого социальное функционирование становится невозможным [7, 134]. Определение качества жизни перекликается с понятием «здоровья», являющегося, по данным ВОЗ, состоянием полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствием болезней или инвалидности [109].

Наряду с существующими способами определения состояния здоровья человека путем современных клиничко-инструментальных и лабораторных методик, клиницистами также используются различные методы оценки качества жизни [14, 25, 63, 77, 87, 101, 121, 169, 177, 239, 244]. Сейчас всё большее внимание уделяется не отдельным заболеваниям, как нозологическим единицам, а состоянию самого больного, как отдельного индивида.

Оценка качества жизни может быть полезным инструментом в более глубоком постижении состояния здоровья на разных уровнях: как показателя состояния здоровья населения в целом, так и на уровне взаимодействия пациента и врача [25, 238]. Применение опросников по качеству жизни позволяет врачу понять значимость влияния существующей болезни на личность больного, оценить эффективность и скорректировать лечение, а пациенту – осмыслить серьезность заболевания и повысить приверженность к лечению.

В настоящее время исследователями разработан ряд опросников для оценки качества жизни [162, 238]. На данный момент в мире создано около 50 организаций, разрабатывающих новые методы оценки качества жизни. В 1995 году во Франции был образован единый институт – MAPI RESEARCH Institute, организующий работу всех исследований в данной области. В России для реализации основных положений концепции исследования качества жизни в здравоохранении России в 1999 году был создан Межнациональный центр исследования качества жизни.

Разработанные опросники подразделяются на общие, оценивающие состояние здоровья в целом; частные, определяющие отдельные аспекты качества жизни и специализированные, направленные на исследование качества жизни пациентов с определенными заболеваниями. Среди наиболее известных переведенных на русский язык общих опросников в педиатрии широко применяется опросник Child Health Questionnaire (CHQ), существующий в трех модификациях – PF50, PF28, CF87, который заполняется родителями детей в возрасте 5 – 15 лет, либо самостоятельно детьми в возрасте 10 – 15 лет. Опросник содержит шкалы, отражающие общее состояние, физическую форму, ограничения школьных занятий и социальной деятельности, поведение, умственные способности, самооценку, взаимоотношения в семье и состоит из 50, 28 или 87 вопросов в зависимости от модификации [217]. Данный опросник охватывает четырехнедельный период наблюдения. Также популярен среди клиницистов опросник Netherlands Organization for Applied Scientific Research Academic Medical Center Child Quality of Life Questionnaire (TACQOL) для детей в возрасте 8 – 15 лет и родителей детей в возрасте 6 – 15 лет, отражающий физическое и психосоциальное состояние, а также познавательные и эмоциональные функции за последние недели [240]. Опросник Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core (PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales) выгодно отличается от вышеперечисленных опросников более широкой возрастной категорией опрашиваемых (от 2 до 18 лет), возможностью интервьюирования родителей детей в возрасте от 2 до 18 лет. Данный опросник содержит 23 вопроса, распределенных по шкалам физического, эмоционального, социального функционирования и жизни в школе или детском саду [238]. Помимо общих существуют специализированные опросники: для детей больных бронхиальной астмой – Childhood Asthma Questionnaire (CAQ), Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ); риноконъюнктивитом – Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life (PRQLQ); ювенильным ревматоидным артритом – Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Juvenile Arthritis Functional

Assessment Report (JAFAR), Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI), Childhood Arthritis Health Profile (CAHP); сахарным диабетом – PedsQL™ Diabetes Module [191, 228, 241].

Не смотря на широкую распространенность ДСТ, количество работ, посвященных оценке качества жизни больных с данной патологией крайне мало [77, 121, 169, 211], в связи с этим, исследования в данном направлении весьма актуальны.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Объектом исследования были 237 детей (145 мальчиков и 92 девочки), находящихся на стационарном лечении с заболеваниями нижних дыхательных путей в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно, проживающие в г. Воронеже и Воронежской области. Исследование одобрено Этическим комитетом. Работа была выполнена на кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор А.В. Почивалов) ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко). Исследование проводилось в 2011 – 2013 годах на базе отделения детей старшего возраста (зав. отделением – О.А. Черницына), отделения детей грудного возраста (зав. отделением – Н.В. Самодурова) БУЗ ВО ВГДКБ №1 (гл. врач – Н.П. Чевардова) и пульмонологического отделения (зав. отделением – Г.Н. Брежнев) детской клинической больницы ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (гл. врач – Е.В. Токмачев). В стационарные отделения клиник поступали дети с острым бронхитом, внебольничной пневмонией и бронхиальной астмой с целью уточнения диагноза, обследования и лечения. В рамках исследования проводилось комплексное обследование больных, с использованием клиничко-anamnestических (включая сбор анамнеза, клинический осмотр, выявление внешних фенотипических признаков ДСТ, оценку ИВТ), лабораторных (общеклинический анализ крови; биохимический анализ крови; посев отделяемого из носоглотки и ротоглотки; определение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа, иммуноглобулинов E, A, M, G в сыворотке крови, а также Ig G, общего и секреторного Ig A в слюне), лучевых (по показаниям – рентгенологическое исследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа), функциональных (электрокардиография (ЭКГ), компьютерная флоуметрия, бронхофонография) методов. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, сердца,

фиброзофагогастроуденоскопия (врач – Г.Л. Ефимченко), а также осмотр узкими специалистами (невролога, офтальмолога, оториноларинголога, медицинского генетика, ортопеда). В ходе работы проводился анализ первичной медицинской документации – истории развития ребенка (ф. 112/у), индивидуальной карты ребенка (ф. 026/у), медицинской карты стационарного больного (ф. 003/у).

Выявление признаков ДСТ проводилось в соответствии с критериями Т.И. Кадуриной (2009): наличие 6-8 и более клинико-инструментальных признаков соединительнотканых нарушений, заинтересованность не менее 2-3 органов и систем, наличие биохимических маркеров нарушения обмена соединительной ткани. С этой целью использовались таблицы балльной оценки 50 фенотипических (приложение 1) и 51 клинико-инструментального признака (приложение 2) ДСТ, разработанные Т.И. Кадуриной (2009). При этом степень ДСТ расценивалась как «лёгкая» (1-я) при сумме баллов, не превышающей 20; «умеренная» (2-я) – при 21 – 40 баллах; «выраженная» (3-я) – от 41 и более баллов.

У пациентов обеих групп была проведена оценка физического развития с использованием индекса Кетле II (индекс массы тела – ИМТ) и последующей интерпретацией с помощью центильных таблиц, разработанных ВОЗ с месячной градацией от 0 до 240,5 месяцев (2007).

Тип конституции определяли на основании значений индекса Пинье (M.Ch.J. Pignet) (ИП): $ИП = \text{Рост стоя (см)} - [\text{масса тела (кг)} + \text{окружность грудной клетки в фазе выдоха (см)}]$. Значение ИП более 30 указывало на то, что человек астеник. Нормостенический тип конституции определялся при ИП от 30 до 10. При ИП менее 10 регистрировался гиперстенический тип конституции.

Наличие долихостеномелии у пациентов подтверждалось при значении расчётного индекса (соотношение верхнего сегмента тела к нижнему) равном 0,89 и менее (И.А. Викторова, 2004). Нижний сегмент измеряли от лонного сочленения до пяток, значение верхнего сегмента вычислялось путем вычитания нижнего сегмента из роста ребенка.

С целью определения сужения лицевого скелета нами был использован лицевой индекс (ЛИ): $ЛИ = (\text{высота лица} / \text{скуловая ширина}) \times 100\%$. Узкий лицевой скелет диагностировали при значении ЛИ 88,0% и более.

Тонкая кожа диагностировалась по наличию видимой сосудистой сети на спине, груди, конечностях. Кожа расценивалась как гиперэластичная, если при формировании складки кожи над тылом кисти или над латеральным концом ключицы её ширина была 3 см. и более (Г.А. Суханова, 1993).

Наличие геморрагических проявлений ДСТ выявлялось с помощью пробы «щипка» П.В. Кожевникова и «жгута» Кончаловского – Румпеля – Лееде.

Выявление соединительнотканых изменений со стороны зубов осуществлялось при осмотре пациентов и на основании заключений врача-стоматолога.

Диагностика ГМС производилась по 9-балльной системе Р. Veighton (1998), (приложение 3): сумма баллов от 3 до 5 свидетельствовала о наличии у пациента умеренной, от 6 до 9 баллов – о выраженной ГМС.

Выявление арахнодактилии проводили с помощью теста «запястья» (частичный перекрест дистальных фаланг I и V пальцев кисти при обхвате запястья противоположной руки) и теста «большого пальца» (смещение дистальной фаланги большого пальца за ульнарный край ладони).

Диагностика сколиоза, плоскостопия, деформаций грудной клетки производилась при осмотре и на основании заключения врача-ортопеда.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась с помощью компьютерной флоуметрия на компьютерном спироанализаторе для комплексного исследования вентиляционной функции лёгких «Этон – 01» (ООО «Этон», Россия). Исследование функции внешнего дыхания детям младше 6 лет проводилось с использованием инновационного метода – бронхофонографии с помощью бронхофонографического диагностического автоматизированного комплекса «Паттерн – 01» (ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский университет «МЭИ», Россия).

Основные показатели гемограммы определялись с помощью гематологического анализатора «Mythic» (Cormay, Польша).

Определение уровня общего Ig E и биохимических показателей в сыворотке крови производилось на биохимическом автоматическом анализаторе «Accent 200» (Cormay, Польша). Нормативные значения общего иммуноглобулина E сыворотки крови у детей различных возрастных групп составили: для детей до 1 года – до 15 МЕ/мл; от 1 года до 5 лет – до 60 МЕ/мл; от 6 до 9 лет – до 90 МЕ/мл; от 10 до 15 лет – до 200 МЕ/мл; от 16 и старше – до 100 МЕ/мл.

В ходе работы была разработана индивидуальная карта для каждого обследуемого пациента, в которой отражались личные данные больного (фамилия, имя, отчество, дата рождения), диагноз, жалобы, анамнез заболевания, особенности перинатального периода, данные наследственного и аллергологического анамнеза, наличие стигм дизэмбриогенеза, ИМТ, ИП, ИЛ, индекс долихостеномелии, наличие арахнодактилии и ГМС, физикальные проявления заболевания и их продолжительность, проводимая терапия, данные общего и биохимического анализа крови, показатели спирометрии, бронхофонографии и ЭКГ, рентгенологические изменения, уровень общего Ig E, а также иммуноглобулинов A, G и секреторного Ig A в слюне, показатели иммуноглобулинов A, M, G и C-концевого телопептида сыворотки крови.

2.2. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Определение уровня иммуноглобулинов A и G, а также секреторного Ig A в слюне проводилось на базе отдела общей иммунологии иммунологической лаборатории БУЗ ВО ВОКБ №1 (зав. лабораторией Г.В. Добросоцких) методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1970). Методика основана на реакции образования нерастворимого комплекса определяемого иммуноглобулина со специфическими антителами к нему в тонком слое агара. Данный преципитат имеет форму видимого кольца, диаметр которого пропорционален логарифму концентрации выделяемого иммуноглобулина. Нормативные значения Ig G в

слюне составляли от 76 до 101 мг/л, общего Ig A – от 200 до 1000 мг/л, секреторного Ig A – от 170 до 2920 мг/л.

Определение иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови производилось методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе «Furuno SA 90». Нормативные значения Ig A в сыворотке крови составили – от 0,7 до 4,0 г/л, Ig М – от 0,4 до 2,3 г/л, Ig G – от 7,0 до 16,0 г/л.

2.3. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

С целью выявления нарушения метаболизма коллагена I типа проводилось определение С-концевого телопептида, образующегося при деградации коллагена I типа в сыворотке крови. Для этого производился забор венозной крови с последующим центрифугированием и отбором сыворотки объемом 0,5 мл. Для получения достоверных результатов процедуру забора проводили натощак. Собранный материал немедленно замораживался при температуре менее -18°C. Определение показателя проводилось с помощью тест-системы Serum CrossLaps ELISA («Immunodiagnostic Systems Ltd.», Великобритания) на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» (ЗАО «Пикон», Россия). Данное исследование проводилось на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Директор – к.м.н., Д.Ю. Бугримов).

2.4. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ИСХОДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА

У всех больных выполнялась оценка ИВТ на основании клиничко-анамнестических данных и показателей ЭКГ (приложение 4), согласно рекомендациям НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР (Белоконь Н.А. с соавт., 1986). С данной целью производился подсчет количества набранных баллов

по симпатикотоническим, ваготоническим признакам и определению ИВТ по сумме баллов согласно критериям (приложение 4, 5).

Запись ЭКГ осуществлялась с помощью многоканального электрокардиографа «Shiller» (Швейцария) в I, II, III стандартных, aVL, aVF, aVR усиленных и 6 грудных отведениях. Скорость движения ленты составляла 25 и 50 мм/сек. Регистрация ЭКГ проводилась после 5-минутного отдыха в горизонтальном положении пациента. При оценке данных ЭКГ особое внимание уделялось продолжительности интервалов PQ, QT, амплитуде, продолжительности и форме зубцов P и T, изменениям комплекса QRS, а также сегмента ST.

2.5 МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

С целью оценки качества жизни использовался общий опросник Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL™ 4.0 на русском языке для родителей детей в возрасте от 2 до 4 лет, для родителей и детей в возрасте от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет и от 13 до 18 лет. Предварительно было заключено соглашение с MAPI RESEARCH TRUST (Франция) на право использования и копирования русскоязычной версии данного опросника и получены официальные версии и инструкции по обработке данных опросника. Опросник содержит 23 вопроса, разделенных на 4 блока, отражающих физическую активность, эмоциональное состояние, социальное функционирование (общение и жизнь в школе или детском саду). Данный опросник охватывает четырехнедельный период наблюдения. Вопросы для детей и родителей имеют одинаковое смысловое содержание. Анкеты для детей содержат вопросы с адаптированной для определенного возраста формулировкой. Каждому ответу пациента или его родителей соответствовало определенное числовое значение от 0 до 4, которое при оценке пересчитывалось на 0, 25, 50, 75 или 100 баллов. Если количество ответов не превышало 50%, оценка качества жизни не проводилась в связи с недостоверностью результатов. Оценка результатов опроса рассчитывалась по 100-балльной шкале. Наивысшие баллы свидетельствовали о лучшем качестве жизни. Для оценки психосоциального функционирования

подсчитывалась сумма баллов шкал эмоционального состояния, общения и жизни в школе или детском саду. Отдельно проводилось определение физического функционирования, а также оценивалось общее качество жизни путем суммирования баллов по всем блокам.

2.6. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA – version 10» (StatSoft Inc.), BIOSTAT 2009 Professional, а также надстройки «анализ данных» Microsoft Excel 2010.

Подчинение анализируемых показателей закону нормального (Гаусса) распределения определялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае если $p > 0,05$, то нулевая гипотеза о нормальности распределения не отклонялась; если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о том, что выборка не подчиняется нормальному закону [78].

При нормальном распределении признака полученные результаты были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Качественные показатели выражались в виде относительных и абсолютных чисел. Показатели, не подчиняющиеся закону нормального распределения, были представлены в виде Me (медиана) и нижнего (lq) и верхнего (uq) квартиля: Me (lq ; uq).

Взаимосвязь показателей, соответствующих нормальному распределению определялась с помощью коэффициента парной корреляции Пирсона; для данных, не подчиняющихся закону Гаусса, был применен непараметрический коэффициент Спирмена.

Сравнение показателей в группах при нормальном распределении проводилось с помощью критерия Стьюдента. Так как не все данные подчинялись закону Гаусса и имели разные дисперсии распределений, для оценки степени различий между исследуемыми группами применялись критерии Манна – Уитни (для независимых групп) и Вилкоксона (для зависимых групп).

Критическим уровнем статистической значимости считали значение 0,05. Так, при $p > 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий между исследуемыми группами не отклонялась, при $p < 0,05$ – нулевая гипотеза об отсутствии различий между исследуемыми группами отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании статистической разницы [51].

ГЛАВА III

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.1. ВОЗРАСТНО – ПОЛОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

В ходе проведенного исследования нами было отобрано 237 пациентов (145 мальчиков и 92 девочки) в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно, находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении детской клинической больницы ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (главный врач – Е.В. Токмачев), отделении детей грудного возраста и отделении детей старшего возраста БУЗ ВО ВГДКБ №1 (главный врач – Н.П. Чевардова). Средний возраст больных составил 8,0 (3,8; 13,0) лет.

Пациенты были разделены на 2 группы.

В I (основную) группу вошло 152 ребёнка с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне ДСТ, при этом у 150 пациентов было установлено наличие недифференцированной ДСТ, у 2 больных на основании медико-генетического консультирования был диагностирован синдром Элерса – Данло. Диагностика ДСТ производилось в соответствии с критериями Т.И. Кадуриной (2009).

Вторую (сравнения) группу составили 85 детей с заболеваниями нижних дыхательных путей без ДСТ.

Среди детей с ДСТ было выделено 97 (63,82%) мальчиков и 55 (36,18%) девочек. Медиана возраста в данной группе составила 8,0 (4,0; 13,0) лет. В группу сравнения вошло 37 (43,5%) девочек и 48 (56,5%) мальчиков. Медиана возраста пациентов без ДСТ составила 6,0 (3,5; 11,0) лет.

3.2. КЛИНИКО – АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

3.2.1. ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНАМНЕЗА У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В ходе полного клинико-анамнестического обследования пациентов обеих групп большое внимание уделялось изучению наследственной отягощенности по соматическим заболеваниям. Сбор семейного анамнеза выполнялся по материнской и отцовской линиям в трех поколениях. В результате было выявлено, что у пациентов с ДСТ чаще, чем у детей группы сравнения, имелась сегрегация заболеваний опорно-двигательной системы по обеим линиям наследования ($p=0,0001$) и патологии желудочно-кишечного тракта по линии отца ($p=0,0313$) (таблица 1).

Таблица 1

Наследственная отягощенность по соматической патологии в исследуемых группах

Патология	I группа (n=152)		II группа (n=85)	
	Линия матери (%)	Линия отца (%)	Линия матери (%)	Линия отца (%)
Заболевания опорно-двигательной системы	23,7**	20,4**	3,5	2,4
Заболевания пищеварительной системы	17,1	19,7*	11,8	8,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13,8	11,8	7,1	5,9
Заболевания мочевыделительной системы	3,9	1,3	4,7	1,2
Заболевания глаз	2,6	3,3	4,7	4,7
Заболевания дыхательной системы	2	0,7	2,3	0
Заболевания эндокринной системы	0	0,7	5,9	3,5
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,05$;				
** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,01$				

Причиной данного обстоятельства может являться присутствие ДСТ у родственников пациентов и подтверждает наследственный характер соединительнотканых нарушений.

Учитывая наследственный характер ДСТ, у больных основной группы имелись и особенности акушерского анамнеза (таблица 2).

Таблица 2

Особенности акушерского анамнеза в исследуемых группах

Течение беременности / родов	I группа (n=152)		II группа (n=85)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Аntenатальный анамнез					
Физиологическое течение	71	46,7	49	57,6	0,139
Угроза прерывания	44	28,9*	12	14,1	0,0156
Гестоз II половины	30	19,7	15	17,6	0,8253
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	28	18,4	9	10,6	0,595
Гестоз I половины	20	13,2	15	17,6	0,4573
Анемия	17	11,2	5	5,9	0,2646
Нефропатия	8	5,3	4	4,7	0,9035
Патология плаценты	7	4,6	2	2,4	0,606
Заболеваемость ОРИ	4	2,6	4	4,7	0,6362
Обвитие пуповиной	2	1,3	2	2,4	0,9452
Инtranатальный анамнез					
Физиологические роды	118	77,6	78	91,8	0,099
Кесарево сечение	34	22,4**	7	8,2	0,0099
Слабость родовой деятельности	17	11,2	6	7,1	0,4236
Преждевременные роды	13	8,6	3	3,5	0,2269
Анестезия	11	7,2	3	3,5	0,3822
Стремительные роды	8	5,3	1	1,2	0,2208
Акушерские пособия	6	3,9	1	1,2	0,4189
Затяжные роды	2	1,3	2	2,4	0,9452
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$;					
** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,01$					

Так, было выявлено, что у матерей пациентов основной группы беременность в 2 раза чаще, чем у матерей детей II группы протекала на фоне угрозы прерывания, что согласуется с данными других авторов [106, 153]. Высокая частота встречаемости угрозы прерывания у женщин с ДСТ объясняется исследователями низким содержанием гликопротеина ламинина и магниевых каналов в гладкой мускулатуре, что уменьшает продукцию коллагена фибробластами и приводит к дезорганизации соединительной ткани миометрия [41, 55, 90].

Достоверно чаще (в 2,7 раза) в I группе пациентов родоразрешение происходило путем кесарева сечения ($p=0,0099$). При этом частота оперативного родоразрешения в обеих группах коррелировала с частотой встречаемости гестоза II половины беременности ($r=0,21$; $p=0,0015$), хотя данное осложнение не являлось преобладающим в группе больных с ДСТ. По данным некоторых литературных источников, родоразрешение путем кесарева сечения является предиктором развития аллергических заболеваний, в особенности бронхиальной астмы [181].

Вместе с тем диагноз «перинатальное поражение центральной нервной системы» на первом году жизни в 1,8 раза чаще выставлялся у больных I группы (57 детей – 37,5%), чем у пациентов группы сравнения (18 пациентов – 21,2%) ($p=0,0145$).

Таким образом, наследственный характер соединительнотканых нарушений при ДСТ у детей основной группы подтверждается семейной отягощенностью по патологии опорно-двигательной и пищеварительной систем, а также высокой частотой возникновения угрозы прерывания беременности, как следствия дезорганизации соединительной ткани миометрия, у матерей пациентов.

3.2.2. СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

В связи с тем, что нарушение соединительнотканых структур при ДСТ имеет полиорганный характер, в проведенной работе нами была изучена структура сопутствующих соматических заболеваний у пациентов обеих групп.

В результате было установлено, что наиболее часто ДСТ сопутствовала патология сердечно-сосудистой – у 31,4% детей ($p=0,0005$), пищеварительной – у 41,4% пациентов ($p<0,000001$) и опорно-двигательной – у 49,3% детей ($p<0,000001$) систем (рисунок 1).

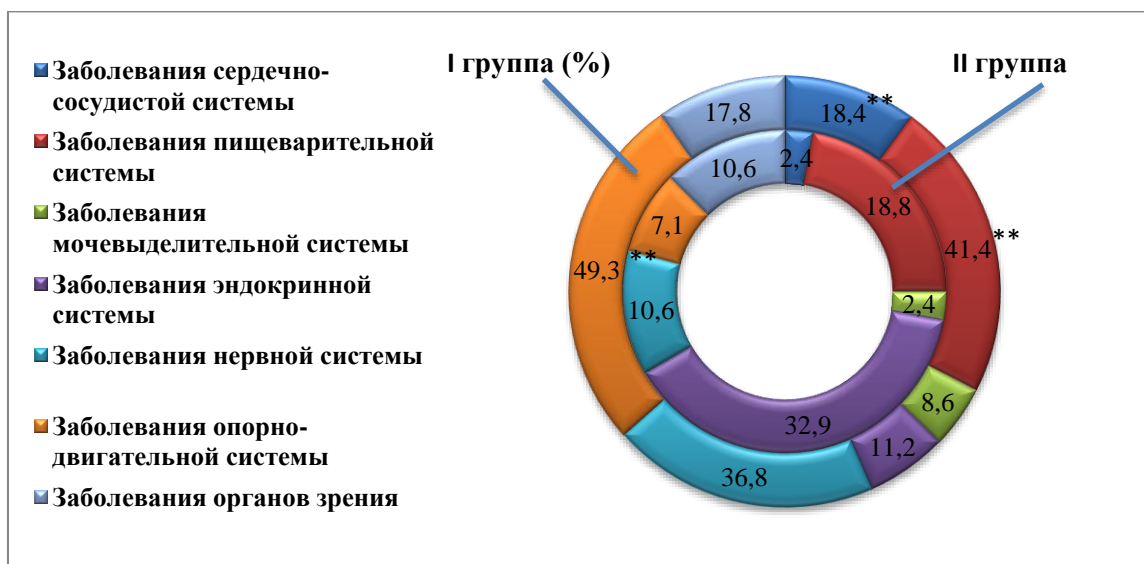


Рисунок 1. Структура сопутствующей патологии у детей исследуемых групп (* – различия статистически значимы при $p<0,05$; ** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,01$)

Первое место в структуре сопутствующей патологии у детей I группы занимали заболевания опорно-двигательной системы (таблица 3) (сколиоз – у 23,0%; плоскостопие – у 11,8%; плоско-вальгусная деформация стоп – у 19,7%), что согласуется с результатами работ других исследователей [49, 74]. По данным некоторых литературных источников высокая частота встречаемости нарушений со стороны опорно-двигательной системы связана со снижением минеральной плотности костной ткани при ДСТ [57].

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей I группы достоверно чаще (в 3,2 раза), чем у пациентов группы сравнения диагностировались нарушения ритма и проводимости сердца ($p=0,0011$).

Частота встречаемости сопутствующей патологии у детей I и II групп

Патология	I группа (n=152)		II группа (n=85)	
	Абс.	%	Абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Нарушения ритма и проводимости сердца	41	26,8**	7	8,3
Варикозное расширение вен нижних конечностей	6	3,9	1	1,2
Врожденные пороки сердца	1	0,7	1	1,2
Заболевания пищеварительной системы				
Рефлюксная болезнь	29	19,1**	3	3,5
Хронический гастродуоденит	28	18,4*	5	5,9
Дискинезия желчевыводящих путей	28	18,4*	6	7,1
Эзофагит	13	8,6	2	2,4
Хронический гастрит	10	6,6	5	5,9
Синдром Жильбера	3	2,0	1	1,2
Желчнокаменная болезнь	2	1,3	0	0
Язвенная болезнь желудка и ДПК	1	0,7	0	0
Синдром раздраженного толстого кишечника	0	0	1	1,2
Заболевания мочевыделительной системы				
Мочекаменная болезнь	6	3,9	2	2,4
Нефроптоз	3	2,0	0	0
Аномалии развития почек	2	1,3	0	0
Пиелоэктазия	2	1,3	0	0
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1	0,7	0	0
Хронический пиелонефрит	1	0,7	0	0
Заболевания опорно-двигательной системы				
Сколиоз	35	23,0**	3	3,5
Плоско-вальгусная деформация стоп	30	19,7**	3	3,5
Плоскостопие	18	11,8**	0	0

Продолжение таблицы 3...

Ювенильный остеохондроз ШОП	7	4,6	0	0
Нестабильность ШОП	4	2,6	0	0
Заболевания нервной системы				
Синдром вегетативной дисрегуляции	52	34,2**	7	8,2
Невротические расстройства	6	3,9	0	0
Ночной энурез	2	1,3	0	0
Астенический синдром	2	1,3	2	2,4
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	0	0	2	2,4
Заболевания эндокринной системы				
Ожирение	15	9,9	28	32,9
Заболевания щитовидной железы	2	1,3	1	1,2
Заболевания глаз				
Миопия	16	10,5	5	5,9
Астигматизм	7	4,6	3	3,5
Гиперметропия	3	2,0	1	1,2
Амблиопия	3	2,0	0	0
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$;				
** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,01$				

Среди заболеваний нервной системы у пациентов основной группы наиболее часто диагностировался синдром вегетативной дисрегуляции – у 52 детей (34,2%) ($p < 0,000001$). Наблюдалась слабая прямая корреляция между данной патологией и заболеваниями пищеварительной системы ($r=0,27$; $p=0,0009$) у детей I группы, что, по мнению некоторых авторов, вероятно связано с изменением кислотообразования и протеолитической активности желудочного сока под влиянием преобладающего отдела вегетативной нервной системы [32]. У детей с ДСТ частота встречаемости патологии желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит – у 18,4% ($p=0,0132$); рефлюксная болезнь – у 19,1% ($p=0,0016$); дискинезия желчевыводящих путей – у 18,4% ($p=0,0278$)) была выше, чем у пациентов без ДСТ.

В ходе анализа анамнестических сведений большое внимание уделялось ранее перенесенным заболеваниям. Так было установлено, что у детей I группы (10,5%) в 8,8 раз чаще, чем у больных, без ДСТ (1,2%) имелись указания на ранее перенесенную внебольничную пневмонию ($p=0,0158$). Также в ходе сбора анамнеза было отмечено, что у пациентов основной группы чаще (в 1,6 раза), но без статистически значимой разницы наблюдалась заболеваемость ветряной оспой (у 27,0% детей – в I группе; у 16,5% пациентов – во II группе) и острым тонзиллитом (в 2 раза) (у 18,4% детей – в I группе; у 9,4% пациентов – во II группе) ($p>0,05$).

В исследуемых группах были выявлены дети, относящиеся к категории часто болеющих. Критерием включения ребенка в данную категорию послужила частота острых инфекционных заболеваний в год, в соответствии с классификацией В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова (1986). В ходе анализа было отмечено, что к часто болеющим детям относились 78 пациентов (51,3%) с ДСТ, что почти в 2 раза больше, чем в группе сравнения (19 детей – 22,4%) ($p<0,000001$).

В результате полного клинического обследования пациентов исследуемых групп было выявлено, что у детей с ДСТ достоверно чаще диагностировались такие заболевания ЛОР-органов, как аллергический ринит – в 2 раза ($p=0,04$) и хронический тонзиллит – в 3 раза ($p=0,0179$) (таблица 4). Аллергический ринит наблюдался в основном у детей с бронхиальной астмой (у 45,3% детей I группы и у 22,5% детей II группы). Более того, у детей I группы наблюдалась более высокая заболеваемость субкомпенсированной формой хронического тонзиллита, чем у пациентов II группы ($p=0,0376$). В обеих группах у детей, относящихся к категории часто болеющих детей, достоверно чаще выявлялся хронический тонзиллит ($r=0,37$; $p<0,000001$).

Таблица 4

Сопутствующая патология ЛОР-органов в исследуемых группах

Патология ЛОР-органов	I группа (n=152)		II группа (n=85)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Аллергический ринит	36	23,7*	10	11,8	0,04
Поллиноз	10	6,6	3	3,5	0,4893

Продолжение таблицы 4...

Гипертрофия глоточной миндалины	23	15,1	10	11,8	0,6014
I степени	10	6,6	5	5,9	0,9467
II степени	9	5,9	4	4,7	0,923
III степени	4	2,6	1	1,2	0,7823
Аденоидит	12	8,0	6	7,1	0,9819
Гипертрофия небных миндалин	23	15,1	12	14,1	0,9839
I степени	7	4,6	8	9,4	0,2482
II степени	14	9,2	4	4,7	0,3174
III степени	2	1,3	0	0	0,7477
Хронический тонзиллит	27	17,8*	5	5,9	0,0179
Компенсированный	10	6,6	2	2,4	0,2652
Субкомпенсированный	10	6,6*	0	0	0,0376
Декомпенсированный	7	4,6	3	3,5	0,9535
Острый верхнечелюстной синусит	11	7,2	6	7,1	0,8325
Острый отит	9	5,9	2	2,4	0,3522
Искривление носовой перегородки	9	5,9	3	3,5	0,6195
Хронический фарингит	7	4,6	1	1,2	0,3045
Хронический верхнечелюстной синусит	2	1,3	0	0	0,7477
Кисты околоносовых пазух	2	1,3	1	1,2	0,6074
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$;					

Таким образом, у пациентов основной группы ДСТ сопровождалась более высокой заболеваемостью патологией сердечно-сосудистой, пищеварительной и опорно-двигательной систем, а также наличием сопутствующей ЛОР-патологии (аллергического ринита и хронического тонзиллита).

3.2.3. ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Диагностика ДСТ включала выявление не менее 6 – 8 клинико-инструментальных признаков соединительнотканых изменений. При этом большое внимание уделялось внешним фенотипическим признакам ДСТ. У детей I группы наиболее часто наблюдались такие фены ДСТ, как тонкая и гиперэластичная кожа, узкий лицевой скелет, арахнодактилия, долихостеномелия, астенический тип конституции, нарушение осанки и ГМС ($p < 0,01$) (таблица 5).

Помимо выше перечисленного, у пациентов основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, наблюдались келоидные рубцы (в 7,2 раза), голубоватые склеры (в 3,8 раза), кожные геморрагические проявления (в 4,1 раза), диастаз прямых мышц живота (в 3,4 раза), готическое нёбо (в 3,6 раза), аномалии прорезывания зубов (в 3,9 раза), сужение челюсти (в 6 раз), боли в области позвоночника (в 6 раз) и воронкообразная деформация грудной клетки (в 5,3 раза) ($p < 0,05$).

Помимо внешних фенов ДСТ при осмотре пациентов обеих групп выявлялись такие стигмы дизэмбриогенеза как гипертелоризм глаз (у 4,6% – в I группе; у 2,4% – во II группе), гипотелоризм глаз (у 2,6% – в основной группе; у 3,5% – в группе сравнения), сандалевидная щель между I и II пальцами стоп (у 11,8% детей с ДСТ; у 3,5% пациентов без ДСТ), эпикант (у 3,9% – в I группе; у 1,2% – во II группе), клинодактилия V пальца рук (у 7,9% – в основной группе; у 4,7% – в группе сравнения), жесткие волосы (у 1,3% детей с ДСТ; у 1,2% больных без ДСТ). У пациентов I группы наблюдалась прямая корреляция между наличием нефроптоза и диастазом прямых мышц живота ($r = 0,24$; $p = 0,0028$), а также клинодактилией ($r = 0,49$; $p < 0,000001$).

Фенотипические признаки ДСТ в исследуемых группах.

Внешние фены ДСТ	I группа (n=152)		II группа (n=85)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Долихостеномелия	114	75,0**	3	3,5	<0,000001
ГМС	108	71,1**	7	8,2	<0,000001
Умеренная ГМС	79	52,0**	7	8,2	<0,000001
Выраженная ГМС	29	19,1**	0	0	<0,000001
Астенический тип конституции	74	48,7**	8	9,4	<0,000001
Узкий лицевой скелет	61	40,1**	0	0	<0,000001
Нарушение осанки	52	34,2**	14	16,5	0,0033
Тонкая кожа	36	23,7**	3	3,5	<0,000001
Гиперэластичность кожи	28	18,4**	2	2,3	0,00032
Арахнодактилия	27	17,8**	2	2,4	0,0005
Готическое нёбо	19	12,5*	3	3,5	0,0224
Диастаз прямых мышц живота	18	11,8*	3	3,5	0,0308
Геморрагические кожные проявления	15	9,9*	2	2,4	0,0315
Голубоватые склеры	14	9,2*	2	2,4	0,0437
Носовые кровотечения	13	8,6	3	3,5	0,1405
Мягкие, сворачивающиеся в трубочку ушные раковины	13	8,6	3	3,5	0,1405
Нарушение прикуса	11	7,2	3	3,5	0,2474
Кариес зубов	11	7,2	3	3,5	0,2474
Келоидные рубцы	11	7,2*	0	0	0,0109
Сужение челюсти	11	7,2*	1	1,2	0,0414
Боли в области позвоночника	11	7,2*	1	1,2	0,0414
Хруст в суставах	9	5,9	3	3,5	0,4227
Воронкообразная деформация грудной клетки	8	5,3*	0	0	0,0315
Атрофические стрии в нижнегрудном или поясничном отделе позвоночника	7	4,6	1	1,2	0,1623
Изменения со стороны волос	7	4,6	1	1,2	0,1623

Продолжение таблицы 5...

Артралгии	7	4,6	1	1,2	0,1623
Симптом «папиросной бумаги»	6	3,9	0	0	0,0639
Грыжи	6	3,9	0	0	0,064
Некариозное поражение эмали	6	3,9	0	0	0,064
Аномалии прорезывания зубов	6	3,9*	0	0	0,011
Гиперпигментация кожи над остистыми отростками	4	2,6	1	1,2	0,4568
Изменения со стороны ногтей	4	2,6	1	1,2	0,4568
Килевидная деформация грудной клетки	4	2,6	0	0	0,1326
Хруст челюсти	2	1,3	0	0	0,2902
Патологический кифоз	2	1,3	0	0	0,2902
Варикоцеле	2	1,3	0	0	0,2902
Патологический лордоз	1	0,7	1	1,2	0,6771
*- различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$;					
**- различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,01$					

У пациентов обеих групп была проведена оценка физического развития с использованием индекса Кетле II и последующей интерпретацией с помощью центильных таблиц. В результате оценки было отмечено, что у детей I группы в 2,8 раза чаще отмечался недостаток массы тела ($p=0,0001$) (рисунок 2).

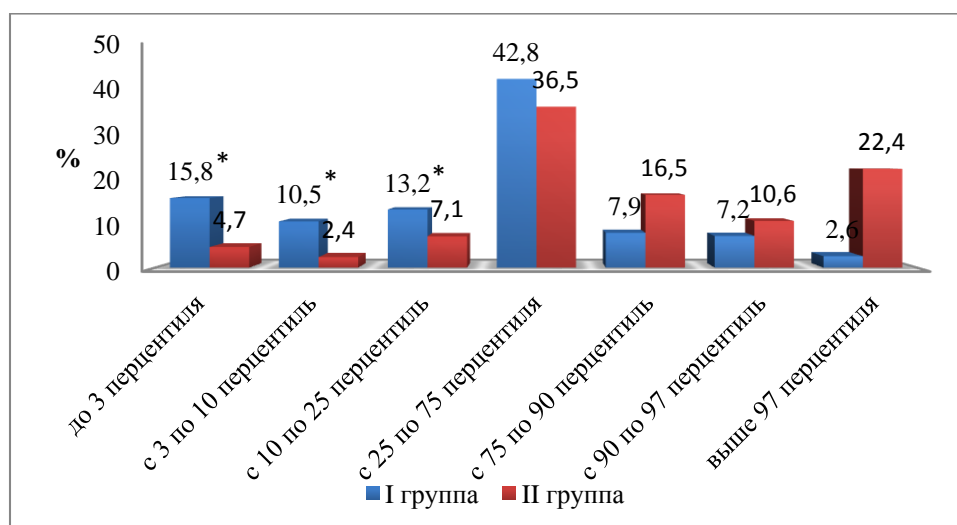


Рисунок 2. Значение индекса Кетле II в исследуемых группах

(* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$)

С целью диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы всем больным проводилась ЭКГ. Выявление клапанной патологии сердца производилось на основании данных УЗИ, заключения врача-кардиолога. Малые аномалии развития сердца были зарегистрированы только у детей I группы (аномалии хордального аппарата – у 8,6%; пролапс митрального клапана – у 5,9%) ($p=0,0002$).

Анализ ЭКГ показал, что у пациентов с ДСТ в 1,6 раза чаще регистрировались нарушения ритма, проводимости и процессов реполяризации, чем у детей группы сравнения ($p=0,0011$) (таблица 6). При этом ЭКГ-изменения были полиморфны.

Таблица 6

Изменения ЭКГ в исследуемых группах

ЭКГ-изменения	I группа (n=152)		II группа (n=85)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальная ЭКГ	73	48,0**	57	67,1
Синусовая аритмия	34	22,4	16	18,8
Синдром ранней реполяризации желудочков	10	6,6	3	3,5
Синусовая брадикардия	9	5,9	5	5,9
Синусовая тахикардия	8	5,3	2	2,4
Предсердный ритм	6	3,9	1	1,2
Синдром укороченного интервала PQ	6	3,9	0	0
Миграция водителя ритма	6	3,9	0	0
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	6	3,9	2	2,4
Желудочковая экстрасистолия	4	2,6	0	0
Предсердная экстрасистолия	2	1,3	0	0
Атриовентрикулярная блокада I степени	1	0,7	1	1,2
** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,01$				

Установлено, что замедление атриовентрикулярной проводимости наблюдалось в основном у больных, имеющих аномалии хордального аппарата

желудочков ($r=0,27$; $p=0,0009$); наблюдалась умеренная прямая корреляция между синусовой тахикардией и незаращением овального окна ($r=0,39$; $p=0,000001$).

Из выше перечисленного можно сделать вывод, что развитию нарушений ритма и проводимости способствуют анатомические дефекты строения сердца. Полученные данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [24].

Лабораторное подтверждение наличия ДСТ производилось путем определения С-концевого телопептида в сыворотке крови. Учитывая данные исследований К.Н. Крохиной (2011), за верхнее нормативное значение данного показателя было принято 2,0 нг/мл. У всех пациентов с ДСТ наблюдалось превышение указанной нормы (рисунок 3). У детей I группы данный показатель был достоверно выше ($2,896 \pm 0,61$ нг/мл), чем у детей группы сравнения ($1,489 \pm 0,37$ нг/мл) ($p < 0,000001$).

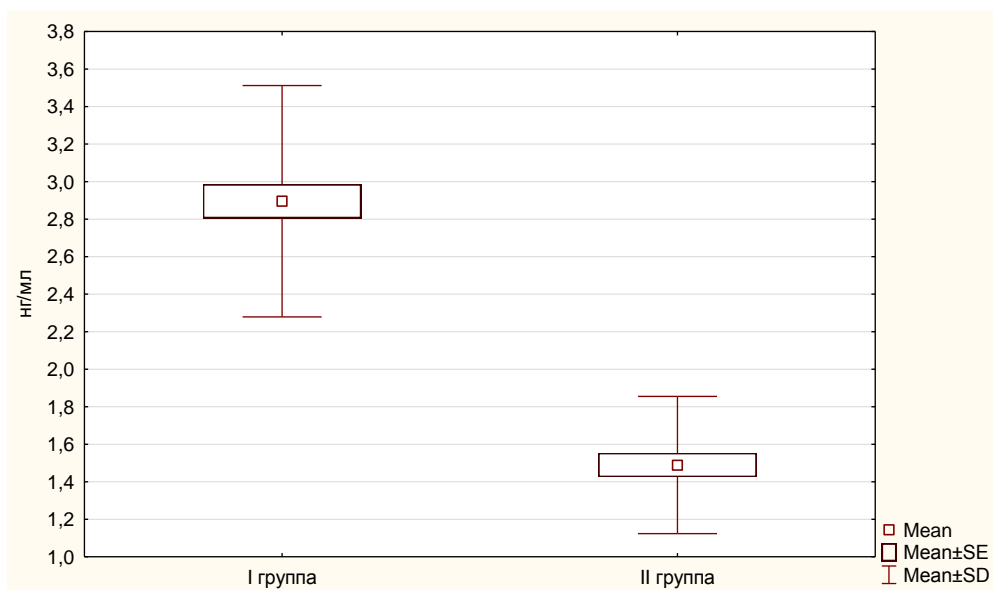


Рисунок 3. Уровень С-концевого телопептида в сыворотке крови у детей I и II групп

При этом имелась умеренная прямая корреляция между значениями уровня С-концевого телопептида в сыворотке крови и степенью ДСТ ($r=0,46$; $p=0,00114$) (рисунок 4).

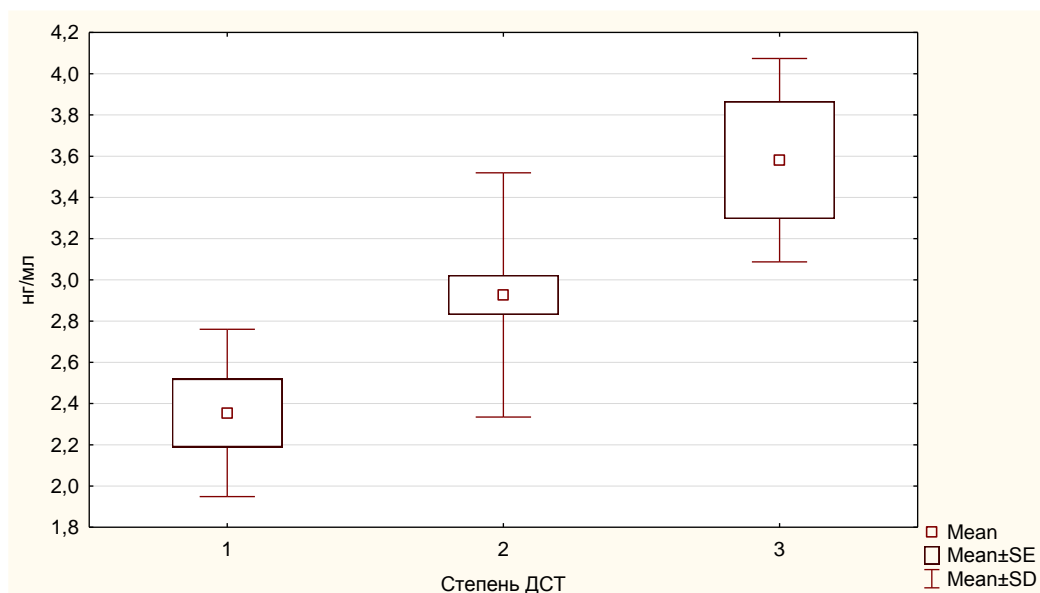


Рисунок 4. Уровень С-концевого телопептида в сыворотке крови в зависимости от степени ДСТ

Отмечалась прямая корреляция между уровнем С-концевого телопептида и выраженной ГМС ($r=0,41$; $p=0,0038$) и долихостеномелией ($r=0,29$; $p=0,0412$).

3.3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.3.1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В ходе исследования нами было выделено 115 пациентов с бронхиальной астмой. Диагностика заболевания проводилась на основании клинических рекомендаций для педиатров «Аллергология и иммунология» (2010), рекомендаций Всемирной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma) (2010). Следует отметить, что в 30 случаях диагноз «бронхиальная астма» был верифицирован в ходе клинического обследования у детей, поступивших на стационарное лечение с направляющим диагнозом «внебольничная пневмония» и «обструктивный бронхит».

Медиана возраста пациентов с бронхиальной астмой составила 9,7 (5,0; 14,0) лет. У 75 детей (65,2%) было установлено наличие ДСТ.

Лёгкая степень тяжести бронхиальной астмы отмечалась у 39 больных (52,0%) основной группы и у 22 детей (55,0%) без ДСТ. В I группе у 32 пациентов (42,7%) наблюдалось среднетяжелое течение заболевания. В группе сравнения 16 детей (40,0%) находились на лечении по поводу бронхиальной астмы средней степени тяжести. Тяжелое персистирующее течение заболевания наблюдалось у 4 пациентов (5,3%) I группы и у 2 детей (5,0%) из группы сравнения. Статистической разницы по тяжести заболевания в сравниваемых группах отмечено не было ($p>0,05$). Также нами было установлено, что лёгкая степень ДСТ наблюдалась у 14 детей (18,7%), умеренная – у 59 пациентов (78,7%), выраженная ДСТ – у 2 больных (2,7%) основной группы.

С целью выявления особенностей течения бронхиальной астмы у детей с ДСТ нами был проведен анализ жалоб пациентов, анамнеза заболевания, физикальных изменений и клинико-лабораторных показателей у больных исследуемых групп.

Большую роль в развитии бронхиальной астмы играет наследственность [164]. Данное высказывание подтверждается и проведенным нами исследованием. Из таблицы видно, что у детей обеих групп с бронхиальной астмой присутствовала семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям, причем у пациентов с ДСТ чаще, чем у детей II группы отмечался отягощенный наследственный анамнез по аллергическому риниту ($p=0,0139$) со стороны матери (таблица 7).

Таблица 7

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у детей с бронхиальной астмой в исследуемых группах

Аллергическая патология	Линия матери (%)		p	Линия отца (%)		p
	I группа (n=75)	II группа (n=40)		I группа (n=75)	II группа (n=40)	
Бронхиальная астма	29,3	15,0	0,0895	14,7	15,0	0,9621
Атопический дерматит	20,0	7,5	0,0801	6,7	0,0	0,0965

Продолжение таблицы 7...

Аллергический ринит	18,7*	2,5	0,0139	18,7	7,5	0,1099
Пищевая аллергия	4,0	5,0	0,8043	5,3	5,0	0,9396
Медикаментозная аллергия	4,0	2,5	0,6790	1,3	2,5	0,6519
Инсектная аллергия	0,0	2,5	0,1719	0,0	2,5	0,1719
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$						

Как было отмечено выше, у пациентов с ДСТ оперативное родоразрешение регистрировалось в 2,7 раза чаще, чем у детей группы сравнения ($p=0,0099$). По данным некоторых литературных источников, родоразрешение путем кесарева сечения является предиктором развития аллергических заболеваний, в особенности бронхиальной астмы [176, 181].

В ходе сбора анамнеза заболевания нами был отмечен ряд особенностей. Так, для детей основной группы был характерен более ранний дебют бронхиальной астмы. Медиана возраста дебюта заболевания в I группе составила 4 (3,0; 5,0) года, в группе сравнения – 5,5 (4,0; 8,0) лет ($p=0,0009$). В роли триггеров у пациентов с ДСТ чаще, чем у детей II группы выступали эмоциональные факторы (в 4,8 раза) – у 24,0% детей I группы и у 5,0% пациентов II группы ($p=0,0102$) (рисунок 5).

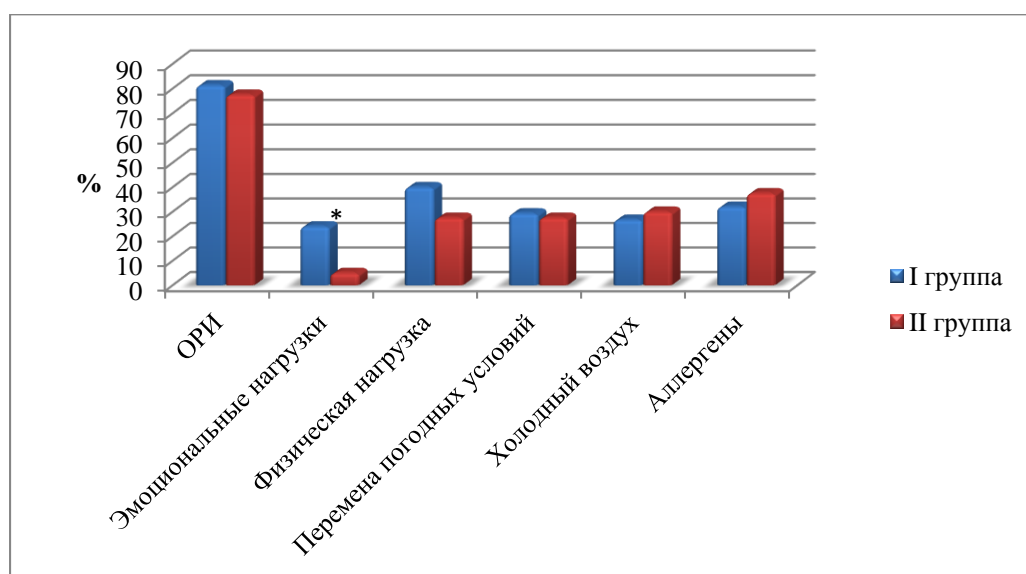


Рисунок 5. Триггеры обострения бронхиальной астмы у пациентов исследуемых групп (* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$)

Воздействие аллергенов, физическая нагрузка, перемена погодных условий, холодный воздух и ОРИ одинаково часто являлись факторами, провоцирующими обострение бронхиальной астмы у детей исследуемых групп. Кроме того, в обеих группах у детей старшего возраста чаще наблюдалось повышение сенсibilизации к бытовым ($r=0,32$; $p=0,0006$) и пыльцевым ($r=0,37$; $p=0,00006$) аллергенам.

Анализ сопутствующей аллергической патологии у пациентов исследуемых групп (таблица 8) показал, что у пациентов с ДСТ бронхиальная астма в 2 раза чаще была сопряжена с аллергическим ринитом (у 34 детей – 45,3%), чем у больных группы сравнения (9 детей – 22,5%) ($p=0,0157$).

Таблица 8

**Сопутствующая аллергическая патология у детей с бронхиальной астмой
в исследуемых группах**

Аллергическая патология	I группа (n=75)		II группа (n=40)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Аллергический ринит	34	45,3*	9	22,5	0,0157
Аллергический конъюнктивит	16	21,3	3	7,5	0,0579
Атопический дерматит	12	16,0	6	15,0	0,8894
Поллиноз	10	13,3	2	5,0	0,1667
Аллергическая крапивница	4	5,3	0	0,0	0,1395
Ангioneвротический отёк	3	4,0	1	2,5	0,6791
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,05$					

Неотъемлемой частью обследования детей являлось определение уровня Ig E. В связи с тем, что нормативные значения данного показателя отличны для детей разных возрастных групп, в работе учитывались не только абсолютные значения Ig E, но и степень превышения верхней границы нормы. В результате проведенного анализа было выявлено, что для пациентов с ДСТ характерны более высокие показатели Ig E, чем для больных группы сравнения ($p=0,0239$).

В I группе наблюдалось превышение нормативных значений данного показателя в среднем в 2,4 раза, в то время как во II группе – в 1,6 раза.

По частоте обострений бронхиальной астмы между сравниваемыми группами статистически значимой разницы установлено не было ($p>0,05$) (таблица 9).

Таблица 9

Частота обострений бронхиальной астмы у детей I и II групп

Частота обострений бронхиальной астмы в год	I группа (n=75)		II группа (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
1-2 раза в год	34	45,3	21	52,5
3-5 раз в год	33	44,0	16	40,0
6 и более раз в год	8	10,7	3	7,5

В исследуемых группах обострения бронхиальной астмы характеризовались наличием сухого приступообразного кашля, приступами удушья, затрудненным свистящим дыханием. Длительность кашля у детей с ДСТ существенно не отличалась (22,0 (18,0; 28,0) дня) от таковой в группе детей без ДСТ (21,0 (18,0; 25,0) день) ($p=0,4875$). Приступы удушья беспокоили 19 пациентов (25,3%) основной группы и 11 больных (27,5%) группы сравнения. У пациентов I группы продолжительность затрудненного свистящего дыхания до начала лечения составила (17,0 (11,0; 21,0) дней), у больных группы сравнения (12,0 (9,0; 18,0) дней) ($p=0,0876$). Следует отметить, что обострения бронхиальной астмы в 1,6 раза чаще характеризовалось ночными симптомами у больных I группы (44 ребёнка – 58,7%) ($p=0,0307$). Проявления заболевания в ночное время во II группе встречалось у 15 больных (37,5%).

Характерные для бронхиальной астмы физикальные изменения наблюдались в сравниваемых группах с равной продолжительностью. Продолжительность выявляемого при перкуссии коробочного звука у детей с ДСТ составила 17,5 (15,0; 23,0) дней, у пациентов группы сравнения – 18,0 (14,0; 20,0) дней ($p=0,5270$). Аускультативные изменения в виде сухих свистящих хрипов наблюдались в

течение 13,0 (10,0; 16,0) дней у больных основной группы и в течение 12,0 (9,5; 14,0) дней у детей II группы ($p=0,106$).

В обеих группах пациентам старше 6 лет проводилась компьютерная флоуметрия. Особое внимание обращалось на такие показатели, как форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), мгновенная объёмная скорость (МОС) 25-75 (таблица 10).

Таблица 10

**Показатели компьютерной флоуметрии при различной степени тяжести
бронхиальной астмы**

Показатель	Легкая		Среднетяжелая		Тяжелая	
	I группа (n=30)	II группа (n=15)	I группа (n=31)	II группа (n=16)	I группа (n=4)	II группа (n=2)
Снижение ФЖЕЛ, %	13,3	33,3	38,7	31,3	75,0	100,0
Снижение ОФВ 1, %	26,7	60,0	67,7	68,8	100,0	100,0
Снижение МОС 25, %	23,3	20,0	67,7*	25,0	100,0	100,0
Снижение МОС 50, %	20,0	26,7	54,8	62,5	75,0	100,0
Снижение МОС 75, %	3,3	6,7	35,5	56,3	75,0	100,0
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,05$						

У пациентов с ДСТ со среднетяжелым течением заболевания в 2,4 раза чаще, чем у больных II группы регистрировался проксимальный тип обструкции, чему соответствовало снижение МОС 25 ($p=0,0113$). Тяжелое течение бронхиальной астмы в обеих группах без статистической разницы сопровождалось тотальным типом обструкции. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [49, 73].

В исследуемых группах отмечалась умеренная обратная корреляция между степенью тяжести бронхиальной астмы и уровнем показателей ФЖЕЛ ($r=-0,28$; $p=0,0070$), ОФВ1 ($r=-0,52$; $p<0,000001$), МОС 25 ($r=-0,57$; $p<0,000001$), МОС 50 ($r=-0,51$; $p<0,000001$), МОС 75 ($r=-0,48$; $p=0,000001$).

Имеющиеся изменения показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ДСТ можно объяснить присутствующими у больных данной группы внелегочными факторами в виде деформаций грудной клетки, сколиоза и собственно поражением дыхательных путей вследствие снижения эластичности и тонуса бронхиальной стенки, а также дискинезии трахеобронхиального дерева [108].

Детям младше 6 лет была выполнена бронхофонография. При этом у большинства пациентов с ДСТ (у 8 детей – 80,0%) отмечалось увеличение акустической работы дыхания в частотном диапазоне от 5,0 до 12,6 кГц, что свидетельствует о нарушении проходимости нижних дыхательных путей ($p=0,0107$). Во II группе лишь у 1 пациента (16,7%) наблюдалось повышение акустической работы дыхания в диапазонах 5,0 – 12,6 кГц.

Назначение базисной фармакотерапии бронхиальной астмы проводилось индивидуально с целью достижения контроля над заболеванием по принципу ступенчатой терапии [4, 5, 15, 16]. Среди пациентов, получающих базисную терапию хорошо контролируемая бронхиальная астма наблюдалась у 47 пациентов (88,6%) I группы и у 29 детей (90,6%) без ДСТ. Анализ проводимой базисной терапии у детей исследуемых групп показал, что у пациентов с ДСТ наилучший ответ наблюдался при применении комбинированных препаратов, содержащих ингаляционный глюкокортикостероид и β_2 – агонист длительного действия (флутиказона пропионат+сальметерол; будесонид+формотерол) ($p=0,000002$). Так, контроль над заболеванием был достигнут у 42 детей (89,4%) с ДСТ и у 12 пациентов (41,4%) II группы, получавших в качестве базисной терапии комбинированные препараты.

В условиях стационара некоторые пациенты исследуемых групп с тяжелым обострением бронхиальной астмы нуждались во введении системных глюкокортикостероидов. Продолжительность применения данных лекарственных средств у детей с ДСТ была больше (7,0 (3,0; 10,0) дней), чем у больных группы сравнения (4,0 (3,0; 6,0) дней) ($p=0,0064$).

Таким образом, наличие таких особенностей течения бронхиальной астмы, как более раннее дебютирование болезни, снижение резистентности к эмоциональным нагрузкам, высокая частота ночных симптомов и более тяжелые обострения заболевания, требующее пролонгированного применения системных глюкокортикостероидов, доказывает негативное влияние ДСТ у пациентов с бронхиальной астмой.

3.3.2. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В ходе работы было выделено 63 ребёнка с диагнозом «острый бронхит». Из них ДСТ наблюдалась у 39 пациентов (61,9%). Явления обструкции присутствовали у 32 больных (82,1%) основной группы и у 16 детей (66,7%) группы сравнения ($p > 0,05$). Следует отметить, что у 12 детей с ДСТ и у 5 пациентов без ДСТ, поступивших с диагнозом «острый обструктивный бронхит», в ходе клинического обследования была верифицирована бронхиальная астма, что говорит о трудностях дифференциальной диагностики данных заболеваний.

В анамнезе заболевания было установлено, что длительность субфебрильной лихорадки в начале болезни у пациентов с ДСТ в среднем составила 5,0 (3,0; 7,0) дней, фебрильной – 2,0 (1,5; 2,0) дня, пиретической – 2,0 (2,0; 2,0) дня. Во II группе субфебрильная температура наблюдалась в среднем 3,0 (2,0; 3,0) дня, фебрильная – 2,0 (1,0; 2,0) дня, пиретическая – 3,0 (3,0; 3,0) дня. Статистически значимой разницы по длительности лихорадки в исследуемых группах отмечено не было ($p > 0,05$).

У большинства детей сравниваемых групп заболеванию предшествовали катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в виде ринита или фарингита. Так, у пациентов с ДСТ катаральные явления в начале заболевания наблюдались в 84,6% случаев, у больных группы сравнения – в 83,3% наблюдений ($p > 0,05$).

Продолжительность кашля у больных I группы была больше (27,0 (21,0; 41,0) дней), чем у пациентов из группы сравнения (17,0 (15,0; 19,5) дней) ($p=0,0004$).

В ходе наблюдения пациентов с острым бронхитом было установлено, что продолжительность физикальных изменений в виде жесткого дыхания, сухих и влажных среднепузырчатых хрипов у детей с ДСТ была достоверно больше, чем у больных группы сравнения (таблица 11).

Таблица 11

**Продолжительность физикальных изменений у детей с острым бронхитом
I и II групп**

Физикальные изменения	I группа, дни (n=39)	II группа, дни (n=24)	p
Жесткое дыхание	20,0 (15,0; 25,0)**	12,0 (10,0; 16,0)	0,0073
Сухие хрипы	15,0 (12,5; 17,0)**	10,0 (7,0; 12,0)	0,00004
Среднепузырчатые хрипы	12,0 (7,0; 14,0)*	8,0 (7,0; 9,5)	0,0485
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,05$; ** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,01$			

Фармакотерапия острого бронхита проводилась в обеих группах с использованием противовирусных, муколитических и бронхолитических препаратов. Анализ проводимой фармакотерапии острого бронхита показал, что в I группе отмечалась необходимость более длительного применения муколитических препаратов – 14,0 (12,0; 16,0) дней ($p=0,0046$). У детей группы сравнения продолжительность применения указанных лекарственных средств составила 9,5 (9,0; 12,0) дней.

Статистически значимой разницы по длительности применения бронхолитических препаратов у пациентов с острым обструктивным бронхитом в группах не наблюдалось ($p=0,1952$). Так, бронходилататоры у больных с ДСТ применялись в среднем в течение 13,0 (8,0; 15,0) дней, у детей группы сравнения – 9,0 (7,5; 12,0) дней.

Таким образом, наличие ДСТ у детей с острым бронхитом обуславливает ряд особенностей течения заболевания. Так, у пациентов данной группы острый бронхит зачастую характеризуется более длительным сохранением кашля и

физикальных изменений (жесткого дыхания, сухих и влажных среднепузырчатых хрипов), а также необходимостью продления муколитической терапии.

3.3.3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Обследовано 59 пациентов с внебольничной пневмонией. Из них ДСТ была выявлена у 38 детей (64,4%). В основной группе очаговая пневмония наблюдалась у 18 детей (47,4%); у остальных 20 пациентов (52,6%) была диагностирована сегментарная и полисегментарная пневмония ($p=0,0114$). У 17 больных (81,0%) группы сравнения была диагностирована очаговая пневмония; у 4 пациентов (19,0%) отмечались клинико-рентгенологические признаки сегментарной и полисегментарной пневмонии.

Тяжелое течение заболевания отмечалось у 2 больных (9,5%) II группы и у 8 детей (21,1%) с ДСТ без статистически значимой разницы ($p=0,2661$). Осложнения внебольничной пневмонии в виде ателектаза и плеврита отмечались только в основной группе у 8 детей (21,1%), имеющих сегментарное и полисегментарное поражение легочной ткани ($p=0,0236$).

При анализе симптомов заболевания было выявлено, что у пациентов I группы продолжительность субфебрильной лихорадки и жалоб на одышку была достоверно больше, чем в группе сравнения (таблица 12).

Таблица 12

Продолжительность симптомов внебольничной пневмонии у пациентов исследуемых групп

Симптом	I группа, дни (n=38)	II группа, дни (n=21)	p
Кашель	24,5 (20,0; 30,0)	21,0 (19,0; 25,0)	0,0746
Одышка	10,0 (7,0; 18,0)*	10,0 (5,0; 10,0)	0,0424
Субфебрильная лихорадка	5,0 (3,0; 7,0)*	2,5 (1,0; 4,0)	0,0462
Фебрильная лихорадка	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,7306
Пиретическая лихорадка	1,5 (1,0; 2,5)	3,0 (2,0; 3,0)	0,2062
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,05$			

Анализ физикальных изменений в сравниваемых группах показал, что для пациентов с ДСТ характерна большая продолжительность аускультативных симптомов в виде мелкопузырчатых хрипов, чем для больных II группы ($p=0,0008$) (таблица 13).

Таблица 13

**Продолжительность физикальных изменений у больных
внебольничной пневмонией I и II групп**

Физикальные изменения	I группа, дни (n=38)	II группа, дни (n=21)	p
Притупление перкуторного звука	15,0 (11,5; 19,5)	17,0 (13,0; 18,0)	0,9228
Ослабленное дыхание	17,0 (12,0; 20,0)	13,5 (10,5; 17,5)	0,1796
Мелкопузырчатые хрипы	14,0 (11,0; 15,0)**	10,0 (8,0; 12,0)	0,0008
Крепитация	8,5 (5,0; 12,0)	5,0 (3,0; 7,0)	0,1764
** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,01$			

При анализе гемограмм пациентов исследуемых групп существенных различий отмечено не было. Так лейкоцитоз в начале заболевания наблюдался у 14 детей (36,8%) I группы и у 7 пациентов (33,3%) из группы сравнения ($p>0,05$). Обращал на себя внимание тот факт, что лейкопения в гемограмме в острый период заболевания наблюдалась только у детей с ДСТ (5 пациентов – 13,2%) ($p>0,05$).

Анализ проводимой антибактериальной терапии не показал статистически значимых различий в длительности применения данных лекарственных средств ($p>0,05$).

Таким образом, течение внебольничной пневмонии у детей с ДСТ имеет ряд клинических особенностей: большую вероятность возникновения осложнений в виде ателектаза и плеврита, большой объём поражения лёгочной ткани, более пролонгированное сохранение симптомов одышки и субфебрильной лихорадки, а также физикальных изменений в виде мелкопузырчатых влажных хрипов.

3.3.4. ИСХОДНЫЙ ВЕГЕТАТИВНЫЙ ТОНУС У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В литературе последних лет имеются работы, в которых говорится о высокой частоте встречаемости расстройств ВНС у детей с ДСТ [24, 71, 112]. Некоторыми авторами доказано, что особую роль дисбаланс отделов ВНС играет в течении бронхиальной астмы, протекающей на фоне ДСТ [73, 74]. Учитывая сказанное, мы сочли актуальным исследование ИВТ у наблюдаемых больных.

В ходе работы нами было установлено, что у пациентов с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ, в 11 раз чаще регистрировался симпатикотонический тип ИВТ ($p=0,001$). Так, преобладание симпатического отдела ВНС наблюдалось у 19 больных (24,7%) I группы и у 1 ребёнка (2,2%) без ДСТ. У пациентов I группы с бронхиальной астмой в основном наблюдался смешанный тип ИВТ (у 48,0%) ($p=0,00011$), при этом у больных с данной направленностью функционирования вегетативной нервной системы в качестве триггера заболевания чаще выступали эмоциональные факторы ($r=0,19$; $p=0,0437$). Так, смешанный тип ИВТ в основной группе отмечался у 36 детей (48,0%) с бронхиальной астмой, в то время как данный тип функционирования ВНС наблюдался лишь у 5 пациентов II группы (12,5%) (таблица 14).

Таблица 14

**Тип исходного вегетативного тонуса у пациентов с бронхиальной астмой
в исследуемых группах**

Тип ИВТ	I группа (n=75)		II группа (n=40)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Эйтонический	19	25,3	21	52,5	0,0033
Смешанный	36	48,0**	5	12,5	0,00011
Симпатикотонический	14	18,7	3	7,5	0,11
Ваготонический	6	8,0	11	27,5	0,0047
** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,01$					

Следует отметить, что смешанному типу ИВТ у пациентов I группы достоверно чаще сопутствовали заболевания пищеварительной системы в виде хронического гастродуоденита ($r=0,17$; $p=0,0341$) и рефлюксной болезни ($r=0,16$; $p=0,043$).

В ходе работы нами были проанализированы вегетативные симптомы у пациентов исследуемых групп (таблица 15).

Таблица 15

Вегетативные симптомы у больных исследуемых групп

Симптом	I группа (n=152)		II группа (n=85)	
	Абс.	%	Абс.	%.
Цефалгия	43	28,3	15	17,6
Вестибулопатии	17	11,2	8	9,4
Кардиалгия	13	8,6	4	4,7
Головокружение	13	8,6	3	3,5
Боли в нижних конечностях	8	5,3	1	1,2
Синкопальные состояния	4	2,6	1	1,2

В структуре вегетативных жалоб у пациентов исследуемых групп преобладали цефалгии. Так, головные боли беспокоили 43 больных (28,3%) I группы и 15 детей (17,6%) из группы сравнения ($p>0,05$). Вторым состоянием по встречаемости в сравниваемых группах были вестибулопатии (у 11,2% – в I группе и у 9,4% – во II группе) ($p>0,05$). У детей с ДСТ одинаково часто (в 8,6% случаев) отмечались кардиалгии и головокружения. Наблюдалась слабая прямая корреляция между кардиалгиями и воронкообразной деформацией грудной клетки у больных I группы ($r=0,24$; $p=0,0025$). Обмороки достоверно чаще отмечались в анамнезе у пациентов с желудочковой экстрасистолией ($r=0,23$; $p=0,0044$).

Следовательно, изменение ИВТ у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне ДСТ, в виде симпатикотонической и смешанной направленности функционирования ВНС обуславливает высокую частоту

формирования сопутствующей патологии пищеварительной системы и снижение резистентности к эмоциональным нагрузкам у пациентов с бронхиальной астмой. Следует обратить внимание на взаимосвязь соединительнотканых изменений опорно-двигательной и сердечнососудистой систем с наличием вегетативных симптомов у больных данной категории.

3.3.5. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В литературных источниках последних лет имеются работы, доказывающие наличие иммунологических нарушений у пациентов с ДСТ [132, 173]. Авторы отмечают гиперпродукцию Ig E, снижение уровня секреторного Ig A в сыворотке крови и общего и секреторного Ig A в слюне у больных с ДСТ. Учитывая данный факт, данная работа включала оценку показателей общего и местного иммунитета, для чего проводилось исследование микрофлоры верхних дыхательных путей, определение уровня иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови и иммуноглобулинов А, G и секреторного Ig A в слюне в остром периоде болезни.

Всем пациентам, находящимся на стационарном лечении выполнялась процедура забора отделяемого из носо- и ротоглотки с последующим посевом на питательные среды. В результате данного анализа было выявлено, что у детей основной группы (у 50,2%) в 2,4 раза чаще наблюдалась обсемененность верхних дыхательных путей ($p < 0,000001$). Данный факт может свидетельствовать о снижении факторов местной иммунной защиты у больных с ДСТ. У пациентов основной группы наиболее часто высевался *Staphylococcus aureus* – у 31,6% ($p = 0,0002$), что в 3,4 раза чаще, чем у детей II группы; реже обнаруживались такие микроорганизмы, как грибы рода *Candida* (10,5%), *Enterobacter* (4,6%), *Streptococcus pyogenes* (2,0%), *Streptococcus haemolyticus* (7,9%) ($p > 0,05$). В группе сравнения преобладал высев *Staphylococcus aureus* (9,4%) и грибов рода *Candida* (8,2%).

Исследование иммунограмм показало, что у пациентов с ДСТ уровень общего Ig M сыворотки крови ($1,6\pm 0,6$ г/л) существенно не отличался от среднего значения данного показателя у больных группы сравнения ($1,3\pm 0,7$ г/л) ($p>0,05$). Статистически значимой разницы показателей Ig A и Ig G сыворотки между сравниваемыми группами отмечено не было. Так, среднее значение Ig A в основной группе составило $1,8\pm 0,7$ г/л, в группе сравнения – $1,7\pm 0,6$ г/л ($p>0,05$). Среднее значение Ig G в I группе составило $10,4\pm 1,6$ г/л, во II группе – $10,1\pm 2,8$ г/л ($p>0,05$). У пациентов I группы установлена умеренная обратная корреляция между уровнем Ig A и Ig E сыворотки крови ($r = -0,36$; $p = 0,0081$).

Для пациентов основной группы были характерны более низкие значения общего Ig A в слюне ($p = 0,0116$). Среднее значение данного показателя в I группе составило 141,0 (127,0; 160,0) мг/л; в группе сравнения – 240,0 (141,0; 562,0) мг/л (рисунок 6). Снижение общего Ig A слюны также чаще наблюдалось у пациентов с ДСТ (31 пациент – 20,4%), чем у детей II группы (4 ребёнка – 4,7%) ($p = 0,0009$). Кроме того, снижение данного показателя в основном отмечалось у пациентов, относящихся к категории часто болеющих ($r = 0,21$; $p = 0,038$).

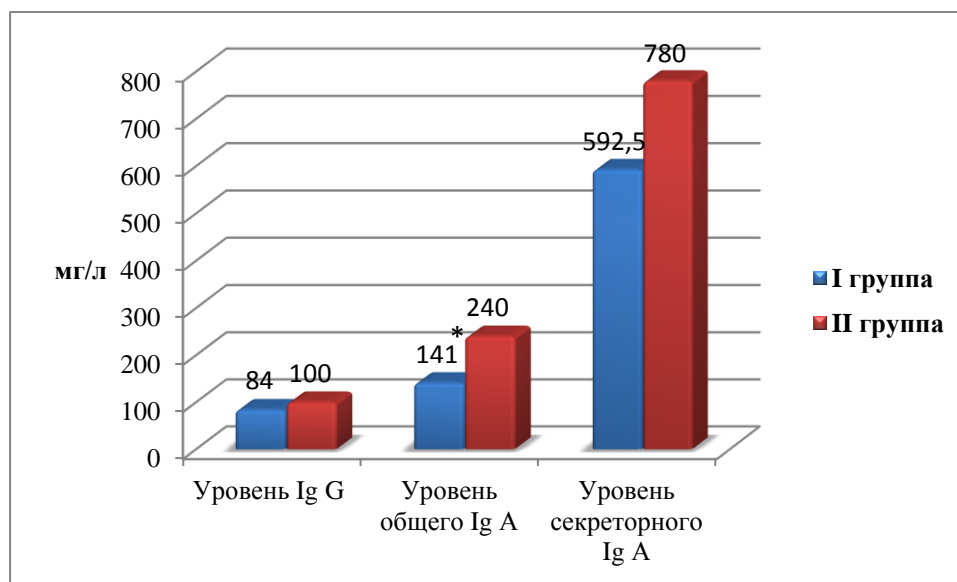


Рисунок 6. Средние значения концентрации иммуноглобулинов в слюне у пациентов исследуемых групп (*- различия статистически значимы с показателями II группы при $p<0,05$)

Медиана значений секреторного Ig A в основной группе составила 592,5 (310,5; 760,0) мг/л. У больных группы сравнения данный показатель в среднем имел значение 780,0 (293,0; 1000,0) мг/л ($p>0,05$). Кроме того, снижение уровня секреторного Ig A чаще наблюдалось у детей с кариозным поражением зубов ($r=0,48$; $p=0,00058$).

Уровень Ig G в слюне составил в среднем 84,0 (42,0; 162,5) мг/л у больных I группы и 100,0 (48,0; 540,0) мг/л у пациентов группы сравнения. Статистически значимой разницы между исследуемыми группами по данному показателю отмечено не было ($p>0,05$).

В обеих группах снижение общего Ig G слюны ниже нормы чаще отмечалось у пациентов с декомпенсированной формой хронического тонзиллита ($r=0,24$; $p=0,042$) и кариозным поражением зубов ($r=0,20$; $p=0,046$). В ходе работы было выявлено, что у детей I группы снижению Ig A сыворотки крови сопутствовало снижение Ig A ($r=0,22$; $p=0,036$) и Ig G ($r=0,49$; $p=0,029$) слюны.

Таким образом, у детей с бронхолёгочной патологией на фоне ДСТ отмечаются нарушения местной иммунной защиты верхних дыхательных путей в виде снижения уровня общего Ig A слюны, что проявляется наличием обсемененности верхних дыхательных путей и обуславливает высокую заболеваемость ОРИ.

ГЛАВА IV

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

4.1. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В последние годы большое внимание исследователей уделяется оценке качества жизни пациентов с различными нозологиями. К сожалению, число работ, посвященных исследованию качества жизни у больных с ДСТ крайне мало [77, 121, 169]. В связи с чем, мы сочли актуальным проведение анкетирования для оценки данного параметра у обследуемых детей.

Оценка качества жизни пациентов сравниваемых групп была проведена отдельно по каждой нозологии. В ходе анкетирования пациентов с бронхиальной астмой было установлено, что показатель психосоциального функционирования был достоверно ниже среди детей и родителей основной группы ($p < 0,05$) (рисунок 7).

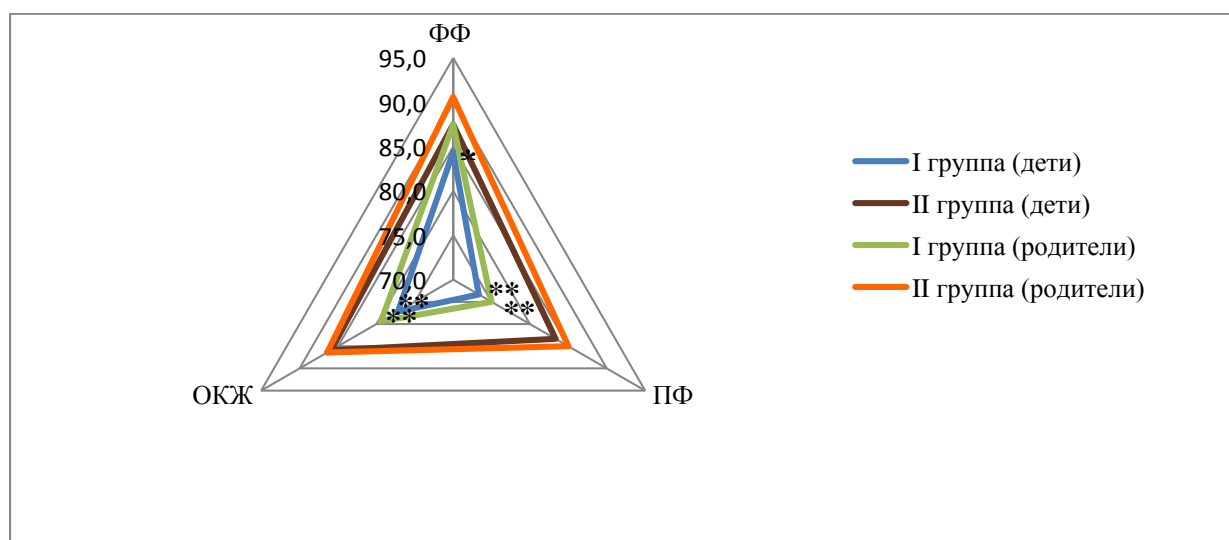


Рисунок 7. Оценка качества жизни пациентов с бронхиальной астмой в исследуемых группах (ФФ – физическое функционирование; ПФ – психосоциальное функционирование; ОКЖ – общий показатель качества жизни)

Так, среднее значение данного параметра среди пациентов I группы соответствовало 73,3 (65,0; 78,3) балла, в то время как в группе сравнения показатель психосоциального функционирования составил 83,3 (80,0; 88,3) балла ($p < 0,000001$). Родители пациентов I группы оценили психосоциальное функционирование своих детей в 75,0 (70,0; 81,7) балла. Данный показатель по оценке родителей группы сравнения составил 85,0 (81,7; 88,3) балла ($p < 0,000001$).

Показатель физического функционирования среди пациентов основной группы составил 84,4 (78,1; 87,5) балла, среди детей группы сравнения – 87,5 (81,3; 93,8) балла ($p = 0,0358$). Родители больных с ДСТ оценили их физическое функционирование в 87,5 (81,3; 90,6) балла, родители детей II группы – в 90,6 (84,4; 93,8) балла ($p = 0,0906$).

Общий показатель качества жизни был достоверно ниже в группе детей с ДСТ (77,2 (71,7; 80,4) балла), чем в группе сравнения (85,9 (82,7; 89,1) балла) ($p = 0,000002$). Родители пациентов основной группы также дали более низкую балльную оценку общего показателя (79,4 (73,9; 84,8) баллов), чем родители больных II группы (86,4 (83,3; 89,1) балл) ($p = 0,000001$).

Проведение анкетирования среди больных острым бронхитом показало, что у пациентов и родителей I группы происходит достоверное снижение показателей психосоциального и общего качества жизни по сравнению с данными анкет больных и их родителей группы сравнения (рисунок 8).

Уровень физического функционирования среди больных с ДСТ составил 84,4 (78,1; 87,5) балла, в то время как данный параметр во II группе детей был равен 87,5 (81,3; 96,9) балла ($p = 0,1081$). Показатель физического здоровья по оценке родителей составил в основной группе 84,4 (76,6; 90,6) балла, в группе сравнения – 87,5 (84,4; 96,9) балла ($p = 0,1011$).

Уровень психосоциального здоровья среди пациентов с острым бронхитом на фоне ДСТ (76,7 (73,3; 80,0) балла) был достоверно ниже, чем среди детей II группы (86,7 (80,0; 93,3) балла) ($p = 0,0006$). Данный показатель по оценке родителей также

был ниже в I группе (76,7 (70,0; 78,3) балла), чем в группе сравнения (85,0 (75,0; 88,3) балла) ($p=0,0006$).

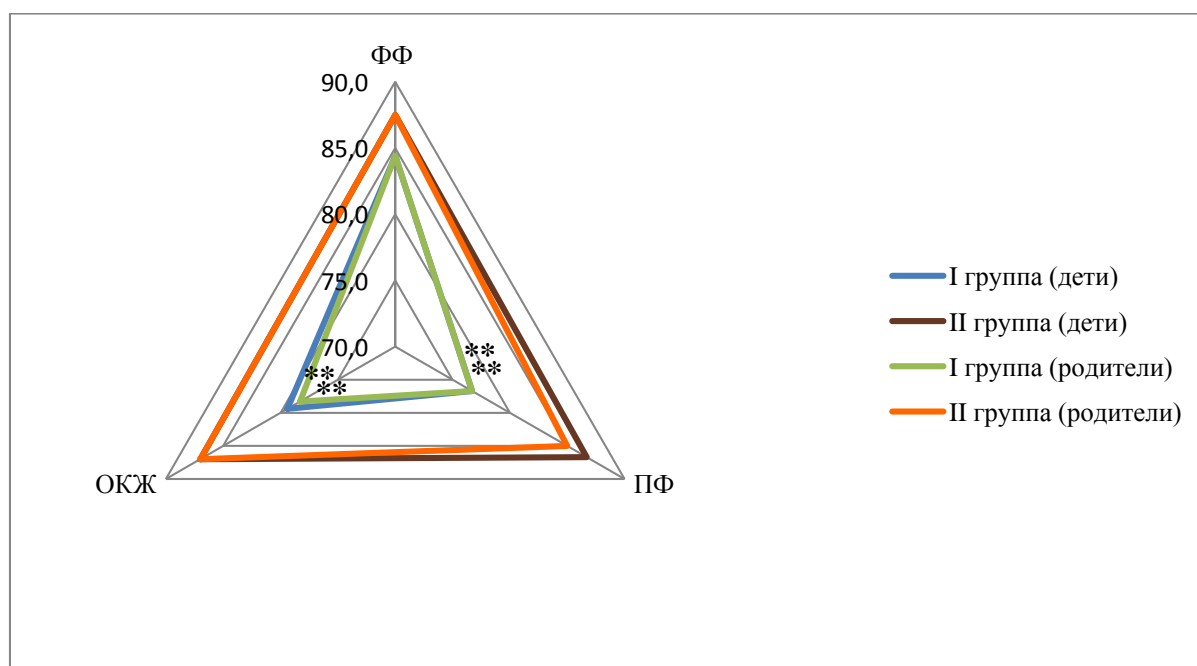


Рисунок 8. Оценка качества жизни пациентов с острым бронхитом в исследуемых группах (ФФ – физическое функционирование; ПФ – психосоциальное функционирование; ОКЖ – общий показатель качества жизни)

Общий параметр качества жизни у детей основной группы с острым бронхитом составил 79,4 (75,0; 81,5) балла, что достоверно ниже, чем во II группе (87,0 (81,5; 91,3) балла) ($p=0,001$). Данный показатель по результатам анкетирования родителей также был ниже в I группе (78,3 (74,4; 81,8) балла), чем в группе сравнения (87,0 (79,4; 88,1) балла) ($p=0,0019$).

Результаты анкетирования пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» выявили существенные отличия показателей качества жизни у детей исследуемых групп (рисунок 9). Общий показатель качества жизни среди детей с внебольничной пневмонией составил в основной группе – 77,2 (69,6; 83,7) балла, в группе сравнения – 81,5 (78,3; 87,5) балла ($p=0,0284$). Данный параметр по оценке родителей был

достоверно ниже в I группе (75,0 (71,0; 82,1) балла), чем во II – 82,6 (78,3; 84,5) балла ($p=0,0031$).

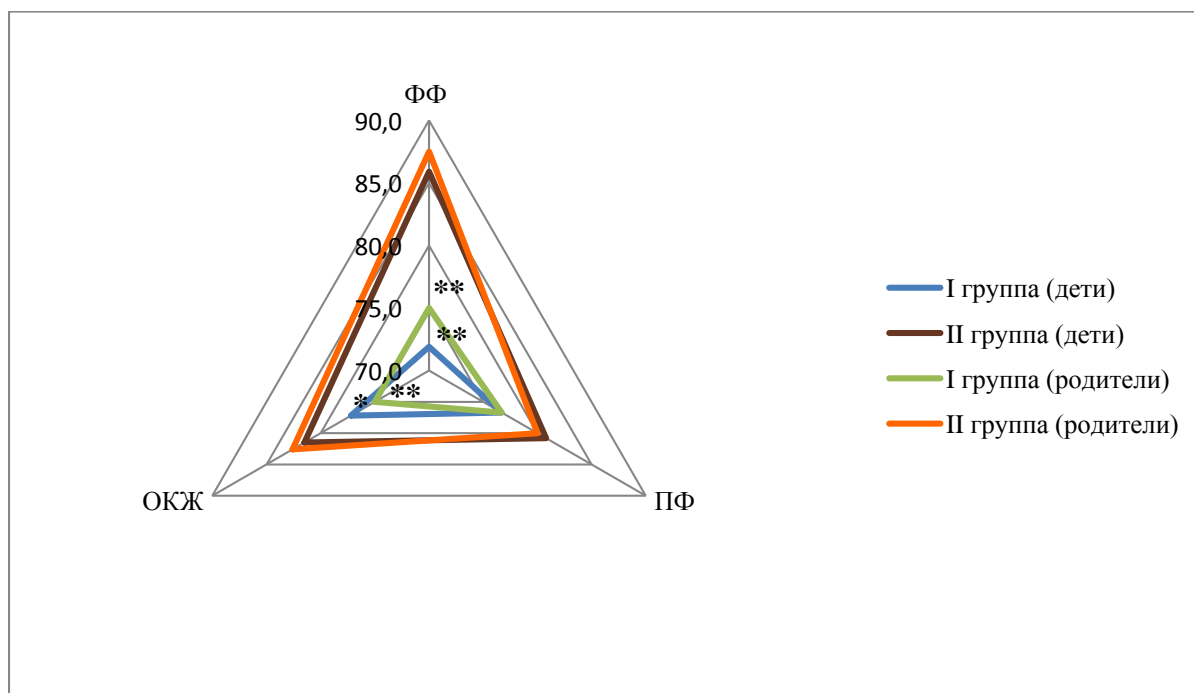


Рисунок 9. Оценка качества жизни пациентов с внебольничной пневмонией в исследуемых группах (ФФ – физическое функционирование; ПФ – психосоциальное функционирование; ОКЖ – общий показатель качества жизни)

Снижение общего показателя качества жизни у пациентов и родителей основной группы было обусловлено низким уровнем физического функционирования. По данным опроса детей физическая составляющая качества жизни была ниже в основной группе (71,9 (68,8; 81,3) балла), чем в группе сравнения (85,9 (75,0; 93,8) балла) ($p=0,005$). Родители пациентов с ДСТ также ниже оценили физическое функционирование своих детей (75,0 (64,1; 81,3) балла), чем родители пациентов группы сравнения (87,5 (78,1; 93,8) балла) ($p=0,0003$).

Психосоциальное функционирование было оценено детьми с ДСТ в 76,7 (68,3; 83,3) балла, пациентами без ДСТ – в 80,8 (78,3; 84,2) балла ($p=0,2181$). Уровень психосоциального функционирования по данным анкетирования

родителей основной группы составил 76,7 (71,7; 84,0) балла. Среди родителей II группы указанный показатель был равен 80,0 (75,0; 85,0) балла ($p=0,1317$). Статистически значимой разницы по уровню психосоциальной составляющей качества жизни между исследуемыми группами по оценке детей и родителей отмечено не было ($p>0,05$).

Таким образом, наличие ДСТ у пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей негативно влияет на качество жизни больных, снижая уровень психосоциального функционирования детей с бронхиальной астмой и острым бронхитом и физической составляющей качества жизни у больных с внебольничной пневмонией.

4.2. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИМИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В многочисленных работах последних лет подчеркивается роль дефицита магния в патогенезе ДСТ [10, 103, 149, 161, 233]. Исследователями доказано участие магния в регуляции роста клеток, синтезе генетического материала, компонентов иммунной системы и функционировании кардиомиоцитов [40, 156]. Большое значение дефицит магния у пациентов с ДСТ имеет в минерализации костной ткани и репарации соединительнотканых структур [149]. Многие авторы отмечают положительный эффект применения препаратов магния у пациентов с синдромом вегетативной дисрегуляции, нарушениями ритма и проводимости [26, 36]. Кроме того, назначение препаратов магния больным с респираторной патологией, протекающей на фоне ДСТ, является целесообразным в связи с доказанной ролью дефицита микроэлемента в развитии обструкции дыхательных путей [73].

В литературе имеются убедительные данные о положительном эффекте приема данных лекарственных средств у пациентов с патологией ЛОР-органов и заболеваниями нижних дыхательных путей [50, 73].

С целью оценки клинической эффективности включения магния лактата и пиридоксина гидрохлорида (МЛ+ПГ) в комплекс реабилитационных мероприятий пациентов с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ, было отобрано 30 пациентов I группы в возрасте от 7 до 17 лет, которые были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и нозологии подгруппы. Комплекс реабилитации пациентов обеих подгрупп включал проведение массажа грудной клетки (курс классического и вибрационного массажа продолжительностью 10 процедур, проводимых через день), дыхательной гимнастики (с применением методик дыхания через сопротивление, медленного удлиненного вдоха, пассивного выдоха и звуковой гимнастики) и дозированных физических нагрузок (плавание, пешие прогулки на короткие дистанции по ровной местности).

Реабилитация детей I А подгруппы (15 детей) сопровождалась назначением МЛ+ПГ на 2 месяца (раствор для приема внутрь в ампулах по 10 мл., содержащих 100 мг. магния). Дозировка для детей от 7 до 12 лет составляла 10 мг/кг массы тела ребёнка в сутки (в пересчете на магний). Пациенты старше 12 лет принимали по 4 ампулы МЛ+ПГ в сутки. Суточную дозу делили на 2 приёма.

Реабилитация пациентов подгруппы I Б (15 детей) выполнялась без назначения МЛ+ПГ. Оценка эффективности применения МЛ+ПГ проводилась по истечении 4 месяцев после выписки из стационара путем клинического осмотра, сбора жалоб и повторного заполнения опросника по качеству жизни.

Пациенты обеих групп с бронхиальной астмой после выписки из стационара получали базисную терапию с целью достижения контроля над заболеванием в сочетании с массажем грудной клетки, дыхательной гимнастикой и дозированными физическими нагрузками.

Как было отмечено выше, у детей основной группы наблюдались вегетативные жалобы в виде цефалгии, кардиалгии, головокружения, боли в нижних

конечностях. Учитывая данный факт, мы сочли необходимым проанализировать динамику вегетативных жалоб на фоне проводимых реабилитационных мероприятий у детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией.

В ходе анализа вегетативных симптомов было отмечено, что регрессия жалоб на головную боль наблюдалась у большего числа пациентов I А подгруппы (у 33,0% детей), чем у детей, не получавших МЛ+ПГ ($p=0,043$) (таблица 16).

Таблица 16

Динамика вегетативных симптомов у больных исследуемых подгрупп

Симптом	I А подгруппа (n=15)		I Б подгруппа (n=15)	
	До приема МЛ+ПГ, абс. %	После приема МЛ+ПГ, абс. %	До выписки из стационара, абс. %	Через 4 месяца после выписки из стационара, абс. %
Головная боль	6 (40,0%)	1 (6,7%)*	5 (33,3%)	5 (33,3%)
Боли в ногах	2 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
Головокружения	2 (13,3%)	0 (0,0%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)
Кардиалгии	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)
* различия статистически значимы с показателями I Б подгруппы при $p<0,05$				

Повторное анкетирование пациентов и их родителей через 4 месяца после выписки из стационара выявило улучшение показателей качества жизни (таблица 17).

Таблица 17

Прирост показателей качества жизни у пациентов исследуемых подгрупп

Показатель качества жизни	Дети		Родители	
	I А подгруппа, баллы (n=15)	I Б подгруппа, баллы (n=15)	I А подгруппа, баллы (n=15)	I Б подгруппа, баллы (n=15)
Физическое функционирование	18,8 (12,5; 28,1)*	9,4 (3,1; 15,6)	21,8 (9,4; 25,0)*	9,4 (3,1; 12,5)
Психосоциальное функционирование	16,7 (5,0; 21,7)	13,3(8,3; 16,7)	10,3 (8,3; 20,0)	11,7 (5,0; 15,0)
Общий показатель	16,3 (8,7; 25,0)	13,0 (6,5; 15,2)	13,0 (7,6; 21,7)	10,8 (6,5; 14,1)
* различия статистически значимы с показателями I Б подгруппы при $p<0,05$				

Оценка динамики показателей качества жизни выявила, что в подгруппе детей, получавших в течение 2 месяцев МЛ+ПГ, наблюдалось значительное улучшение физической составляющей качества жизни по данным анкетирования детей ($p=0,038$) и родителей ($p=0,048$), в сравнении с больными из подгруппы I Б.

Таким образом, включение МЛ+ПГ в комплекс реабилитационных мероприятий пациентам с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ, способствовало регрессии вегетативных симптомов в виде цефалгии, а также улучшало физическое функционирование больных данной категории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К проблеме ДСТ и ассоциированной с данным состоянием патологией на протяжении последних десятилетий обращено пристальное внимание исследователей во всем мире [2, 3, 26, 50, 62, 73, 85, 159]. Не смотря на растущий интерес ученых к исследованию особенностей течения заболеваний различных органов и систем, протекающих на фоне ДСТ, работы, посвященные данной тематике немногочисленны [3, 49, 50, 77, 90, 97].

Респираторная патология на протяжении многих лет занимает первое место в структуре заболеваемости в детской популяции. Кроме того, число заболевших ежегодно возрастает [128]. В связи с этим, число исследований, направленных на поиск решений проблемы снижения заболеваемости данной нозологией постоянно увеличивается [129, 137, 157, 182, 192]. Результаты работ многих авторов подтверждают роль ДСТ в развитии осложненных и рецидивирующих форм бронхолёгочной патологии с атипичным течением заболевания, не редко приводящих к инвалидизации больного [49, 73, 74].

Доказанная системность процесса при ДСТ проявляется не только в поражении костно-мышечной системы, обуславливающим слабость дыхательной мускулатуры, но и собственно в поражении респираторного тракта. При этом у пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне ДСТ, наблюдается нарушение дренажной функции бронхов, снижение устойчивости альвеол, присутствует нарушение системы местного и гуморального иммунитета [28, 47, 73].

В связи с трудностями диагностики ДСТ, прогнозирования течения заболеваний нижних дыхательных путей, профилактики осложнений и составлении схем лечения и реабилитации, проблема изучения данной нозологии является актуальной.

В работах, посвященных исследованию особенностей течения бронхолёгочной патологии на фоне ДСТ, подчеркивается более тяжелый и атипичный характер течения заболеваний, высокая частота возникновения осложнений,

необходимость более длительной терапии и реабилитации пациентов [28, 47, 49, 73, 74].

Обзор литературных источников последних лет показал, что число работ, обобщающих характерные черты течения заболеваний нижних дыхательных путей, протекающих на фоне ДСТ, крайне мало [28, 47, 49, 73, 74, 75]. Вместе с тем остается открытым вопрос об оптимизации диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с данной нозологией. Недостаточно изучено влияние ДСТ на качество жизни и психологической адаптации пациентов данной категории.

Исходя из выше сказанного, целью нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне ДСТ и оптимизация принципов реабилитации.

В ходе работы решались следующие задачи: выявить особенности течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей в зависимости от наличия ДСТ; изучить особенности иммунного статуса у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающих на фоне ДСТ; выявить особенности вегетативного статуса у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ; оценить качество жизни пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ; оценить клиническую эффективность новых подходов к реабилитации детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией на фоне ДСТ.

Работа проводилась в 2011 – 2013 годах. Объектом исследования являлись 237 пациентов (145 мальчиков и 92 девочки) в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно с установленным диагнозом «бронхиальная астма», «внебольничная пневмония» или «острый бронхит». Все пациенты находились на стационарном лечении и обследовании в детской клинической больнице ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и БУЗ ВО ВГДКБ №1. Медиана возраста детей составила 8,0 (3,8; 13,0) лет.

Разделение пациентов на 2 группы производилось в зависимости от наличия ДСТ. Больные с ДСТ составили I (основную) группу (152 ребенка). Дети без ДСТ

вошли в группу сравнения (85 пациентов). В обеих группах число мальчиков преобладало (63,8% – в I группе и 56,5% – группе сравнения).

Для решения поставленных задач нами использовались клиничко-анамнестический метод, физикальный осмотр с целью выявления внешних фенотипических признаков ДСТ и наблюдения за динамикой симптомов бронхолёгочного заболевания, оценка ИВТ, лабораторные (общеклинический анализ крови; биохимический анализ крови; посев отделяемого из носоглотки и ротоглотки; определение уровня иммуноглобулинов классов E, A, M и G в сыворотке крови и иммуноглобулинов A (общего и секреторного) и G в слюне; определение уровня C-концевого телопептида в сыворотке крови), функциональные (ЭКГ с регистрацией 12 отведений, компьютерная флоуметрия, бронхофонография), лучевые (по показаниям – рентгенологическое исследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа) методы исследования и оценка качества жизни больных. По показаниям пациентам проводилось УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца, фиброэзофагогастродуоденоскопия, а также осмотр неврологом, офтальмологом, кардиологом, оториноларингологом, медицинским генетиком, гастроэнтерологом.

Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника Pediatric Quality of Life Inventory - PedsQL™ 4.0 для родителей и детей в возрасте от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет и от 13 до 18 лет и для родителей детей от 2 до 4 лет.

Критерием диагностики ДСТ являлось наличие у больного 6 – 8 признаков соединительнотканых нарушений, вовлечение 2 – 3 систем организма и повышение уровня C-концевого телопептида в сыворотке крови (Т.И. Кадурина, 2009).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0 StatSoft Inc. и BIOSTAT 2009 для персонального компьютера в системе Windows 7.

Доказано, что ДСТ имеет наследственную природу, в связи с чем необходимо проводить клиничко-генеалогическое обследование не только пациента, но и его родственников [59]. В ходе исследования нами было установлено, что у больных

с ДСТ достоверно чаще, чем у детей группы сравнения отмечался отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям опорно-двигательной – по линии отца и матери ($p=0,0001$) и пищеварительной систем – по отцовской линии ($p=0,0313$). Данное обстоятельство может свидетельствовать о наличии ДСТ у родственников и подтверждает наследственный характер соединительнотканной дисплазии.

В литературе имеются работы, указывающие на роль антенатальных и интранатальных факторов в реализации ДСТ у детей [76, 92]. В связи с этим, в нашей работе мы уделили внимание особенностям течения беременности и родов у матерей пациентов исследуемых групп. В ходе анализа данных перинатального анамнеза пациентов было выявлено, что в I группе детей антенатальный период в 2 раза чаще характеризовался наличием угрозы прерывания у матери (28,9% случаев), чем у пациентов группы сравнения (14,1%) ($p=0,0156$). Учитывая наследственный характер ДСТ можно предположить наличие ДСТ у матерей пациентов и объяснить частое выявление угрозы прерывания беременности биохимическими нарушениями миометрия, на которые указывают результаты работ некоторых авторов [41, 95, 96]. Между тем, в интранатальном периоде у больных с ДСТ в 2,7 раза чаще регистрировались данные о родоразрешении путем кесарева сечения ($p=0,0099$). Как показали исследования О. Kolokotroni с соавт., (2012) оперативное родоразрешение часто предшествует развитию аллергических заболеваний, в частности, бронхиальной астмы [181].

Отметим, что в группе детей с ДСТ в периоде грудного возраста в 1,8 раза чаще диагностировалось перинатальное поражение центральной нервной системы. Данное обстоятельство было вызвано осложненным течением беременности (угроза прерывания) и родов (оперативное родоразрешение) у матерей пациентов данной группы.

Анализ структуры сопутствующей соматической патологии у детей также выявил ряд особенностей. Так, в группе пациентов с ДСТ чаще, чем во II группе диагностировались заболевания опорно-двигательной ($p<0,000001$), сердечно-сосудистой ($p=0,0005$) и пищеварительной систем ($p<0,000001$). При этом, в структуре патологии костно-мышечной системы, занимающей первое место по

частоте встречаемости у больных I группы, наиболее часто диагностировались такие заболевания, как сколиоз (у 23,0%), плоскостопие (у 11,8%) и плоско-вальгусная деформация стоп (у 19,7%). В группе сравнения данная патология встречалась значительно реже (сколиоз – у 3,5%; плоско-вальгусная деформация стоп – у 3,5%).

Малые аномалии развития сердца, такие как аномалии хордального аппарата желудочков и пролапс митрального клапана были диагностированы только у пациентов с ДСТ. Результаты проведенной ЭКГ показали, что у детей I группы в 3,2 раза чаще, чем у больных без ДСТ регистрировались нарушения ритма и проводимости ($p=0,0011$). Наблюдалась прямая корреляция между замедленной атриовентрикулярной проводимостью и аномалиями хордального аппарата желудочков ($r=0,27$; $p=0,0009$), а также синусовой тахикардией и незаращением овального окна ($r=0,39$; $p=0,000001$).

Среди патологии пищеварительного тракта в группе детей с ДСТ чаще, чем в группе сравнения диагностировались такие заболевания, как хронический гастродуоденит – в 3,1 раза (у 18,4% детей) ($p=0,0132$), рефлюксная болезнь – в 5,5 раз (у 19,1% детей) ($p=0,0016$) и дискинезия желчевыводящих путей – в 2,6 раза (у 18,4% детей) ($p=0,0278$).

Необходимо отметить, что у больных I группы в 4,2 раза чаще выявлялся синдром вегетативной дисрегуляции, чем у детей из группы сравнения ($p<0,000001$). Возможно, данный факт являлся причиной высокой заболеваемости пациентов с ДСТ хроническим гастродуоденитом, рефлюксной болезнью и дискинезией желчевыводящих путей вследствие доказанного влияния вегетативной нервной системы на кислотообразование и моторику гладкой мускулатуры [32, 112].

В ходе осмотра больных было установлено, что у пациентов I группы чаще, чем больных группы сравнения отмечалось наличие таких фенов ДСТ, как тонкая кожа – у 23,7% ($p<0,000001$), гиперрастяжимость кожи – у 18,4% ($p=0,00032$), келоидные рубцы – у 7,2% ($p=0,0109$), голубоватые склеры – у 9,2% ($p=0,0437$), готическое нёбо – у 12,5% ($p=0,0224$), микрогнатия и микрогения – у 7,2%

($p=0,0414$), сужение лицевого скелета – у 40,1% ($p<0,000001$), арахнодактилия – у 17,8% ($p=0,0005$), долихостеномелия – у 75,0% ($p<0,000001$), астенический тип конституции – у 48,7% ($p<0,000001$) и диастаз прямых мышц живота – у 11,8% ($p=0,0308$). Диспластикозависимые изменения со стороны костно-мышечной системы также чаще выявлялись у детей основной группы: ГМС – у 71,1% ($p<0,000001$), воронкообразная деформация грудной клетки – у 5,3% ($p=0,0315$), нарушение осанки – у 34,2% ($p=0,0033$).

В качестве биохимического показателя нарушения метаболизма коллагена нами был использован уровень С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови. У всех больных основной группы наблюдалось превышение верхнего нормативного значения данного параметра, при этом, уровень С-концевого телопептида коррелировал с тяжестью ДСТ ($r=0,46$; $p=0,00114$). Следовательно, значение С-концевого телопептида коллагена I типа может быть использовано в качестве диагностики ДСТ и критерия оценки степени тяжести ДСТ.

При сборе анамнеза жизни нами было выявлено, что у больных I группы в 8,8 раза чаще имелись указания на перенесенную ранее пневмонию ($p=0,0158$). Данный факт может свидетельствовать об имеющихся иммунных нарушениях и особенностях строения соединительнотканых структур нижних дыхательных путей у детей с ДСТ. Наличие иммунокомпрометированности у больных с ДСТ подтверждается также большим числом детей, относящихся к часто болеющим (51,3%) ($p<0,000001$). При этом у пациентов I группы, относящихся к категории часто болеющих, чаще выявлялся хронический тонзиллит ($r=0,37$; $p<0,000001$). Данный факт можно объяснить наличием измененной морфологии соединительной ткани и снижением функции выработки факторов местного и системного иммунитета небных миндалин, на что указывают результаты работ и других исследователей [50]. По некоторым данным, на фоне ДСТ при гистологическом исследовании ткани небных миндалин отмечается расширение площади соединительнотканых полей, периваскулярного склероза, участков

эрозий эпителия крипт с уменьшением числа лимфоидных фолликулов и лакун [50].

Высокая частота (у 50,2% детей) встречаемости обсемененности верхних дыхательных путей (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus haemolyticus* и грибы рода *Candida*) в группе пациентов I группы ($p < 0,000001$) также может свидетельствовать о снижении факторов местной иммунной защиты.

Анализ иммунограмм пациентов не выявило существенных различий по уровню Ig M и Ig A сыворотки крови между исследуемыми группами. Среднее значение Ig G сыворотки крови ($10,4 \pm 1,6$ г/л) в I группе также существенно не отличалось от такового у детей без ДСТ ($10,1 \pm 2,8$ г/л). У пациентов I группы установлена умеренная обратная корреляция между уровнем Ig A и Ig E сыворотки крови ($r = -0,36$; $p = 0,0081$).

Исследование факторов местного иммунитета выявило дефицит общего Ig A слюны у пациентов с ДСТ ($p = 0,0009$). У большинства пациентов обеих групп показатели секреторного Ig A и Ig G в слюне находились в пределах нормы. Следует отметить, что снижение Ig G наблюдалось в основном у больных, имеющих хронический декомпенсированный тонзиллит ($r = 0,24$; $p = 0,042$) и кариозное поражение зубов ($r = 0,20$; $p = 0,046$).

Исследование параметров общего и местного иммунитета у детей обеих групп выявило прямую корреляцию между снижением Ig A сыворотки крови и снижением иммуноглобулинов A ($r = 0,22$; $p = 0,036$) и G ($r = 0,49$; $p = 0,029$) в слюне.

При изучении особенностей течения бронхиальной астмы на фоне ДСТ нами был выявлен ряд характерных черт. Дебют заболевания у детей I группы приходился на возраст 4 (3,0; 5,0) лет, манифестация бронхиальной астмы у больных группы сравнения наблюдалась несколько позднее – в 5,5 (4,0; 8,0) лет ($p = 0,0009$). Факторами, провоцирующими обострение болезни у детей основной группы наиболее часто (в 4,8 раза чаще) выступали эмоциональные факторы ($p = 0,0102$). Изменение погодных условий, заболеваемость ОРИ, холодный воздух,

физическая нагрузка и контакт с аллергенами являлись триггерами у равного количества пациентов обеих групп.

У пациентов с ДСТ чаще, чем у детей II группы отмечался отягощенный наследственный анамнез по аллергическому риниту ($p=0,0139$) со стороны матери. Следует отметить, что у детей с ДСТ бронхиальная астма также в 2 раза чаще была сопряжена с аллергическим ринитом (у 45,3%), чем у больных II группы (у 22,5%) ($p=0,0157$).

Не смотря на противоречивые данные относительно уровня Ig E в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ДСТ, большинство авторов склоняются к превышению данного показателя у пациентов с ДСТ [48, 46, 74]. В проведенном нами исследовании у пациентов основной группы наблюдалось превышение общего Ig E в сыворотке крови верхней границы нормы в среднем в 2,4 раза, в группе сравнения – в 1,6 раза ($p=0,0239$).

Продолжительность симптомов бронхиальной астмы у пациентов I группы существенно не отличалась от таковой у детей без ДСТ. Необходимо отметить, что у пациентов I группы обострение болезни в 1,6 раза чаще (58,7%), чем у больных II группы (37,5%) характеризовалось ночными симптомами заболевания ($p=0,0307$).

Статистически значимых различий по продолжительности физикальных изменений в сравниваемых группах не наблюдалось.

Показатели компьютерной флоуметрии у детей старше 6 лет со среднетяжелой бронхиальной астмой, протекающей на фоне ДСТ, в 2,4 раза чаще, чем у больных группы сравнения, характеризовались снижением МОС 25, что говорит об имеющемся проксимальном типе обструкции у данной категории детей ($p=0,0113$). Показатели бронхофонографии у детей основной группы младше 6 лет с бронхиальной астмой характеризовались увеличением акустической работы дыхания в частотном диапазоне от 5,0 до 12,6 кГц, что свидетельствует о нарушении проходимости нижних дыхательных путей ($p=0,0107$). Во II группе лишь у 1 пациента (16,7%) наблюдалось повышение акустической работы дыхания в диапазонах 5,0 – 12,6 кГц.

Контролируемая бронхиальная астма наблюдалась у 47 пациентов (88,6%) I группы и у 29 детей (90,6%) без ДСТ. Анализ проводимой базисной терапии у детей исследуемых групп показал, что у пациентов с ДСТ наилучший ответ наблюдался при применении комбинированных препаратов, содержащих ингаляционный глюкокортикостероид и β_2 – агонист длительного действия ($p=0,000002$). Так, контроль над заболеванием был достигнут у 42 детей (89,4%) с ДСТ и у 12 пациентов (41,4%) II группы, получавших в качестве базисной терапии комбинированные препараты.

В условиях стационара некоторые пациенты исследуемых групп с тяжелым обострением бронхиальной астмы нуждались во введении системных глюкокортикостероидов. Продолжительность применения данных лекарственных средств у детей с ДСТ была больше (7,0 (3,0; 10,0) дней), чем у больных группы сравнения (4,0 (3,0; 6,0) дней) ($p=0,0064$).

Особенности течения имелись и у пациентов с острым бронхитом. В начале болезни у небольшого числа пациентов обеих групп имелся гипертермический синдром, средней продолжительностью от 2 до 5 дней. При курации было выявлено, что в I группе наблюдалось более пролонгированное сохранение кашля, чем у детей из группы сравнения ($p=0,0004$).

При оценке динамики физикальных изменений у пациентов с острым бронхитом, протекающим на фоне ДСТ, было установлено, что продолжительность жесткого дыхания ($p=0,0073$), сухих хрипов ($p=0,00004$) и влажных среднепузырчатых хрипов ($p=0,0485$) была больше, чем у детей II группы. Вследствие этого больные с ДСТ нуждались в более длительном применении муколитических препаратов – 14,0 (12,0; 16,0) дней ($p=0,0046$), чем пациенты группы сравнения.

Среди пациентов с внебольничной пневмонией сегментарный и полисегментарный объём поражения лёгочной ткани в 2,8 раза чаще наблюдался у детей с ДСТ ($p=0,0114$). Осложнения в виде ателектаза и плеврита диагностировались только у больных основной группы (21,1%), с сегментарной и полисегментарной пневмонией ($p=0,0236$). Анализ симптомов заболевания

выявил более продолжительное сохранение субфебрильной лихорадки ($p=0,0462$) и жалоб на одышку ($p=0,0424$) у пациентов с ДСТ. Особенности аускультативных изменений у больных с ДСТ проявлялись в более длительном сохранении мелкопузырчатых хрипов – 14,0 (11,0; 15,0) дней ($p=0,0008$).

Работа включала определение ИВТ у детей исследуемых групп. В результате проведенного анкетирования больных и электрокардиографического исследования было установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой I группы в 3,8 раза чаще, чем у больных группы сравнения, отмечался смешанный вариант ИВТ ($p=0,00011$). Симпатикотонический тип ИВТ в 11 раз чаще регистрировался у детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ ($p=0,001$).

Среди вегетативных жалоб детей исследуемых групп преобладали цефалгии и вестибулопатии. Статистически значимой разницы по частоте встречаемости вегетативных симптомов между сравниваемыми группами найдено не было ($p>0,05$). Между тем, кардиалгии чаще наблюдались у пациентов I группы, имеющих воронкообразную деформацию грудной клетки ($r=0,24$; $p=0,0025$). Отмечалась слабая прямая корреляция между обморочными состояниями и желудочковой экстрасистолией у детей I группы ($r=0,23$; $p=0,0044$).

Исследование качества жизни пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне ДСТ, является актуальным в связи с недостаточным количеством работ, посвященных данной проблеме практического здравоохранения [77, 121, 169].

В группе детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ отмечалось снижение показателей психосоциального ($p<0,000001$), физического функционирования ($p=0,0358$) и общего ($p=0,000002$) качества жизни, по сравнению с данными анкет пациентов II группы. Родители детей I группы психосоциальную составляющую ($p<0,000001$) и общий показатель качества жизни ($p=0,000001$) оценили ниже, чем родители пациентов II группы. Статистически значимой разницы по физическому функционированию среди родителей сравниваемых групп не наблюдалось.

Острый бронхит у больных с ДСТ сопровождался более выраженным снижением общего качества жизни ($p=0,001$ – дети; $p=0,0019$ – родители) и психосоциального функционирования ($p=0,0006$ – дети; $p=0,0006$ – родители) по данным анкетирования детей и родителей. Статистически значимой разницы по физической составляющей качества жизни между исследуемыми группами отмечено не было.

Снижение психосоциального функционирования у больных с бронхиальной астмой и острым бронхитом на фоне ДСТ, возможно связано с характерной для детей данной группы эмоциональной лабильностью, высоким уровнем личностной тревожности [59, 73], закомплексованностью детей из-за наличия косметических проблем [52]. Кроме того, снижение физического функционирования у детей с бронхиальной астмой связано не только с симптомами заболевания, но и с эмоциональными нагрузками, часто выступающими в качестве триггера.

Анкетирование родителей ($p=0,0003$) и пациентов ($p=0,005$) с внебольничной пневмонией напротив выявило более низкий уровень физического функционирования в I группе. Данный факт можно объяснить ухудшением самочувствия пациентов в связи с наличием осложнений и более значительным объемом поражения лёгких у детей с ДСТ.

Общий показатель качества жизни у больных I группы также был значительно ниже, чем у пациентов группы сравнения как по оценке детей ($p=0,0284$), так и по оценке родителей ($p=0,0031$). Статистически значимой разницы по уровню психосоциального функционирования между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Учитывая выявленные в ходе исследования особенности течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне ДСТ, мы сочли необходимым оптимизировать подходы к реабилитации пациентов данной категории и оценить их эффективность. С этой целью из основной группы нами было выделено 30 детей I группы с острым бронхитом и внебольничной пневмонией в возрасте от 7 до 17 лет, которые были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и нозологии

подгруппы. Комплекс реабилитации пациентов обеих подгрупп включал проведение массажа грудной клетки (курс классического и вибрационного массажа продолжительностью 10 процедур, проводимых через день), дыхательной гимнастики (с применением методик дыхания через сопротивление, медленного удлиненного вдоха, пассивного выдоха и звуковой гимнастики) и дозированных физических нагрузок (плавание, пешие прогулки на короткие дистанции по ровной местности). Реабилитация детей I А подгруппы (15 детей) сопровождалась назначением МЛ+ПГ на 2 месяца (раствор для приема внутрь в ампулах по 10 мл., содержащих 100 мг. магния) в возрастной дозировке. Реабилитация пациентов подгруппы I Б (15 детей) выполнялась без назначения МЛ+ПГ. Через 4 месяца после выписки из стационара пациенты были повторно осмотрены, опрошены на наличие жалоб, также была проведена повторная оценка качества жизни детей.

По истечении периода наблюдения у большего числа пациентов I А подгруппы (у 33,0 % детей), чем у детей, не получавших МЛ+ПГ, отмечалась регрессия вегетативных симптомов в виде головной боли ($p=0,043$). Данный факт подтверждает присутствие дефицита магния у детей с ДСТ, которое было доказано лабораторно другими исследователями [149, 150] и объясняет наличие указанных симптомов недостатком магния у пациентов с ДСТ.

Оценка динамики показателей качества жизни выявила, что в I А подгруппе наблюдалось значительное улучшение физической составляющей качества жизни по данным анкетирования детей ($p=0,038$) и родителей ($p=0,048$), в сравнении с больными из подгруппы I Б.

Таким образом, своевременная диагностика ДСТ у детей позволяет прогнозировать течение и предсказать исход заболеваний нижних дыхательных путей, предотвратить развитие осложнений и своевременно скорректировать лечение. Снижение показателей местного иммунитета верхних дыхательных путей у лиц данной категории обуславливает высокую частоту встречаемости ЛОР-патологии. Наличие ДСТ оказывает негативное влияние не только на течение заболеваний нижних дыхательных путей, но и снижает качество жизни

больных, препятствуя социальной адаптации пациентов данной группы в период выздоровления. Назначение препарата МЛ+ПГ в комплексе реабилитационных мероприятий способствует регрессии вегетативных симптомов в виде цефалгии и улучшает физическое функционирование пациентов с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ.

ВЫВОДЫ

1. Бронхиальная астма на фоне дисплазии соединительной ткани отличается более ранним дебютом заболевания – 4,0 (3,0; 5,0) года, низкой резистентностью к эмоциональным нагрузкам, высокой частотой ночных симптомов заболевания (у 58,7%), а также необходимостью более длительного применения системных глюкокортикостероидов при тяжелых обострениях. Для бронхиальной астмы, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани, характерны более высокие значения иммуноглобулина Е (превышение нормативных значений в среднем в 2,4 раза), а также сочетание с аллергическим ринитом (у 45,3%). У детей с острым бронхитом дисплазия соединительной ткани обуславливает пролонгацию симптомов кашля и физикальных изменений. Клиническими особенностями внебольничной пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани являются: большой объём поражения лёгочной ткани, осложненное течение заболевания (формирование ателектаза и плеврита – у 21,1% детей), более длительное сохранение симптомов одышки, субфебрильной лихорадки и мелкопузырчатых хрипов.
2. Заболевания нижних дыхательных путей у детей с дисплазией соединительной ткани в 4,3 раза чаще сопровождаются снижением общего иммуноглобулина А слюны, повышенной заболеваемостью острыми респираторными инфекциями (в 2 раза чаще) и хроническим тонзиллитом (в 3 раза чаще).
3. Исходный вегетативный тонус у пациентов с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, чаще (в 11 раз) характеризуется преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы. У детей с бронхиальной астмой, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани, в 3,8 раза чаще отмечается смешанный тип исходного вегетативного тонуса.
4. У больных на фоне дисплазии соединительной ткани наблюдается более выраженное снижение качества жизни. При этом у детей с бронхиальной астмой данное снижение отмечается за счёт и психосоциального, и физического функционирования, в то время как у пациентов с внебольничной пневмонией

снижается физическая составляющая; при остром бронхите уменьшается показатель психосоциального функционирования.

5. Включение магния лактата и пиридоксина гидрохлорида в комплекс реабилитационных мероприятий детям с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, способствует купированию вегетативных жалоб (цефалгии – у трети больных) и улучшению физической составляющей качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, необходимо проведение более тщательного клинического обследования с включением электрокардиографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости для исключения патологии желчевыводящих путей, своевременное проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии при наличии жалоб с целью ранней диагностики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также оценки функционирования вегетативной нервной системы.
2. Полиорганный характер соединительнотканых изменений диктует необходимость диспансерного наблюдения детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, с привлечением специалистов кардиологического, гастроэнтерологического, ортопедического профиля, при участии врача-аллерголога, оториноларинголога и медицинского генетика.
3. Ведение больных с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани необходимо сопровождать психологическим консультированием и назначением магния лактата и пиридоксина гидрохлорида детям с острым бронхитом и внебольничной пневмонией в целях повышения качества жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. Методические рекомендации / Л.Н. Аббакумова. – Санкт - Петербург: СПбГПМА, 2006. – 45 с.
2. Абдуллаева Д.Т. Клинико-биохимические изменения у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани / Д.Т. Абдуллаева, Н.Р. Сотиболдиева // Врач – аспирант. – 2010. – №1. – С. 84 – 88.
3. Акимова М.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани: клиника, диагностика, лечение : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Акимова ; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2009. – 24 с.
4. Аллергия у детей: от теории к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – Москва: Союз педиатров России, 2011. – 668 с.
5. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. – Москва: Союз педиатров России, 2010. – 248 с.
6. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей : дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Арсентьев ; Военно-мед. акад. им. С.М. Кирова – Санкт-Петербург, 2012. – 324 с.
7. Баранов А.А. Изучение качества жизни в педиатрии / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская. – Москва: Союз педиатров России, 2010. – 272 с.
8. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 9 – 14.
9. Баранов В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани / В.С. Баранов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №4. – С. 10 – 26.
10. Белозеров Ю.М. Диагностика и лечение пролапса митрального клапана при соединительнотканых дисплазиях / Ю.М. Белозеров, Ш.М. Магомедова,

- И.М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №1. Приложение. – 24 с.
11. Белозеров Ю.М. Сложные вопросы диагностики и классификации пролапса митрального клапана у детей и подростков / Ю.М. Белозеров, Ш.М. Магомедова, К.А. Масуев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №2. – С. 69 – 72.
 12. Беляева Е.Л. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Е.Л. Беляева, Э.В. Земцовский // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – №2. – С. 21.
 13. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / под ред. В.К. Таточенко. – Москва: ПедиатрЪ, 2012. – 480 с.
 14. Болотова Н.В. Цветоритмотерапия в коррекции психоэмоциональных нарушений у детей с ожирением / Н.В. Болотова, О.Н. Воскресенская, Г.А. Сластухина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – №9. – С. 73 – 75.
 15. Бронхиальная астма: руководство для врачей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – Москва: ПедиатрЪ, 2014. – 63 с.
 16. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений / Е.А. Вишнева [и др.] // Фарматека. – 2014. – №1. – С. 33 – 39.
 17. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. – Москва: Атмосфера, 2008. – 108 с.
 18. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. – Москва: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
 19. Бронхолёгочная патология у детей при моногенных заболеваниях соединительной ткани (синдромах Марфана и Элерса-Данло) / М.Д. Шахназарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – №3. – С. 28 – 31.
 20. Буданова М.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей / М.В. Буданова, П.А. Асланова, П.В. Буданов // Трудный пациент. – 2009. – №1 – 2. – С. 17 – 22.

21. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т.П. Вавилова. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 208 с.
22. Вайман О.А. Эффективность консервативной терапии у детей при хроническом аденоидите, сочетанным с аллергическим ринитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Вайман ; Кемеровск. гос. мед. акад. – Воронеж, 2009. – 20 с.
23. Ватутин Н.Т. Синдром Марфана / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная, Е.В. Кетинг // Кардиология. – 2006. – Т. 46, №1. – С. 92 – 98.
24. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью / С.В. Реева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 99, №1. – С. 23 – 27.
25. Винярская И.В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И.В. Винярская ; НЦЗД РАМН. – Москва, 2008. – 27 с.
26. Временные показатели variability сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот / Г.И. Нечаева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, №3. – С. 59 – 63.
27. Всё о внебольничной пневмонии у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Медицинская сестра. – 2012. – №8. – С. 11 – 17.
28. Гавалов С.М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С.М. Гавалов, В.В. Зеленская // Педиатрия. – 1999. – №1. – С.49 – 52.
29. Галактионова М.Ю. Морфофункциональные критерии дисплазии соединительной ткани у детей с нарушениями ритмической деятельности сердца / М.Ю. Галактионова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 236 – 243.

30. Гаращенко Т.И. Оценка эффективности применения суспензии лизатов бактерий в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей / Т.И. Гаращенко, В.Н. Яблонева // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т.9, №2. – С. 109 – 112.
31. Гаращенко Т.И. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей / Т.И. Гаращенко, В.Г. Володарская // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, №6. – С. 109 – 112.
32. Гастроинтестинальные проявления у лиц с дисплазией соединительной ткани, ассоциированные с синдромом вегетативной дисфункции / Е.А. Лялюкова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – №4. – С. 46 – 49.
33. Генова О.А. Распространенность и некоторые клиничко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Генова ; Дальневосточн. гос. мед. ун-т. – Хабаровск, 2011. – 24 с.
34. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 76 – 82.
35. Гнусаев С.Ф. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков / С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. – Т. 92, №4. – 2013. – С. 13 – 18.
36. Гнусаев С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей / С.Ф. Гнусаев // Лечащий врач. – 2010. – №8. – С. 40 – 44.
37. Гофман В.В. Патогенетическое обоснование применения пероксида водорода, мексидола, лазолвана и новокаина при местной терапии больных хроническим компенсированным тонзиллитом / В.В. Гофман // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 63, №2.2. – С. 295 – 302.
38. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков / О.А. Громова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, №1. – С. 20 – 30.
39. Громова О.А. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магниальной терапии

- дисплазии соединительной ткани / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.Ю. Егорова // Лечащий врач. – 2010. – №8. – С. 71 – 76.
40. Громова О.А. О диагностике дефицита магния / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 2, №16. – С. 32.
41. Гурбанова С.Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности / С.Р. Гурбанова // Материалы 9 Всерос. науч. форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 121.
42. Дворецкий Л.И. Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс как проявление синдрома Марфана / Л.И. Дворецкий, Т.А. Агеев, З.Н. Аксюк // Пульмонология. – 1994. – №3. – С. 88 – 91.
43. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров / Л.С. Эверт [и др.] // Журнал Сибирского федерального университета. – 2009. – Т. 2, №4. – С. 385 – 390.
44. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э.В. Земцовский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 102, №4. – С. 38 – 44.
45. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: остается ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс? / М.В. Вершинина [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – №9. – С. 14 – 18.
46. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С. 22 – 28.
47. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г.И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 116 – 119.
48. Дронов И.А. Проблемы выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите у детей / И.А. Дронов, Н.А. Геппе. У.С. Малявина // Лечащий врач. – 2014. – №1. – С. 7.

49. Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Друк ; Омская гос. мед. акад. – Омск, 2004. – 22 с.
50. Еремин М.В. Хронический тонзиллит и дисплазия соединительной ткани / М.В. Еремин, М.Е. Евсевьева, В.И. Кошель. – Ставрополь: ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», 2008. – 101 с.
51. Жученко Ю.М. Статистическая обработка информации с применением персональных компьютеров: практическое пособие / Ю.М. Жученко. – Гомель: ГГУ им. Ф. Скорины, 2007. – 105 с.
52. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – Санкт-Петербург: Изд-во Ольга, 2007. – 80 с.
53. Земцовский Э.В. Общая характеристика наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани / Э.В. Земцовский, В.Н. Горбунова // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – №4. – С. 47 – 55.
54. Земцовский Э.В. О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани» и «вовлечение сердца» в свете пересмотра гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана / Э.В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 99, №1. – С. 7 – 13.
55. Значимость маркеров распада коллагена в развитии пролапса гениталий в послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии / И.Ю. Ильина [и др.] // Вестник РГМУ. – 2011. – №3. – С. 52 – 55.
56. Исследование аккомодации при близорукости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Г.В. Порядин [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – №3. – С. 27 – 31.
57. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани / В.Г. Арсентьев [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т.89, №5. – С. 73 – 76.

58. Кадурина Т.И. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 32 – 40.
59. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – Санкт-Петербург: Элби, 2009. – 714 с.
60. Кадурина Т.И. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №4. – С. 46 – 51.
61. Кадурина Т.И. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Лечащий врач. – 2010. – №4. – С. 28 – 33.
62. Калдыбекова А.А. Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Калдыбекова ; Уральск. гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2008. – 24 с.
63. Камашева Г.Р. Атопический дерматит у детей раннего возраста: качество жизни. Клинико-иммунологические особенности и оптимизация терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Р. Камашева ; Казанск. гос. мед. ун-т. – Саратов, 2009. – 21 с.
64. Караулов А.В. Какие иммуномодуляторы необходимы часто болеющим детям? От понимания механизмов действия препарата к клинической эффективности / А.В. Караулов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 119 – 123.
65. Карпова Е.Б. Особенности течения атопического дерматита у детей с дисплазией соединительной ткани и его прогнозирование : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Б. Карпова ; Ивановск. гос. мед. акад. – Иваново, 2008. – 22 с.
66. Карпова Е.П. Возможности профилактики и лечения лимфадено tonsиллярной патологии / Е.П. Карпова, Д.А. Тулупова, Е.Е. Вагина //Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, №25. – С. 1842 – 1845.

67. Классификация клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Педиатрия. – 2010. – №4. – С. 5.
68. Клинико-морфологические особенности острых бронхитов у детей / Е.В. Аралова, Н.П. Куприна, Н.И. Покатаева, С.П. Кокорева, Л.А. Сахарова // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, №3. – С. 28 – 29.
69. Клинико-функциональные проявления бронхолёгочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М.В. Вершинина [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2014. – №2. – С. 34 – 40.
70. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков / Г.Ю. Калаева [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №2. – С. 135 – 139.
71. Клинические признаки и особенности вегетативного статуса у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани / И.А. Викторова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т.7, №5. – С. 15 – 21.
72. Кляцкин С.А. Определение гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных / С.А. Кляцкин, Р.И. Лифшиц // Лабораторное дело. – 1989. – №10. – С. 51 – 53.
73. Кондусова Ю.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей: особенности течения и реабилитации: дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Кондусова ; Воронежск. гос. мед. акад. – Воронеж, 2009. – 134 с.
74. Кондусова Ю.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей, страдающих бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / Ю.В. Кондусова, А.В. Почивалов, А.В. Крючкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 187 – 192.
75. Конорева Н.А. Кардио-респираторная система при внебольничной пневмонии у молодых пациентов с синдромом недифференцированной

- соединительнотканной дисплазии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Конорева ; Магнитогорский гос. ун-т. – Магнитогорск, 2006. – 23 с.
76. Копцева А.В. Формирование задержки внутриутробного развития детей, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Копцева, А.Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №2. – С. 84 – 90.
77. Коржов И.С. Течение заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.С. Коржов // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, №3. – С. 25 – 30.
78. Корнеев А.А. Условия применения критериев Стьюдента и Манна – Уитни / А.А. Корнеев, А.Н. Кричевец // Психологический журнал. – 2011. – Т. 32, №1. – С. 97 – 110.
79. Косенко И.М. Антибактериальная терапия внебольничных респираторных и ЛОР-инфекций: новые возможности в преодолении резистентности / И.М. Косенко // Фарматека. – 2011. – №18. – С. 15 -20.
80. Костик И.А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Костик ; Санкт-Петербургск. мед. акад. последипломн. образования. – Санкт-Петербург, 2009. – 22 с.
81. Косягин Д.В. Осаждение гликозаминогликанов мочи этанолом, их очистка и исследование / Д.В. Косягин // Лабораторное дело. – 1989. – №8. – С. 34 – 36.
82. Краснова Е.И. Маркеры мезенхимальной дисплазии при врожденном обструктивном мегауретере у детей / Е.И. Краснова, Л.А. Дерюгина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №3. – С. 90 – 95.
83. Крель А.А. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике / А.А. Крель, Л.Н. Фурцева // Вопросы медицинской химии. – 1968. – №6. – С. 635 – 639.
84. Кузнецова Т.П. Модификация определения содержания оксипролина в сыворотке крови / Т.П. Кузнецова, Л.Я. Прошина, М.Н. Приваленко // Лабораторное дело. – 1982. – №8. – С. 8 – 10.

85. Кучмаева Т.Б. Роль экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов в развитии дыхательной недостаточности у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Б. Кучмаева ; Ставропольск. гос. мед. акад. – Владикавказ, 2008. – 23 с.
86. Лагодина Н.А. Клиническая оценка недифференцированной соединительнотканной дисплазии при синдроме бронхиальной обструкции у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Лагодина ; Ставропольск. гос. мед. акад. – Ставрополь, 2007. – 24 с.
87. Лобанов Ю.Ф. Физическое развитие и качество жизни здоровых школьников г. Барнаула / Ю.Ф. Лобанов, Е.Б. Скляр, М.А. Михалева // Вестник алтайской науки. – 2010. – Т. 8, №1. – С. 16 – 22.
88. Лялюкова Е.А. Аномалии панкреатодуоденальной зоны у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинические проявления, тактика ведения / Е.А. Лялюкова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, №3. – С. 74 – 76.
89. Лялюкова Е.А. Нарушение пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.А. Лялюкова // Лечащий врач. – 2014. – №2. – С. 47 – 51.
90. Магниева тайны библиотеки Кохрана: современный взгляд на проблему / О.А. Громова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, №5. – С. 20 – 27.
91. Мадякин П.В. Клинико-биохимические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с хронической болью в спине : автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.В. Мадякин ; Казанск. гос. мед. акад. – Казань, 2012. – 21 с.
92. Мамбетова А.М. Антенатальные факторы риска формирования синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с врожденными пороками органов мочевой системы / А.М. Мамбетова, Р.А.

- Жетищев, Н.Н. Шабалова // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, №2. – С. 16 – 19.
93. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.М. Мамбетова ; Санкт-Петербургск. гос. педиатрич. мед. акад. – Санкт-Петербург, 2012. – 40 с.
94. Мамбетова А.М. Степень тяжести дисплазии соединительной ткани у детей: связь с характером перинатальной патологии и течением вторичного хронического пиелонефрита / А.М. Мамбетова, Р.А. Жетищев, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №3. – С. 12 – 17.
95. Мартынов А.И. Беременность у женщин с дисплазией соединительной ткани: акушерские и перинатальные аспекты : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Мартынов ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. – Москва, 2011. – 25 с.
96. Мартынов А.И. Результаты длительной терапии оротатом магния пациентов с пролапсом митрального клапана / А.И. Мартынов, Е.В. Акатов, О.П. Николин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, №3. – С. 30 – 35.
97. Марушко Ю.В. Особенности течения заболеваний органов дыхания у детей с признаками дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Марушко, Е.Д. Московенко // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 275 – 281.
98. Мизерницкий Ю.Л. Современные подходы к диагностике и комплексной терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей / Ю.Л. Мизерницкий, Е.В. Сорокина // Фарматека. – 2014. – №3. – С. 30 – 37.
99. Милковска-Димитрова Т. Вродена съединителнотъканна малостойност у децата / Т. Милковска-Димитрова, А. Каракашов. – София: Медицина и физкультура, 1987. – 190 с.

100. Москвина Ю.В. Нарушения сердечного ритма у пациентов с дисплазией соединительной ткани в практике врача-терапевта: диагностическая тактика, прогноз : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Москвина ; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2012. – 23 с.
101. Мурзина Ю.М. Состояние здоровья и качество жизни детей, посещающих детские дошкольные образовательные учреждения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Мурзина ; Оренбургск. гос. мед. акад. – Оренбург, 2011. – 23 с.
102. Нарушение ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – №6. – С. 43 – 47.
103. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритм диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций / Т.И. Кадурина [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, №5. Приложение. – 40 с.
104. Наследственные нарушения дисплазии соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение / Э.В. Земцовский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 99, №1. Приложение 1. – 32 с.
105. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани: диагностика, лечение, реабилитация: учеб. - метод. пособие / Е.Г. Бутолин [и др.] / под ред. Т.Е. Чернышовой. – Ижевск, 2012. – 95 с.
106. Нестеренко З.В. Бронхиальная астма у детей: современные особенности клинического течения и формирования осложнений / З.В. Нестеренко // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 201 – 208.
107. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей / З.В. Нестеренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №6. – С. 62 – 64.
108. Нечаева Г.И. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г.И. Нечаева, М.В. Вершинина, С.Е. Говорова // Пульмонология. – 2010. – №3. – С. 5 – 10.

109. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – Москва: Издательство РАЕН, 2012. – 528 с.
110. Новые подходы к диагностике синдрома Марфана / Е.Б. Лунева [и др.] // Российский семейный врач. – 2012. – Т. 16, №3. – С. 14 – 19.
111. Орлова Н.А. Дисплазия соединительной ткани и структурно-функциональное состояние эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Орлова ; Башкирск. гос. мед. ун-т. – Уфа, 2008. – 20 с.
112. Особенности вегетативной регуляции у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / А.А. Семенкин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, №3. – С. 56 – 59
113. Особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей в возрастном аспекте / А.А. Баранов [и др.] // Медицинский научный и учебно – методический журнал. – 2002. – №6. – С. 131 – 148.
114. Особенности лицевых болей при дисплазии соединительной ткани / И.А. Куприянов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, №3. – С. 72 – 75.
115. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани / Е.П. Тимофеева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, №3. – С. 53 – 56.
116. Острополец С.С. К проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / С.С. Острополец // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 62 – 65.
117. Острые бронхиты у детей раннего возраста с недифференцированной соединительнотканной дисплазией / А.А. Балдаев [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – С.172 – 176.

118. Острый бронхит в практике врача-педиатра: современные возможности эффективной терапии / А.Л. Заплатников [и др.] // Педиатрия. – 2014. – №2. – С. 91 – 95.
119. Ошлянская Е.А. Иммунные нарушения у детей с дисплазией соединительной ткани как возможный предиктор ревматической патологии / Е.А. Ошлянская, Л.И. Омельченко, В.П. Чернышов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 57 – 64.
120. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / Л.В. Капустина [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 189 – 195.
121. Пискунов А.С. Влияние синдрома дисплазии соединительной ткани на качество жизни больных после герниопластики паховых грыж / А.С. Пискунов, В.Н. Репин // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №1. – С. 27 – 29.
122. Показатели оксидативного стресса у детей подросткового возраста при дисплазии соединительной ткани / Т.В. Починок [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №6. – С. 163 – 164.
123. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков / В.Г. Арсентьев [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 82, № 1. – С. 135–138.
124. Полякова Т.С. Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика / Т.С. Полякова, Е.П. Полякова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, №2. – С. 65 – 69.
125. Пономарева Л.И. Состояние глоточной миндалины и формирование здоровья детей / Л.И. Пономарева, А.Ф. Виноградов, Ю.А. Алексеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №2. – С. 109 – 113.

126. Применение препаратов магния при лечении нарушений ритма сердца у детей / Е.К. Ерастова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, №2. – С. 63 – 68.
127. Пшепий А.Р. Оценка эффективности терапии препаратом Магнерот при различных диспластических синдромах и фенотипах / А.Р. Пшепий // Дисплазия соединительной ткани: журнал для практикующих врачей. – 2008. – № 1. – С.19–22.
128. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Трудный пациент. – 2009. – №1 – 2. – С. 35 – 39.
129. Ревякина В.А. Аллергический ринит или аденоидные вегетации/аденоидит. Где истина? / В.А. Ревякина, Т.И. Гаращенко, А.М. Самохват // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №1. – С. 59 – 63.
130. Реева С. В. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис ... канд. мед. наук / С.В. Реева; Санкт–Петербургск. гос. акад. последипломн. образования. – Санкт-Петербург, 2004. – 139 с.
131. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазией соединительной ткани / В.Г. Арсентьев [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №4. – С. 27 – 30.
132. Рецидивирующий бронхит у детей с системной дисплазией соединительной ткани / Ю.К. Больбот [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 264 – 270.
133. Роль полиморфизма гена интерлейкина-1 β в развитии воспаления глоточной миндалины / Н.В. Терскова [и др.] // Российская отоларингология. – 2010. – Т. 49, №6. – С. 87 – 93.
134. Садовая Е.С. Качество жизни населения мира: измерение, тенденции, институты / Е.С. Садовая, В.А. Сауткина. – Москва: ИМЭМО РАН, 2012. – 208 с.

135. Самотокин М.Б. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у детей с гиперплазией глоточной миндалины / М.Б. Самотокин, Т.И. Шустова, Н.Н. Науменко // Российская отоларингология. – 2009. – Т. 41, №4. – С. 118 – 124.
136. Самсыгина Г.А. Лечение инфекций верхних дыхательных путей у детей / Г.А. Самсыгина // Фарматека. – 2014. – №1. – С. 50 – 54.
137. Серeda Е.В. Клинико-бактериологическая эффективность инновационной формы амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Солютаб) при болезнях органов дыхания у детей / Е.В. Серeda, Л.К. Катасова // Трудный пациент. – 2010. – №5. – С. 6 – 11.
138. Сидорович О.В. Развитие, особенности течения заболеваний, ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Сидорович ; Саратовск. гос. мед. ун-т. им. В.И. Разумовского. – Саратов, 2011. – 23 с.
139. Сичинава И.В. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани / И.В. Сичинава, А.Я. Шишов, Н.А. Белоусова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №4. – С. 6 – 10.
140. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.П. Тимофеева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, №4. – С. 112 – 116.
141. Сорока Н.Д. Острый бронхит у детей: состояние проблемы, актуальные пути решения / Н.Д. Сорока // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №6. – С. 106 – 114.
142. Состояние адаптивно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани сердца / Г.М. Кульнязова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, №3. – С. 63 – 66.
143. Спасов А.А. Магний и окислительный стресс / А.А. Спасов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, №7. – С. 915 – 923.

144. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов / М.В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2011. – №6. – С. 43 – 46.
145. Стрельцова Е.В. Клинико-генеалогическая характеристика семейных проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Стрельцова ; Ставропольск. гос. мед. акад. – Ставрополь, 2011. – 23 с.
146. Стрельцова Е.В. Семейный анализ фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани / Е.В. Стрельцова, А.С. Калмыкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №1. – С. 36 – 39.
147. Тактика ведения детей с дисплазией соединительной ткани сердца / С.Ф. Гнусаев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №6. – С. 41 – 46.
148. Такушинова Ф.М. Клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф.М. Такушинова ; Ставропольск. гос. мед. ун-т. – Ставрополь, 2013. – 24 с.
149. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, №4. – С. 203 – 209.
150. Торшин И.Ю. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основа для магниальной терапии дисплазии соединительной ткани / И.Ю. Торшин, Е.Ю. Егорова, О.А. Громова // Лечащий врач. – 2010. – №8. – С. 71 – 76.
151. Трисветова Е.Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани / Е.Л. Трисветова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – №2 (14). – С. 80 – 92.
152. Трутнева Л.А. Особенности гастроудоденальных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л.А. Трутнева, В.В. Чемоданов // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, №2. – С. 12 – 17.

153. Тукай К.С. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (клинико-морфологическое исследование) : дис. ... канд. мед. наук / К.С. Тукай ; Челябинск. гос. мед. акад. – Челябинск, 2009. – 143 с.
154. Тулупов Д.А. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей / Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №1. – С. 172 – 175.
155. Усольцева Т.А. Особенности клинико-функциональных параметров у подростков с диспластикозависимыми изменениями сердца / Т.А. Усольцева, С.А. Макаров, Н.К. Перевощикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2009. – Т. 36, №1. – С. 9 – 14.
156. Ухолкина Г.Б. Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Г.Б. Ухолкина // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, №7. – С. 476 – 479.
157. Фармакотерапия при бронхитах у детей / Н.Н. Розина [и др.] // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / под ред. А.Н. Царегородцева, В.А. Таболина // Пульмонология. – Москва, 2002. – С. 145 – 154.
158. Фомина О.А. Клинико-функциональное обоснование применения радоновых ванн и физических нагрузок у лиц с симпатикотоническим типом синдрома вегетативной дистонии при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Фомина ; Омск. гос. мед. акад. – Томск, 2009. – 21 с.
159. Характер течения ГЭРБ, сочетанной с дисплазией соединительной ткани, у детей и подростков / Ю.С. Апенченко [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 175 – 178.
160. Чемоданов В.В. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова. – Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2009. – 140 с.
161. Чепурненко С.А. Влияние комбинированного препарата, содержащего магний и пиридоксин, на показатели гемостаза у юношей с первичным пролапсом

- митрального клапана / С.А. Чепурненко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 4, №8 – С. 84 – 87.
162. Черников В.В. Разработка и оценка эффективности русской версии опросника QUALIN для изучения качества жизни детей раннего возраста : дис. ... канд. мед. наук / Черников В.В. ; Научно-исслед. ин-т педиатрии НЦЗД РАМН. – Москва, 2009. – 107 с.
163. Шабалов Н.П. Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практики педиатра / Н.П. Шабалов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №4. – С. 6 – 13.
164. Шамов Б.А. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей / Б.А. Шамов, Т.Г. Маланичева, С.Н. Денисова. – Казань: Медицина, 2010. – 328 с.
165. Шахназарова М.Д. Клинические варианты патологии лёгких при синдромах Марфана и Элерса-Данлоса / М.Д. Шахназарова, Н.Н. Розина, А.Н. Семячкина // Пульмонология. – 2007. – №4. – С. 118 – 121.
166. Шахназарова М.Д. Моногенные болезни соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло) и бронхолёгочная патология / М.Д. Шахназарова, Н.Н. Розина, А.Н. Семячкина // Земский врач. – 2010. – №3. – С. 17 – 21.
167. Шахназарова М.Д. Поражение бронхолёгочной системы при моногенных заболеваниях соединительной ткани / М.Д. Шахназарова, Н.Н. Розина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 4, №49. – С. 11 – 13.
168. Шупина М.И. Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани / М.И. Шупина, Г.И. Нечаева // Лечащий врач. – 2014. – №4. – С. 38 – 41.
169. Эффективность терапии препаратом мексикор у пациентов при вегетативно – сосудистой дисфункции с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2012. – Т. 8, №6. – С. 26 – 31.

170. Юлиш Е.И. Хронический тонзиллит у детей / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2009. – № 6. – С. 58 – 66.
171. Ягода А.В. Диспластические синдромы и фенотипы в оценке изменений интервала QT при малых аномалиях сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких, Я.С. Григорян // Архивъ внутренней медицины. – 2011. – №1. – С. 44 – 47.
172. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани: особенности течения заболевания, терапевтическая тактика / Г.И. Нечаева [и др.]. – Москва: Медпрактика-М, 2012. – 100 с.
173. Яковлев В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 232 с.
174. Яковлев В.М. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск: ОГМА, 1994. – 217 с.
175. Яковлев В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. №3-2. – С. 9 – 12.
176. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma / S. Thavagnanam [et al.] // Clinical Experimental Allergy. – 2008. – Vol. 38. – P. 629 – 633.
177. A prospective evaluation of undiagnosed joint hypermobility syndrome in patients with gastrointestinal symptoms [Электронный ресурс] / A. Fikree [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Jan. 15. – ([http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(14\)00049-4/abstract](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(14)00049-4/abstract)).
178. Abdel-Aziz M. Asymptomatic cardiopulmonary changes caused by adenoid hypertrophy / M. Abdel-Aziz // Journal of Craniofacial Surgery. – 2011. – Vol. 22, №4. – P. 1401 – 1403.
179. Ades L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome / L. Ades // Heart Lung and Circulation. – 2007. – №16. – P. 28 – 30.

180. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue / A. Morgan [et al.] // *Annals of Rheumatology Diseases*. – 2007. – Vol. 66. – P. 1369 – 1373.
181. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based cross-sectional study / O. Kolokotroni [et al.] // *BMC Paediatrics*. – 2012. - Vol. 12. – P. 179.
182. Baltimore R.S. Re-evaluation of antibiotic treatment of streptococcal pharyngitis / R.S. Baltimore // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2010. – Vol. 22, №1. – P. 77 – 82.
183. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue / P. Brandtzaeg // *Advances in Otorhinolaryngology*. – 2011. – №72. – P. 20 – 24.
184. Brandtzaeg P. Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways / P. Brandtzaeg // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 183, №12. – P. 1595 – 1604.
185. Bravo J.F. Ehlers – Danlos syndrome, with special emphasis in the joint hypermobility syndrome / J.F. Bravo // *Revista Medica De Chile*. – 2009. – Vol. 137, №11. – P. 1488 – 1497.
186. C-type natriuretic peptide plasma levels are elevated in subjects with achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia / R.C. Olney [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 100, №2. – P. 355 – 359.
187. Carter E.M. Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders / E.M. Carter, C.L. Raggio // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2009. – Vol. 21, №1. – P. 46 – 54.
188. Childhood pneumonia in developing countries / R. Izadnegahdar [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2013. – Vol. 1, №7. – P. 574 – 584.
189. Cohen M.M.Jr. Some chondrodysplasias with short limbs: molecular perspectives / M.M.Jr. Cohen // *American Journal of Medical Genetics*. – 2002. – №112. – P. 304 – 313.
190. DeBette S. Neurologic manifestations of inherited disorders of connective tissue / S. DeBette, D. P. Germain // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2014. – №119. – P. 565 – 576.

191. Development of child-centered disease-specific questionnaires for living with asthma / M.J. Christie [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. – 1993. – Vol. 55, №6. – P. 541 – 548.
192. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, №1. – P. 5 – 34.
193. Disparities in assessments of asthma control between children, parents, and physicians / G. Shefer [et al.] // *Pediatric pulmonology*. – 2014. – Vol. 49, №10. – P. 943 – 951.
194. Does adenotonsillectomy alter IGF-1 and ghrelin serum levels in children with adenotonsillar hypertrophy and failure to thrive? A prospective study / M.Y. Jabbari [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2013. – Vol. 77, №9. – P. 1541 – 1544.
195. Downton S.B. Respiratory complications of Ehlers — Danlos syndrome type IV / S.B. Downton, S. Pincott, L. Demmer // *Clinical Genetics*. – 1996. – Vol. 50, №6. – P. 510 – 514.
196. Electrocardiographic abnormalities in young athletes with mitral valve prolapse / G. Markiewicz-Loskot [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2009. – Vol. 32, №8. – P. 36 – 39.
197. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia / I. Rudan [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2008. – Vol. 86, №5. – P. 408 – 416.
198. Exome sequencing identified new mutations in a Marfan syndrome family / G. Li [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2014. – Vol. 9, №1. – P. 25.
199. Gerley-Green S. Living with the hypermobility syndrome / S. Gerley-Green // *Rheumatology*. – 2001. – №40. – P. 487 – 489.
200. Glesby M.I. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue / M.I. Glesby // *The Journal of the American Medical Association*. – 1989. – Vol. 262. – P. 523 – 528.
201. Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. – Bethesda (MD): GINA, 2010. – 73 p.

202. Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain / R. Grahame // *Current Pain and Headache Reports*. – 2009. – Vol.13, №6. – P. 427 – 433.
203. Hakim J. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue / J. Hakim, A. Sahota // *Clinical Dermatology*. – 2006. — Vol. 24, №6. — P. 521 – 533.
204. Halper J. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins / J. Halper, M. Kjaer // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – №802. – P. 31 – 47.
205. Heart rate variability in patients with mitral valve prolapse – two types of autonomic nervous system dysfunction? / S. Trzos [et al.] // *Europe Heart Journal*. – 1994. – Vol. 15. – P. 581.
206. Huang T. Current advances in Holt-Oram syndrome / T. Huang // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2002. – Vol. 14, №6. – P. 691 – 695.
207. Identification and immunolocalization of the innate immune receptor CD14 in hypertrophic adenoids and tonsils / A. Ben-Yaakov [et al.] // *Immunological Investigations*. – 2011. – Vol. 40, №2. – P. 150 – 159.
208. Improving clinical recognition of Marfan syndrome / P.D. Sponseller [et al.] // *Journal of Bone and Joint Surgery*. – 2010. – Vol. 92, №9. – P. 1868 – 1875.
209. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders / S.A. Morris [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, №4. – P. 388 – 396.
210. Intrapleural corticosteroid injection in eosinophilic pleural effusion associated with undifferentiated connective tissue disease / E. Kim [et al.] // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. – 2013. – Vol. 75, №4. – P. 161 – 164.
211. Investigation of the effects of connective tissue mobilization on quality of life and emotional status in healthy subjects / E. Kavlak [et al.] // *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines*. – 2014. – Vol. 11, №3. – P. 160 – 165.

212. Judge D.P. Therapy of Marfan syndrome / D.P. Judge, H.C. Dietz // *Annual Review of Medicine*. – 2008. – Vol. 59. – P. 43 – 59.
213. Kivirikko K. Collagens and their abnormalities in wide spectrum of diseases / K. Kivirikko // *Annals of Medicine*. – 2003. – Vol. 25. – P. 113 – 126.
214. Komoroski M. Disorders of bone and bone mineral metabolism / M. Komoroski, N. Azad, P. Camacho // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2014. – №120. – P. 865 – 887.
215. Lack of consensus on tests and criteria for generalized joint hypermobility, Ehlers – Danlos syndrome: Hypermobile type and joint hypermobility syndrome [Электронный ресурс] / L. Remvig [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2014. – Jan. 24. – (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36402/pdf>).
216. LaMont L. E. Orthopedic aspects of collagen disorders / L.E. LaMont, S.M. Doyle // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2014. – Vol. 26, №1. – P. 79 – 84.
217. Landgraf J.E. Functional status and well-being of children representing three cultural groups: initial self-reports using CHQQCF87 / J.E. Landgraf, L.N. Abetz // *Health Psychology*. – 1997. – Vol. 12, №6. – P. 839 – 954.
218. Lu Q. Guidelines for management of community acquired pneumonia in children (the revised edition of 2013) (II) / Q. Lu // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2013. – Vol. 51, №11. – P. 856 – 862.
219. Magnesium: the forgotten electrolyte / W. Gonzalez [et al.] // *Bulletin of the Medical Association of Puerto Rico*. – 2013. – Vol. 105, №3. – P. 17 – 20.
220. Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S.C. Malpas // *Physiological Reviews*. – 2010. – Vol. 90. – P. 513 – 557.
221. Mieczkowski M. Magnesium homeostasis disorders: hypomagnesemia / M. Mieczkowski, M. Koscielska // *Wiad lec*. – 2013. – Vol. 66, №4. – P. 314 – 316.
222. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders [et al.] // *Forensic Science International*. – 2007. – Vol. 171, №2 – 3. – P. 127 – 130.

223. Miyake N. Elers – Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities / N. Miyake, T. Kosho, N. Matsumoto // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – №802. – P. 145 – 159.
224. Murphy-Ryan M. Hereditary disorders of connective tissue: a guide to the emerging differential diagnosis / M. Murphy-Ryan, A. Psychogios, N.M. Lindor // *Genetics in Medicine*. – 2010. – Vol. 23. – P. 324 – 328.
225. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse / Y.Turker [et. al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2010. – Vol. 26, №2. – P. 139 – 145.
226. Procollagen propeptide and pyridinium cross-links as markers of type 1 collagen turnover: sex- and age-related changes in healthy children / M. Zanze [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. – 1997. – Vol. 82, №9. – P. 2971 – 2977.
227. Pyeritz R.E. Marfan syndrome and related disorders / R.E. Pyeritz // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 86, №1. – P. 335 – 336.
228. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis / E.F. Juniper [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2004. – №23. – P. 287 – 291.
229. Remvig L. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature / L. Remvig, D.V. Jensen, R.C. Ward // *The journal of Rheumatology*. – 2007. – Vol. 34, №4. – P. 804 – 809.
230. Rigante D. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia / D. Rigante, G. Segni, A. Bush // *Respiration*. – 2001. – Vol. 68, №6. – P. 621 – 624.
231. Ross J. Joint hypermobility syndrome / J. Ross, R. Chahano // *British Medical Journal*. – 2011. – Vol. 342. – P. 7167.
232. Scadding G. Non-surgical treatment of adenoidal hypertrophy: the role of treating Ig E-mediated inflammation / G. Scadding // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2010. – Vol. 21, №8. – P. 1095 – 1106.

233. Senni K. Magnesium and connective tissue / K. Senni, A. Foucault–Bertaud, G. Godeau // Magnesium research. – 2003. – Vol. 16, №1. – P. 70 – 74.
234. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type 1 procollagen in healthy children from 1 st year of life to adulthood and in metabolic bone diseases / G. Saggese [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 1992. – Vol. 151, №10. – P. 764 – 768.
235. Simmonds J.V. Hypermobility and the hypermobility syndrome, part 2: assessment and management of hypermobility syndrome: illustrated via case studies / J.V. Simmonds, R.J. Keer // Manual Therapy. – 2008. – Vol. 13, №2. – P. 1 – 11.
236. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature / L.J. Tofts [et al.] // Pediatric Rheumatology Online Journal. – 2009. – Vol. 5. – P. 1 – 7.
237. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait [et al.] // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45. – P. 502 – 507.
238. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity / J.W. Varni [et al.] // Ambulatory Pediatrics. – 2003. – Vol. 3, №6. – P. 329 – 341.
239. The PedsQL™ in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale and Cancer Module / J.W. Varni [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 2094 – 2106.
240. The proxy problem: child report versus parent report in health-related quality of life research / N.C. Theunissen [et al.] // Quality of Life Research. – 1998. – Vol. 7, №5. – P. 387 – 397.
241. The reproducibility of the Childhood Asthma Questionnaires / D.J. French [et al.] // Quality of Life Research. – 1994. – Vol. 3, №3. – P. 215 – 224.
242. Torshin I.Y. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice / I.Y. Torshin, O.A. Gromova. – New York: Nova Science, 2009. – 250 p.
243. Type 9 collagen gene mutations can result in multiple epiphyseal dysplasia that is associated with osteochondritis dissecans and a mild myopathy / G.C. Jackson [et

- al.] // American Journal of Medical Genetics. – 2010. – Part A. – Vol. 152, №4. – P. 863 – 869.
244. Varni J.W. The PedsQL™ in pediatric rheumatology: Reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Rheumatology / J.W. Varni // Arthritis and Rheumatism. – 2002. – Vol. 46. – P. 714 – 725.
245. Weyman A.E. Marfan syndrome and mitral valve prolapse / A.E. Weyman, M. Scherrer-Crosbie // The Journal of Clinical Investigation. – 2004. – Vol. 114. – P. 1543 – 1546.
246. Wordsworth P. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects / P. Wordsworth // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 5. – P. 2267 – 2269.

Значимость клинических маркеров в оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани

№	Анализируемый показатель/признак	Балл
I	Физическое развитие/конституциональный тип	
	1. Индекс Кетле II – до 25 перцентиля	2
	Индекс Кетле II – от 25 до 10 перцентиля	3
	Индекс Кетле II – от 10 до 3 перцентиля	4
	2. Астенический тип конституции	2
II	Кожа, волосы, ногти, ушные раковины, рогавица, мышцы	
	1. Кожа бархатиста, нежная	2
	2. Кожа тонкая	3
	3. Кожа гиперэластичная	
	— лёгкая степень	3
	— умеренная степень	4
	— выраженная степень	6
	4. Келоидные рубцы	
	— единичные	2
	— множественные	3
	5. Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	4
	6. Атрофические стрии в нижнегрудном или поясничном отделе позвоночника	6
	7. Симптом «папиросной бумаги»:	
	— мелкие участки	3
	— крупные участки	6
	8. Петехии/экхимозы/носовые кровотечения	3
	9. Голубоватые/голубые склеры	2
	10. Волосы (тонкие/ломкие/участки алопеции)	2
	11. Ногти (мягкие/ломкие/расслаивающиеся)	2
	12. Ушные раковины (мягкие/сворачиваются в трубочку)	3
	13. Миотонический синдром	3
	14. Диастаз прямых мышц живота	3
	15. Грыжи/опущение органов/послеоперационные грыжи	4
II	Челюстно-лицевая область	
	1. Узкий лицевой скелет	2
	2. Сужение челюстей	2
	3. Хруст, подвывихи височно-нижнечелюстного сустава	4
	4. Готическое/высокое нёбо	3
	5. Большие размеры/аномалия прорезывания зубов	3
	6. Нарушение прикуса	2
	7. Некариозное поражение эмали (гипоплазия) эрозия/клиновидные дефекты	3
	8. Парадонтит	3
	9. Кариес зубов	2
I	Костно-суставная система	
	1. Долихостеномелия	4
	2. Гипермобильность суставов:	
	— умеренная	3
	— выраженная	6
	3. Арахнодактилия	6
	4. Сколиоз	
	— I степени	3
	— II степени	4
	— III степени	6
	5. Патологический кифоз грудного отдела позвоночника	4

Приложение №1 (Продолжение)

№	Анализируемый показатель/признак	Балл
	6. Патологический лордоз поясничного отдела позвоночника	2
	7. Асимметрия стояния лопаток, «вялая осанка»	2
	8. Плоская спина	2
	9. Боли в области позвоночника	4
	10. Асимметрия костей таза	2
	11. Воронкообразная деформация грудной клетки:	
	— I степени	3
	— II степени	4
	— III степени	6
	12. Килевидная деформация грудной клетки	6
	13. Плоскостопие: поперечное/продольное	3
	14. Вальгусная установка стоп	3
	15. Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей	3
	16. «Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	2
	17. Макродактилия первого пальца стопы	2
	18. Артралгии/микротравматический преходящий синовит	4
	19. «Хруст» в суставах	2
V	Половая система	
	1. Задержка полового развития	2
	2. Ювенильные маточные кровотечения	2
	3. Вялая мошонка	2
	4. Паховые/пахово-мошоночные грыжи	3
	5. Варикоцеле	3

**Значимость клинико-инструментальных и лабораторных показателей в
диагностике тяжести дисплазии соединительной ткани**

№.	Анализируемый показатель	Баллы
I	Сердечно-сосудистая система	
	1. Дополнительная хорда/единичные трабекулы в полости левого желудочка	2
	2. Миксематозные изменения клапана/нескольких клапанов	3
	3. Проплапс митрального клапана	
	— без регургитации/с регургитацией I степени	1
	— с регургитацией II степени	2
	— с регургитацией III степени	3
	— с регургитацией I- II степени нескольких клапанов	4
	4. Дилатация фиброзных колец	6
	5. Расширение корня аорты/легочной артерии/пролабирование стенки правого предсердия и др.	6
	6. Сочетание пролабирования створок клапанов с ВПС	3
	7. Ангиодисплазии (артериальные, венозные, смешанные)	2
	8. Бикуспидальный аортальный клапан	1
	9. Дистопия папиллярных мышц	2
	10. ЭКГ-изменения: синусовая аритмия/брадикардия, укорочение интервала PQ, суправентрикулярная экстрасистолия и др.	2
	11. Торако-диафрагмальный синдром	6
	12. Варикозное расширение вен нижних конечностей	
	— легкой степени	2
	— средней степени	3
	— тяжелой степени	4
	13. Варикозное расширение сосудов малого таза	3
II	Органы зрения	
	1. Радиально-лакунарный тип радужки	3
	2. Миопия:	
	— легкая	2
	— средняя	3
	— тяжелая	6
	3. Мегалокорнеа	4
	4. Плоская роговица	4
	5. Подвывих хрусталика	6
	6. Отслойка сетчатки	6
	7. Деструкция стекловидного тела	6
	9. Ангиопатия сетчатки	3
	10. Астигматизм/гиперметропия	1
III	Бронхолегочная система	
	1. Дискинезия/пролабирование/трахео/бронхомегалия	4
	2. Бронхоэктатическая эмфизема Лешке	4
	3. Спонтанный пневмоторакс	6
	4. Буллезная эмфизема легких	5
	5. Хроническая обструктивная болезнь легких	3

Приложение №2 (Продолжение)

№,	Анализируемый показатель	Баллы
IV	Желудочно-кишечный тракт	
	1. Дискинезия желчевыводящих путей на фоне функциональных/анатомических нарушений (перегибы, 8-образная форма, мембраны и др.)	2
	2. Гастроптоз, гепатоптоз, спланхноптоз	3
	3. Мегаколон, долихосигма	4
	4. Дивертикулы пищевода, кишечника, первичная недостаточность баугиниевой заслонки	5
	5. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	5
	6. Хронический гастродуоденит в сочетании с рефлюксной болезнью:	
	— 1 степени	2
	— 2 степени тяжести	4
	— 3 степени тяжести	6
	7. Хронический эзофагит, бульбит, колит и др.	2
V	Нервная система	
	1. Синдром вегетативной дистонии	2
	2. Синкопальные состояния	3
	3. Ювенильный остеохондроз	4
	4. Ювенильный остеохондроз/грыжи Шморля	5
	5. Вертебробазилярная недостаточность на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника/аномалии Киммерли/кранио-цервикального отдела позвоночника	4
	6. Пояснично-крестцовая дуральная эктазия	6
	7. Врожденная мальформация сосудов головного мозга/позвоночных артерий	4
	8. Психические и поведенческие расстройства:	
	— аффективные	2
	— панические	2
	— ипохондрические	2
	— церебрастенические	3
	— астенические	4
VI	Мочевыделительная система	
	1. Нефроптоз	3
	2. Атония чашечно-лоханочной системы	2
	3. Дисметаболическая нефропатия	2
	4. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	3
VII	Иммунная система	
	1. Рацидивирующие вирусные/бактериальные инфекции	2
	2. Данные иммунологического обследования	
	— уменьшение показателей до 10% от нормы	2
	— уменьшение от 10% до 30% от нормы	3
	— уменьшение показателей более 30% от нормы	4
VII	Лабораторные показатели обмена соединительной	
	— уменьшение/увеличение показателей до 10% от нормы	2
	— уменьшение/увеличение показателей от 10% до 30% от нормы	3
	— уменьшение/увеличение показателей более 30% от нормы	4
IX	Денситометрия	
	Остеопения осевого скелета	
	— до 10% от нормы	3
	— от 10% до 20% от нормы	4
	— от 20% до 30% от нормы	5
	— более 30% от нормы	6

Критерии гипермобильности суставов по P. Beighton (1998)

Способность	Суставы	
	правый	левый
<ul style="list-style-type: none"> • пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90 	1	1
<ul style="list-style-type: none"> • пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки 	1	1
<ul style="list-style-type: none"> • пассивно разогнуть локтевой сустав > 10 	1	1
<ul style="list-style-type: none"> • пассивно разогнуть коленный сустав > 10 	1	1
<ul style="list-style-type: none"> • интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей 	1	
Итого	9	

Сумма показателей от 0 до 2 баллов – физиологическая норма

Сумма показателей от 3 до 5 баллов – умеренная гипермобильность суставов

Сумма показателей от 6 до 9 баллов – выраженная гипермобильность суставов

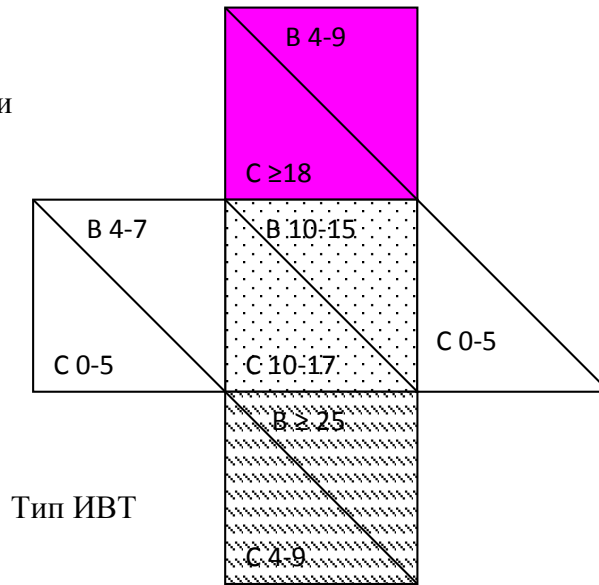
Значимость клинических признаков и показателей ЭКГ в оценке исходного вегетативного тонуса

№	Признак	Симпатикотония	Балл	Эйтония	Ваготония	Балл
1	Масса тела	снижена	3	нормальная	ожирение	2
2	Цвет кожи	бледный	3	нормальный	скл. к покраснению	2
3	Сосуд рисунок	отсутствует	-	не выражен	«мраморный», акроцианоз	2
4	Сальность кожи	снижена	1	нормальная	угревая сыпь	1
5	Потоотделение	уменьшено	1	нормальное	дист. гипергидроз	1
6	Дермографизм	белый, розовый	3	нестойкий, красный	возвышающийся, красный стойкий	3
7	Склон. к отеком	нет	-	нет	есть, пастозность	2
8	Аллергич. реакции	не характерны	-	нехарактерны	характерны	2
9	Температура тела	скл. к повышению	2	нормальная	скл. к пониженной	2
10	Темп. при ОРИ	гипертермия	2	соотв. заболев.	субфебрилитет	2
11	Озноб, дрожь	характерны	2	нехарактерны	-	-
12	Чувство зябкости	-	-	нехарактерно	характерны	2
13	Перенос духоты	-	-	удовлетворит.	плохая	2
14	ЧСС	скл. к повышению	3	соотв. возрасту	брадикардия	2
15	САД	скл. к повышению	2	соотв. возрасту	пониженное	2
16	ДАД	скл. к повышению	2	соотв. возрасту	пониженное	2
17	Кардиалгии	иногда	2	нехарактерны	характерны	2
18	Обмороки	нет	-	нет	характерны	3
19	Ш тон на верушке	отсутствует	-	нет	характерны	3
20	Головокружение	нет	-	нехарактерно	характерны	3
21	Вестибулопатии	нет	-	нехарактерны	характерны	3
22	Одышка (вздохи)	нет	-	нехарактерно	характерны	2
23	Бронхоспастич. р-ии	нет	-	нехарактерны	характерны	1
24	Аппетит	повышен	2	нормальный	снижен	2
25	Слюноотделение	снижено	2	нормальное	повышено	1
26	Тошнота	нет	-	нехарактерна	характерны	2
27	Боли в животе	нет	-	нехарактерны	характерны	2
28	Моторика кишечника	атонические запоры	2	нормальная	спастические запоры	2
29	Головные боли	бывают, чаще при возбуждении	1	нехарактерны	характерны, чаще мигренеподобные	3
30	Психич. активность	возбудимые, увлекаемые, невнимательные.	2	уравновешенные спокойные	апатичные, инертные, ипохондричные	2
31	Физич. активность	не сидит на месте	1	достаточная	повыш. утомляемость	1
32	Боли в ногах «с-м беспокойных ног»	нет	-	нехарактерны	характерны	2
33	Сон	Беспокойный, «жаворонок», трудно засыпает	3	спокойный	глубокий, «сова», трудно просыпаются	2
ЭКГ						
34	Синусовая аритмия	не выражена	2	в пределах 10%	выражена >10%	2
35	Амплитуда зубца Р	выше 3 мм.	2	2-3 мм.	ниже 2 мм.	2
36	Интервал PQ	укороч. 0,11 – 0,12	2	0,12 – 0,18	удлин. 0,18-0,20 АВ блокады I-II ст.	2
37	Зубцы Т в V5-V6	уплощенные, ниже 3 мм.	2	нормальные	высокие, заостренные	2
38	Сегмент ST	смещен ниже изолинии	2	по изолинии	смещен выше изолинии, с-м ранней реполяризации	1

Критерии оценки исходного вегетативного тонуса

C-сумма баллов по симпатикотонии

B-сумма баллов по ваготонии



Тип ИВТ

