

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Загребина Елена Владимировна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ НА ФОНЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Специальность 14.01.08.- Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени

Кандидата медицинских наук

Руководитель:
Доктор медицинских наук
Профессор Черданцева Г.А.

Екатеринбург - 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 Современные представления о роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании состояния здоровья и течения заболеваний у детей	9
1.1. Современные представления о дисплазии соединительной ткани.....	9
1.2. Диагностика НДСТ	13
1.3. Роль НДСТ в течении и исходах заболеваний и ППЦНС у детей	15
Глава 2 Материалы и методы исследования	22
Глава 3 Клиническая характеристика наблюдаемых детей.....	32
3.1. Особенности состояния здоровья родителей, течение ante-, интра- и перинатальных периодов у наблюдаемых больных.	32
3.2. Клиническая и неврологическая характеристика наблюдаемых больных в возрасте 1 месяца.	45
3.3. Клиническая и неврологическая характеристика наблюдаемых детей на первом году жизни.	50
Глава 4 Результаты лабораторно-инструментального обследования наблюдаемых больных.....	64
4.1. Результаты инструментального исследования нервной системы.....	64
4.2. Результаты ультразвукового исследования висцеральных органов, сердца и тазобедренных суставов	67
4.3. Результаты определения С-концевых телопептидов и гиалуроновой кислоты.....	69
Глава 5 Ранняя диагностика НДСТ у наблюдаемых больных.	71
Обобщение результатов	79
Выводы	84
Практические рекомендации.....	85
Список литературы:	86

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система

ВСД – вегето-сосудистые дисфункции

ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физкультура

НСГ – нейросонография

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

РНК – рибонуклеиновая кислота

СТ – соединительная ткань

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭХО-КГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Последнее десятилетие в России характеризуется ростом патологии у детей с периода раннего онтогенеза. В частности, на протяжении ряда лет более 20% детей рождаются с перинатальным поражением центральной нервной системы (ППЦНС), и этот показатель продолжает неуклонно расти (Барашнев Ю.И., Баранов А.А.).

Возникновение и интенсивное развитие перинатальной неврологии как самостоятельной клинической дисциплины тесно связаны с углублением представлений о патофизиологических и патобиохимических механизмах повреждения головного мозга плода и новорожденного при перинатальной гипоксии. Известно, что роль данного периода онтогенеза в формировании полного спектра патологии нервной системы, определяющей дальнейшее качество жизни, чрезвычайно велика (Аронскинд Е.В., Ковтун О.П., Львова О.А.). Внедрение новых методов выхаживания и комплексной патогенетической терапии новорожденных с перинатальной патологией позволило существенно улучшить показатели младенческой смертности – с 19,9% в 1993 г. до 9,2% в 2009 г. Однако последствия перенесенной гипоксии-ишемии продолжают оставаться одной из ведущих причин неонатальной смертности и определяют неблагоприятный отдаленный прогноз. В структуре детской инвалидности заболевания нервной системы и органов чувств занимают одну из лидирующих позиций, переводя проблему из плоскости медицинской в медико-социальную (Володин Н.Н, Баранов А.А. 2009).

Одним из проявлений ППЦНС является синдром двигательных нарушений, который встречается по данным ряда авторов (Ковтун О.П., Львова О.А. 2008), у каждого четвертого новорожденного. Часто он сопровождается задержкой статико-моторного развития: такие дети

несколько позднее начинают держать голову, сидеть, ходить, овладевать навыками крупной и мелкой моторики.

Роль повреждающих факторов, их связь с уровнем нейроспецифических белков уже хорошо освещена в литературе последних лет, много работ посвящено изучению патогенеза перинатальных поражений. В то же время, мало данных и в отечественной, и в зарубежной медицинской литературе о связи неврологической симптоматики и соединительнотканной дисплазии.

Термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ), прочно вошёл в отечественную медицинскую литературу в конце 80-х годов. В настоящее время отмечается увеличение числа случаев этого заболевания. Частота данной патологии в популяции людей варьирует от 20 до 80% по данным различных авторов, эпидемиологических данных по распространению данной патологии нет (Викторова И.А., Земцовский Э.В., Кадурина Т.И. 2008).

Наиболее изученным при соединительнотканной дисплазии представляется состояние сердечно-сосудистой системы. Ряд авторов занимается выявлением связей данного синдрома с дисфункциями бронхо-легочной системы и желудочно-кишечного тракта. Остается неясным вопрос о частоте и клинической значимости отдельных «малых аномалий» развития, а также о сочетании внешних проявлений диспластического синдрома с характером и степенью вовлеченности центральной и вегетативной нервной систем.

Разработана технология диагностики ДСТ у детей первого года жизни. Л.А.Фоминой (2000) представлена оценка фенотипических признаков для детей старшего возраста, характерных для соединительнотканной дисплазии. Но нет четкого представления об особенностях развития нервной системы у детей первого года жизни на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, особого диспансерного наблюдения детей с данной патологией. Исходя из изложенного выше, представляется необходимым дальнейшее изучение роли дисплазии соединительной ткани в формировании

заболеваний нервной системы с целью ранней ее диагностики, клинической оценки, профилактики и лечения, связанных с нею состояний.

Цель работы: оценить роль НДСТ в генезе нарушений состояния здоровья и течения восстановительного периода ППЦНС у детей первого года жизни.

Разработать раннюю диагностику НДСТ у детей с первых месяцев жизни.

Задачи:

1. Определить частоту выявления признаков НДСТ среди детей первого месяца жизни с ППЦНС.
2. Провести анализ состояния здоровья родителей, особенности течения ante-, intra- и неонатального периода у детей первого года жизни с ППЦНС на фоне НДСТ и без неё.
3. Провести оценку физического, нервно-психического развития, структуры заболеваемости у детей первого года жизни с ППЦНС на фоне НДСТ и без неё.
4. Провести лабораторно-инструментальное обследование наблюдаемых больных.
5. Оценить информативные признаки, позволяющие диагностировать НДСТ у детей первых месяцев жизни и разработать алгоритм наблюдения за детьми с ППЦНС, ассоциированных с НДСТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У половины детей с ППЦНС выявлены фенотипические признаки НДСТ. При ассоциации ППЦНС и НДСТ характерно раннее появление и стойкое сохранение мышечной гипотонии, становление моторных и речевых функций идет с задержкой.
2. Ранняя клиническая оценка ассоциированных форм ППЦНС и НДСТ возможна на основе единого диагностического алгоритма, включающего расчетную формулу решающего правила, смоделированного на основе дискриминантного анализа.

Научная новизна

В результате проведенных исследований показано, что у детей младенческого возраста с НДСТ течение восстановительного периода ППЦНС сопровождается возрастанием частоты миотонического синдрома, замедлением темпов статико-моторного развития, отставанием формирования мелкой моторики и активной речи. Показано, что наличие признаков НДСТ сопровождается повышением содержания в сыворотке крови продуктов метаболизма соединительной ткани – гиалуроновой кислоты и С-концевых телопептидов.

Впервые проведено сравнительное исследование значимости лабораторных и диагностических тестов наличия НДСТ у детей с ППЦНС и оценена их корреляция с клиническими признаками. Установлено, что у детей первого года жизни диагностически значимым является уровень С-концевых телопептидов. Между уровнем последних и количеством фенотипических признаков установлена прямая корреляционная связь.

Методом дискриминантного анализа разработано решающее правило ранней диагностики НДСТ у детей первого года жизни с ППЦНС.

Практическая значимость

Результаты проведенных исследований позволили выявить особенности течения восстановительного периода ППЦНС у детей младенческого возраста с признаками НДСТ. Практическому здравоохранению предложены схемы диспансерного наблюдения и информативные признаки, позволяющие участковому педиатру и неврологу диагностировать наличие НДСТ у детей с ППЦНС в возрасте 1 месяц жизни.

По материалам диссертации подана заявка на патент «Способ ранней диагностики недифференцированной соединительнотканной дисплазии (НСТД) у детей первого года жизни» (приоритетная справка № 2010154555/14 от 30.12.2010).

Внедрение результатов работы

По теме исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 в рецензируемом издании:

1. Загребина Е.В. Клинико-морфологические особенности сердца у новорожденных с соединительнотканной дисплазией / Е.В. Загребина, О.А. Краева, Г.А. Черданцева // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины». Екатеринбург.- 2007.- С. 161-162.
2. Загребина Е.В. Особенности перинатальных поражений ЦНС при соединительнотканной дисплазии у детей / Е.В. Загребина, Г.А. Черданцева // Материалы Первого конгресса педиатров Урала.- Екатеринбург.-2008.- С. 104.
3. Загребина Е.В. Клинические особенности перинатальных поражений ЦНС при недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей / Е.В. Загребина, Г.А. Черданцева, О.А. Краева и др. // Уральский медицинский журнал. - 2008.- №12.- С.96-99.
4. Загребина Е.В. Состояние здоровья детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.В. Загребина, С.Ю. Захарова // Материалы итоговой научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» и ФГУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздравсоцразвития России».- Екатеринбург. - 2010. - С. 57.
5. Загребина Е.В. Состояние здоровья детей младенческого возраста с ППЦНС на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.В. Загребина, С.Ю. Захарова // Сборник материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии».- М.- 2011. -С.301.

Подана заявка на патент «Способ диагностики недифференцированной соединительнотканной дисплазии (НСТД) у детей первого года жизни» (№ приоритетной справки заявки 2010 154555/14 от 30.12.2010).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на Первом конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург 2008), на итоговой научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» и ФГУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздравсоцразвития России» «Современные возможности перинатологии и педиатрии» (Екатеринбург, декабрь, 2010). По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, список литературы, включающий 169 источников, в том числе 106 – отечественных и 63 – зарубежных. Работа содержит 30 таблиц, 3 рисунка.

Глава 1 Современные представления о роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании состояния здоровья и течения заболеваний у детей

1.1. Современные представления о дисплазии соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (dis- нарушения, plasia- развитие, образование) - нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [36, 41].

Основными структурными элементами соединительной ткани являются рыхлая соединительная ткань, которая составляет строму органов, окружает сосуды, нервы, мышцы, фасции, образует базальную мембрану клеток, артерии мышечного типа, артериолы; и плотная соединительная ткань, образующая связки, сухожилия, хрящи и кости [86,161,163,169].

Истинной внутренней средой организма является основное вещество СТ. Основное вещество содержит воду, протеины, гликозаминогликаны, неорганические соли и различные метаболиты.

Ко второй группе относятся мукопротеиды - углеводные комплексы, образованные в результате соединений кислых гликозаминогликанов с белками относительно слабыми связями.

К третьей группе относятся гликопротеиды - углеводно-белковые комплексы, характеризующиеся уже прочными связями. Гликопротеиды подразделяются на гликоиды, содержащие малые количества гексозаминов (0,5 - 4%), и мукоиды, содержащие более 4% гексозаминов.

Фибриллярные структуры СТ представлены в организме в виде коллагеновых и эластических волокон. В основе коллагеновых волокон лежит

белок коллаген [120,121,149]. Эластические волокна состоят из белка эластина. Их структуру дополняют гликопротеиды и их комплексы с белками [88].

Многообразие и сложность морфологии и функции соединительной ткани предполагает активное участие основных ее элементов в развитии многих видов патологии [19]. Огромное число звеньев, составляющих систему соединительной ткани, каждое из которых контролируется генами и может иметь повреждение последних, создает условия для генетической гетерогенности аномалий развития и заболеваний, протекающих с повреждением соединительной ткани. [21]

Аномальные тримеры коллагена гиперчувствительны не только к повышению температуры, но и к изменению рН и механическим нагрузкам [19]. В свою очередь нарушение биологических свойств коллагена приводит к прогрессивности соединительнотканых нарушений на уровне тканей и организма в целом [36].

В настоящее время появились сведения о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации соединительной ткани. Так В Steinman с соавторами (1993) показали, что разнообразие клинических проявлений дисплазии соединительной ткани можно объяснить не только мутацией различных генов или вариабельностью одного из них, но и действием средовых факторов [10, 137,146,148]. Показано, что изменчивость фенотипа при синдроме Элерсона-Данлоса лишь в 11,5% случаев обусловлена генетическими дефектами, а в остальных – связана с воздействием факторов внешней среды [114,116,152]. Диспластические изменения соединительной ткани могут быть обусловлены неблагоприятной экологической обстановкой, неадекватным питанием, стрессами, влиявшими на организм в процессе онтогенеза [44, 45]. Следовательно, вариация клинических проявлений ДСТ зависит от среды обитания.

Системность поражения при ДСТ во многом обусловлена всеобъемлющим распространением в организме самой соединительной

ткани, составляющей строма всех органов. Характер поражения органов обусловлен их собственными паренхиматозно-стромальными взаимоотношениями. Морфологические изменения в тканях и органах в принципе неспецифичны и проявляются сходно при различных дисплазиях в разной степени выраженности. Они выявляются уже в антенатальном и прогрессивно развиваются в последующих периодах жизни организма [30, 31, 67]. Генетически predetermined дефекты различных компонентов соединительной ткани обуславливают снижение ее стабильности, устойчивости, прочности, ведут к формированию клинических проявлений в тех органах и тканях, где развитие и целостность соединительной ткани имеют максимальное значение [12, 14]. Фенотипические и органые проявления зависят от преимущественности поражения плотной или рыхлой соединительной ткани. Именно этим и объясняется нарушение формообразования костной и хрящевой тканей, поражений кожи, сосудистых и клапанных образований сердца, выделительной системы и других органов [25, 42, 54, 62].

Среди наследственных заболеваний соединительной ткани, выделяют две группы: дифференцированные и недифференцированные дисплазии соединительной ткани [36, 67, 68]. Дифференцированные дисплазии соединительной ткани характеризуются определённым типом наследования, отчётливо очерченной клинической картиной, а в ряде случаев - установленным и хорошо изученным генным или биохимическим дефектом. Они встречаются в популяции достаточно редко. Например, несовершенный остеогенез с частотой 1:10000; синдром Элерса-Данлоса – 1:100000; синдром Марфана - 1:25000-68000. По своей молекулярно-генетической сути в большинстве случаев - это наследственные коллагенопатии. Особенности клинического течения конкретного заболевания зависят от характера мутационного повреждения гена, определяющего биохимический дефект соответствующего коллагена. Наследственные коллагенопатии можно

классифицировать с учётом генетического дефекта на путях синтеза либо распада коллагена.

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани диагностируются тогда, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни в одно из дифференцированных заболеваний. Данная патология встречается с частотой от 26 до 80% [31]. НДСТ — это генетически гетерогенная группа нозологических форм, ассоциированных с развитием многочисленных сопутствующих хронических заболеваний. Они могут иметь наследственную природу, причем чаще с признаками аутосомно-доминантного типа наследования.

Внимательный врачебный осмотр членов семьи пробанда, клинко-инструментальные и лабораторные исследования, выполненные по единой программе, позволяют обнаружить симптомы поражения соединительной ткани, которые не соответствуют ни одному из синдромальных заболеваний. Полиорганность и полисистемность поражения обусловлены, с одной стороны, “вездесущностью” соединительной ткани, а с другой - тем, что тератогенный терминационный период для многих органов и систем человека примерно одинаков. При клинко-генеалогическом обследовании родственников пациентов с НДСТ обнаруживается «семейное накопление» признаков соединительнотканной дисплазии.

Ряд авторов считают, что основу классификации наследственных болезней соединительной ткани должны составлять данные об известном первичном генетическом дефекте или об изменении аминокислотной последовательности соответствующих белков с учетом их участия в определенных метаболических циклах [36, 46]. Следует сказать, что единой, общепринятой классификации дисплазии соединительной ткани до настоящего времени не существует.

В связи с этим, данных о распространенности дисплазии соединительной ткани в настоящее время нет. Можно предполагать, что частота распространения этого синдрома достаточно велика, а информация,

получаемая различными авторами по этому вопросу, во многом зависит от используемых ими методических подходов и технической оснащенности [75, 84].

1.2. Диагностика НДСТ

В диагностике и прогнозе патологического процесса при ДСТ имеет значение изучение различных биохимических дефектов структуры коллагена, эластина, фибронектина, гликопротеидов и протеогликанов [1, 19, 41]. Биохимические маркеры распада соединительной ткани – это в основном различные фрагменты коллагена I типа. Эти маркеры определяются в моче или сыворотке крови. Основными биохимическими показателями, используемыми в клинической практике, служат гидроксипролин мочи, пиридиновые сшивки коллагена и продукты деградации коллагена I типа: N- и C-телопептиды.

Установлено изменение содержания оксипролина и гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче при синдромах Марфана, Стиклера, Элерса-Данлоса [111]. Показатели обмена соединительной ткани использовались как прогностические показатели течения самого диспластического процесса, так и присоединения различных осложнений со стороны сердца и сосудов [61]. Снижение экскреции общего оксипролина отмечено при деформациях грудной клетки, а повышение - у больных с идиопатическим сколиозом [45].

При анализе литературы данные о нормальных показателях C-концевых телопептидов в плазме крови у здоровых детей встречаются лишь в публикации Т.М. Ивашкиной и Т.Н. Котовой (2009 г.), где сообщается о проведенном обследовании 55 пациентов, 36 из которых были дети от 0 до 4 лет. О возрастных особенностях концентрации C-концевых телопептидов в плазме крови у детей докладывают в двух публикациях: А.А. Баранов и Л.А. Щепелягина (2002); И.Н. Цветная и Н.П. Ершова (2006). Средние значения, приводимые авторами, варьируют от $13,63 \pm 0,9$ нг/мл до $0,91 \pm$

0,37 нг/мл. Сведения о биохимических исследованиях интересны, перспективны, но противоречивы, разрозненны, не имеют систематизации. Это крайне затрудняет их использование в целях дифференциальной диагностики и прогноза течения заболевания.

Для оценки состояния соединительной ткани авторами предлагаются другие методы диагностики: изучение кожных биоптатов (А.Н. Орлова, 2000), оценка дерматоглифограммы (Л.А. Трутнева, 2007), остеоденситометрию (В.Г. Арсентьев 2009), определение генетических маркеров (И.А. Костик, 2008) [74]. Сведения по их информативности противоречивы.

Для выявления дисплазии соединительной ткани в клинической практике используются различные фенотипические шкалы: международная шкала M.J.Glesby (1989), шкала фенотипических признаков для оценки тяжести диспластического синдрома Фоминой Л.Н.(2000). На основании учета значимости отдельных признаков НДСТ В.М. Яковлев и Г.И. Нечаева (1994) разработали специальные диагностические таблицы с оценкой внешних, висцеральных и биохимических показателей для взрослых пациентов с диагностическим порогом +17 [102]. Э.В. Земцовский (2009) указывает на важность обнаружения так называемых «внутренних фенов» дисплазии соединительной ткани, которые были выявлены нами в том числе в проводимом исследовании с помощью ультразвукового исследования [37].

Многообразие висцеральных проявлений НДСТ требует от клинициста любой специальности предельного внимания, так как в данном случае речь идет о сложном процессе, затрагивающем организм в целом, и лечение одного из признаков болезни не решает всей проблемы и может приводить к развитию рецидивов и осложнений.

Таким образом, в последнее время все чаще ставится вопрос необходимости внедрения в практику методов ранней диагностики НДСТ, что позволит осуществлять соответствующую реабилитационную терапию и предотвращать прогрессирование заболевания [23, 26, 96, 100, 129, 133].

1.3. Роль НДСТ в течении и исходе заболеваний и ПЩНС у детей

Составляя в организме более половины массы тела, выполняя многочисленные и очень важные функции, соединительная ткань реагирует практически на все физиологические и патологические воздействия [55].

Первые признаки поражения соединительной ткани заметны уже при рождении. Обращают на себя внимание мышечная слабость, симптомы дисплазии тазобедренных суставов. У некоторых детей уже в периоде новорожденности диагностируются долихостеномелия, арахнодактилия, функциональный шум на верхушке сердца [46].

На первом году жизни у пациентов с ДСТ нередко определяются признаки задержки моторного развития. Они начинают держать голову и переворачиваться на 3-4 недели, а сидеть и ходить – на 1-1,5 месяца позже, чем их сверстники. Подавляющее большинство таких детей попадает под наблюдение детского невролога с диагнозом перинатальная энцефалопатия смешенного генеза, которая сопровождается различными синдромами: гипертензионным, миатоническим, псевдобульбарным, судорожным и другими. Характерной особенностью данных пациентов является относительная резистентность к традиционной терапии [34].

На втором – третьем году жизни у детей с НДСТ наблюдается мышечная гипотония, неустойчивость походки, вялая осанка, разные варианты деформации грудины и позвоночного столба, плоско-вальгусная установка стоп. Отмечается склонность к рецидивирующим бронхолегочным заболеваниям с тенденцией к затяжному течению [33].

В пяти – семилетнем возрасте обнаруживаются признаки дизартрии, дизлексии, повышенной нервной возбудимости, энурез.

Все проявления ДСТ следует разделять на группы в зависимости от органов, систем и тканей, вовлеченных в диспластический процесс. Ниже приведен перечень основных внешних и висцеральных признаков ДСТ а также изменений со стороны различных органов и систем, ассоциированных с различными формами ДСТ.

Костные

1. Килевидная деформация грудной клетки
2. Воронкообразная деформация грудной клетки
3. Долихостеномелия диагностируется при измерении длины сегментов

туловища

3.1 Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему менее 0,86

3.2 Размах рук/рост $> 1,05$

3.3 Отношение длина стопы:рост более 15%

3.4 Отношение длина кисти:рост более 11 %

4. Арахнодактилия

4.1 Симптом запястья

4.2 Симптом большого пальца

5. Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез

6. Кифоз и кифосколиоз

7. Прямая спина

8. Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее

9. Протрузия вертлужной впадины любой степени

10. Высокое арковидное небо

11. Нарушение роста и скученность зубов

12. Ломкость костей

13. Деформации черепа

14. Долихоцефалия

14.1 Гипоплазия скуловых костей

14.2. Ретрогнатия

Кожные

1. Повышенная (более 3 см) растяжимость кожи

2. Тонкая, легко ранимая кожа

3. Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос разной длины

4. Атрофические юношеские стрии (не вызванные ожирением или беременностью)

5. Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги

6. Келлоидные рубцы

7. Моллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен

Мышечные

1. Мышечная гипотония и/или гипотрофия

2. Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи

Суставные

1. Гипермобильность суставов (по P Beighton)

2. Спондилез

3. Спондилолистез

4. Вывихи, подвывихи более чем в 1 суставе или повторяющиеся, но в одном суставе

5. Медиальное смещение медиальной лодыжки

6. Плоскостопие продольное и/или поперечное

Глазные

1. Голубые склеры

2. Подвывих хрусталика

3. Аномально плоская роговица (по данным кератометрии)

4. Увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ)

5. Миопия

6. Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца вызывающая миоз

7. Эпикантус

8. Энофтальм

9. Скошенные книзу глазные щели (антимонголоидный разрез глаз)

Сердечно-сосудистая система

1. Расширение восходящего отдела аорты

2. Аортальная регургитация (вследствие бicuspidальной аорты или выраженной асимметрии трехстворчатого аортального клапана)

3. Проплапс митрального клапана

4. Другие малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), диагональные поперечные и множественные ложные хорды (ЛХЛЖ) и аномальные трабекулы левого желудочка(АТЛЖ)

5. Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза, или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет

6. Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет

7. Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет

8. Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте

9. Варикоцеле

10. Легкое образование гематом при незначительных ударах

Бронхо-легочная система

1. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)

2. Трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия

3. Легочная гипертензия

4. Поликистоз легких

5. Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически

6. Спонтанный пневмоторакс

Органы брюшной полости, малого таза и почек

1. Птозы органов брюшной полости и почек

2. Диафрагмальная грыжа

3. Несостоятельность кардии желудка

4. Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника

5. Аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря

6. Долихосигма

7. Недостаточность баугиниевой заслонки

8. Пропалс гениталий у женщин

9. Удвоение чашечно-лоханочной системы, поликистоз почек.

Современные возможности коррекции отдельных патологических процессов при дисплазиях соединительной ткани поставили проблему изучения их патогенеза на различных уровнях от макромолекулярного до уровня целостного организма. Безусловно, многие вопросы патогенеза ДСТ далеки от разрешения, особенно это относится к морфогенезу тех или иных нарушений формообразования соединительной ткани. Так, признаки ДСТ встречаются при хромосомных абберациях, генетических болезнях, но отдельные признаки, такие как деформация грудной клетки, нарушение формообразования сосудов, клапанов в отдельных локализациях встречаются и у вполне "здоровых" людей. Вероятнее всего, дисплазии соединительной ткани представляют многоуровневый процесс, связанный с нарушениями в сфере синтеза макромолекул, а отсюда с дефектами клеточных и фибриллярных структур, которые, в свою очередь, ведут к нарушению формообразования и функционирования органов и систем. Несомненно, основные вопросы, связанные с ДСТ, и пути их разрешения лежат в сфере молекулярной биологии, патоморфологии и клиники.

Прогрессирующий характер течения многих форм диспластических аномалий органов заставляет не только разрабатывать методы ранней диагностики по выявлению органных изменений, но и требует рассматривать данное состояние как высокий фактор риска (структурно-функционального фона) в возникновении приобретенных заболеваний, которые требуют поиска новых, более современных подходов в лечении и прогнозировании сочетанных форм поражения организма [22, 92].

Влияние дисплазии соединительной ткани на особенности течения различных заболеваний интересует большое количество ученых. Так, С.Н. Орлова, А.И. Рывкин изучали развитие рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита на фоне НДСТ [74], Г.И. Москвич и Л.А. Дулькин рассматривали клинические и морфологические особенности синдрома раздраженного кишечника у детей при НДСТ [64], А.Г. Беленький, Н.А. Шостак разбирали клинические проявления и дифференциальный диагноз гипермобильного синдрома [10], Т.Ф. Перетолчина исследовала возникновение аритмий у людей с НДСТ [78], А.А. Калдыбекова изучила особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне НДСТ [42], С.Е. Писарева занималась клинико-функциональными особенностями малых аномалий развития сердца и их динамикой на первом году жизни [80].

До настоящего времени остаются неизученными пути развития и патогенетические механизмы формирования основных клинических неврологических нарушений при дисплазии соединительной ткани, время наступления и тяжесть прогрессивных диспластических изменений, а также присоединение сопутствующей патологии [96, 100].

Современный подход к проблемам абилитации и реабилитации с позиций «раннего вмешательства» диктует требования к точности прогнозирования, максимально ранней диагностике и коррекции выявляемых отклонений [119,124,127,138,150,156,159,170].

По данным ряда авторов у каждого четвертого новорожденного ребенка с перинатальным поражением ЦНС встречается синдром двигательных нарушений, который проявляется повышением или снижением двигательной активности, мышечной гипо- или гипертонией, моно- или гемипарезом, реже – тетрапарезом, разнообразными гиперкинезами [48, 79, 83, 105].

Поскольку среди факторов, обуславливающих инвалидизацию неврологических больных, наибольшее значение имеют двигательные нарушения, становятся важными вопросы клиники, патогенеза и коррекции нарушения мышечного тонуса [85,105,164,167]. Состояние мышечного

тонуса и его роль в осуществлении двигательного акта не вызывает сомнения [76, 81]. Изменения мышечного тонуса при церебральной патологии носят разнообразный характер: мышечная гипотония в остром периоде поражения центральных мотонейронов и их проводников, мышечная дистония на фоне расстройств глубоких видов чувствительности, повышение мышечного тонуса в паретичных конечностях по спастическому или смешанному типу с присоединением пластичной ригидности [115,118,125,126,130,147,155,162]. Патопатология расстройств мышечного тонуса в настоящее время продолжает интенсивно изучаться в связи с влиянием различных структур головного и спинного мозга на состояние нейромоторного аппарата [89, 90]. Остаются малоизученными особенности становления моторных навыков и функций, нарушение мышечного тонуса при наличии дисплазии соединительной ткани у детей первого года жизни.

Проблема реабилитации таких детей, поиски новых современных методов их лечения, необходимость диспансерного наблюдения в настоящее время приобретает важное значение и доказывает актуальность проводимой нами работы. [32, 38, 70, 97].

Среди всех детей с ППЦНС необходимо выделить отдельную группу пациентов, имеющих дисплазию соединительной ткани как фоновое состояние, поскольку реабилитация данной категории детей, вероятно, будет иметь свои особенности. Дети младенческого возраста, особенно первых месяцев жизни, очень часто не имеют типичных проявлений НДСТ. Аспект ранней диагностики НДСТ у младенцев представляется важным, чему и посвящено данное исследование.

Глава 2 Материалы и методы исследования

С 2005 по 2008 г. мы наблюдали 90 детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы средней степени тяжести и 30 детей, выписанных из родильного дома с диагнозом здоров, не имеющими неврологической патологии в возрасте 1 месяц жизни.

Исследования проведены на базе отделения физиологии и патологии новорожденных (заведующий отделением – В.М. Кичигина) и клинко-диагностического отделения детской клиники (заведующий отделением Т.П. Котрехова) Уральского НИИ охраны материнства и младенчества (ФГУ «НИИ ОММ Минздравсоцразвития») (директор - д.м.н. проф. В.В.Ковалев).

Критерии включения в исследование: гестационный возраст 38-40 недель, отсутствие критических состояний в раннем неонатальном периоде, наличие клинических признаков ППЦНС, возраст ребенка 1 месяц.

Критерии исключения: наличие у детей врождённых пороков развития, генетических заболеваний и болезней обмена веществ, TORCH-ассоциированных заболеваний, церебральной ишемии тяжелой степени, задержки внутриутробного развития, недоношенности, а так же дети из многоплодной беременности.

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе проведено одномоментное клинко-неврологическое обследование детей 1-месячного возраста с ППЦНС с выявлением фенотипических признаков НДСТ.

На втором этапе проведено когортное наблюдение, клиническое и инструментальное обследование больных на протяжении первого года жизни.

Набор материала проводился сплошным методом. В зависимости от оценки по фенотипической шкале Фоминой (2000г) наблюдаемые больные были разделены на две подгруппы:

подгруппа 1 – 46 детей с признаками НДСТ

подгруппа 2 – 44 детей без признаков НДСТ.

В настоящее время общепринято оценивать наличие фенотипических признаков НДСТ по международной шкале M.J.Glesby (1989 г) (таблица 1).

Таблица 1

Структура признаков-фенов по фенотипической карте M.J.Glesby (1989 г.)

№	Признаки	№	Признаки
1	Астенический тип конституции	9	Высокое арковидное небо
2	Потеря нормальной осанки	10	Гипермобильный суставной синдром
3	Сколиоз позвоночника	11	Повышенная растяжимость кожи
4	Прямая спина	12	Множественные пигментные пятна на коже
5	Килевидная деформация грудной клетки	13	Положительный симптом «запястья»
6	Воронкообразная деформация грудной клетки	14	Положительный симптом «большого пальца»
7	Арахнодактилия	15	Миопия
8	Плоскостопие	16	Эктопия хрусталика

В нашем исследовании наблюдались дети от 1 месяца жизни. Поэтому оценить их по шкале M.J.Glesby не представлялось возможным, так как ряд признаков в данном возрасте еще не сформировались. Более приемлемой для оценки детей раннего возраста, на наш взгляд, является оценочная шкала Л.Н. Фоминой (2000).

Фенотипическая шкала бальной оценки тяжести дисплазии соединительной ткани по Л.Н.Фоминой (2000г) представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Значимость фенотипических признаков, характерных для дисплазии соединительной ткани

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Эпикант	2	Воронкообразная грудная клетка	6
Плоская грудная клетка	2	Легкое вдавление на груди	2
Гипертелоризм глаз	1	Астеническое телосложение	4
Патология зрения	4	Легкое возникновение синяков	3
Голубые склеры	1	Широкое переносье	1
Кифоз	4	Седловидный нос	2
Сколиоз	4	Оттопыренные уши	2
Изогнутые мизинцы	1	Приросшие мочки	1
Грыжи	3	Асимметрия носовой перегородки	2
Высокое небо	3	Слабость мышц живота	3
Бледность кожи	2	Поперечная исчерченность стоп	3
Плоскостопие	3	Повышенная растяжимость кожи	3
Кожа как «замша»	2	Неполная синдактилия 1 и 2 п. стопы	2
«Натоптыши»	2	Выраженный венозный рисунок кожи	3

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Нежная кожа	2	Выраженная гипермобильность суставов	4
Сандалевидная щель	2	Расширенные капилляры кожи лица, спины	2
Морщинистость кожи	2	Наличие рубчиков на коже	2
Hallux valgus	3	Килевидная грудная клетка	5
Пигментные пятна	1	Полая стопа	3

Сумма баллов свыше 12 свидетельствует о наличии у ребенка НДСТ.

Сумма баллов менее 12 – свидетельствует об отсутствии признаков НДСТ.

Группу контроля составили 30 детей первого года жизни, выписанных из родильного дома с диагнозом «здоров».

В целом дизайн исследования представлен на рисунке 1

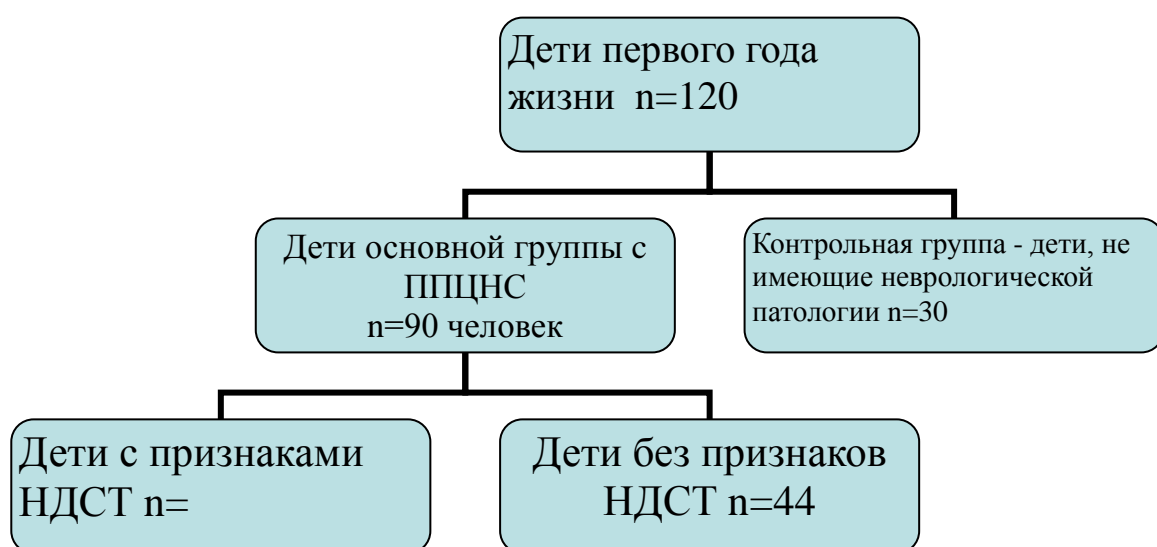


Рисунок 1. Дизайн исследований.

На протяжении первого года жизни, взятые под наблюдение дети, осматривались каждые 3 месяца, оценивалось физическое, нервно-психическое развитие, неврологический статус, структура заболеваний.

У всех детей, взятых под наблюдение, были проанализированы жалобы в соответствии с разработанной нами формализованной статистической карты и карты индивидуального развития ребенка (форма 112).

Для оценки физического развития использовались региональные нормативы и центильные таблицы («Оценка развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет» Екатеринбург 2001, Бабина Р.Т., Санникова Н.Е., Вахлова И.В.).

Нервно-психическое и статико-моторное развитие оценивалось с помощью Денверского скрининг-теста (1989), по шкале Мастюковой-Журбы(1981) и стандартным таблицам нервно-психического развития детей раннего возраста (Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. 1996 г.). Оценивались следующие параметры: состояние сенсорной, двигательной активности (грубые моторные навыки и тонкая моторно-адаптивная деятельность), речевого развития, эмоциональной сферы, навыки, поведенческая и социальная адаптация.

В возрасте 12 месяцев проводилось тестирование мышечной силы по 5-балльной шкале MRC (Медицинского научно-исследовательского совета Великобритании): 5 - норма; 4 - способность противостоять нагрузке и сопротивляться насильственному сгибанию - разгибанию; 3 - способность к полному свободному движению с преодолением нагрузки, но не насильственного сопротивления; 2 - способность к движению после удаления нагрузки; 1 - способность к движению минимальна; 0 - больной не способен совершать движения.

В нашем исследовании путем опроса проводилось изучение состояния здоровья отцов и матерей наблюдаемых больных, а так же родственников отцов и матерей на предмет заболеваний, сопряженных с наличием НДСТ. Матери наблюдаемых детей оценивались на предмет гипермобильности суставов с использованием шкалы Бейтона.

Критерии гипермобильности суставов.

1. Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны;
2. Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе;
3. Переразгибание локтевого сустава свыше 10 градусов;
4. Переразгибание коленного сустава свыше 10 градусов;
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Для установления гипермобильности необходимо наличие трех из этих симптомов. Применяется также оценка в баллах: 1 балл означает патологическое переразгибание на одной стороне одного сустава. Максимальная величина показателя, учитывая двухстороннюю локализацию, - 9 баллов (8 - за 4 первых пункта и 1 - за 5-й пункт). Показатель от 3 до 9 баллов расценивается как состояние гипермобильности, до 2 баллов - как вариант нормы.

Наблюдаемым больным проводилось и лабораторно-инструментальное обследование.

Перечень инструментальных методов, использованных в работе, и аппаратура, представлены в таблице (таблица 3).

Таблица 3

Перечень инструментальных методов исследования, использованных для обследования больных

Наименование метода	Наименование аппаратуры	Количество исследований
Эхокардиография	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	120
Электроэнцефалография	Аппарат «Галилед- 200», страна производитель- Италия	32
Нейросонография	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	305
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	120
Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	45
Всего		622

Биофизические методы проводились на ультразвуковом аппарате «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).

- 1) Нейросонографическое исследование проводилось в возрасте 1

месяц, 6 месяцев и в 12 месяцев (при наличии открытого родничка) по стандартной методике, включающее в себя модифицированное чрезродничковое исследование (8 фронтальных (F0 – F7) и 4 сагитальных (S0 – S3) плоскости, исследования в плоскостях S1 – S3 проводились как правого так и левого полушарий головного мозга), дополненное транскраниальным сканированием в режимах ТН0 – ТН 2. При исследовании головы ребенка использовались как секторный (частота 3,5 МГц), так и линейный датчики (частота 5 МГц). Принцип обозначения режимов сканирования следующий - первая буква указывает на расположение датчика (точка сканирования): Т (temporalis) – височная; F (frontalis) – лобная; S (suboccipitalis) – субокципитальная точки. Следующая буква обозначает ориентацию плоскостей сканирования: Н (horisontalis) – горизонтальные плоскости. Последующая цифра указывает на номер стандартной плоскости.

При транскраниальной ультрасонографии проводилось исследование сначала с одной, а затем с другой стороны. Основные задачи в данном режиме: а) оценка морфологического состояния мозга в зоне сканирования (средний мозг, цистерны основания, полюсные, межполушарные и базальные отделы противоположного от датчика полушария); б) оценка степени выраженности отека головного мозга и явлений сдавления среднего мозга; в) характеристика амплитуды пульсации базального рисунка и отдельных сосудов виллизиева многоугольника.

Вентрикулометрия заключалась в измерении следующих вентрикулярных дистанций: ширина тела бокового желудочка (с обеих сторон), глубина тела бокового желудочка (с обеих сторон), ширина третьего желудочка. Так же измерялись наружные ликворные пространства (диастаз кость-мозг).

2) Эхокардиографическое исследование проводили в 6 месяцев по стандартной методике с целью обнаружения различных анатомических особенностей сердца и наличия особенностей функционирования клапанов сердца датчиком с частотой 5,0 мГц.

3) Ультразвуковое обследование органов брюшной полости проводили в возрасте 6 месяцев по стандартной методике с целью обнаружения различных анатомических особенностей внутренних органов датчиком с частотой 5,0 МГц на ультразвуковом аппарате «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K.(Япония)

4) Ультразвуковое обследование тазобедренных суставов проводили по стандартной методике с целью выявления дисплазии.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – метод исследования деятельности нейронов головного мозга основанный на регистрации электрических потенциалов. Детям годовалого возраста ЭЭГ проводилась по стандартной методике (международная система «10-20», модифицированная Гиббсом 1950г.) на 12 электродах в положении сидя с закрытыми глазами, т.е. состоянии расслабленного бодрствования или во сне. Использовался комбинированный способ отведения электрической активности мозга, включающий монополярные и биполярные исследования. Полученные результаты сравнивали с нормативными показателями характерными для данного возраста.

Оценивались главные компоненты (бета-, тета-, дельта-активность, незрелый альфа-ритм), их наличие, амплитуда, характеристики основных ритмов, зональное распределение, реакция на нагрузки (фотостимуляция, гипервентиляция), наличие и тип пароксизмальной активности, эпилептиформная активность и артефакты. На основании выше перечисленных факторов заключали общий тип ЭЭГ. Выделяли следующее изменения на ЭЭГ: общемозговые, ассиметричные и локальные (Благосклонова Н.К. 1988г.). К общемозговым изменениям относятся любые изменения распространенного характера: диффузные нарушения потенциалов коры, которые проявляются билатерально, вследствие подкорковых и столбовых влияний на биологическую активность коры. Наиболее частыми грубыми общемозговыми изменениями являются: выраженное снижение уровня биоэлектрической активности с

неспособностью корково-подкорковых механизмов генерировать соответствующую ритмику, наличие эпилептических комплексов и неспособностью фоновой ЭЭГ меняться с переходом от бодрствования ко сну, отсутствие «веретен сна».

Асимметричные изменения ЭЭГ проявляются патологическими изменениями в одном из полушарий или в определенных областях. Очаговые ЭЭГ-изменения это ограниченные и стойкие изменения корковой ритмики, преимущественно выявляются в виде очага эпилептической активности.

Нормальная картина ЭЭГ у детей характеризуется наличием четко выраженных ритмичных колебаний в теменно-затылочных областях коры в виде незрелого альфа-ритма (пре-альфа-ритм) с частотой 6-9/с. в сочетании с диффузной медленоволновой активностью с преобладанием тета-активности. Появление пре-альфа-ритма с усложнением характера ритмической активности обусловлено прогрессированием созревания разных структур мозга. Запись нормальной ЭЭГ не содержит пароксизмальной и эпилептиформной активности, но допускается незначительная асимметрия потенциалов (не более 25% записи ЭЭГ).

Лабораторные методы исследования крови проводились детям в возрасте 8 месяцев жизни. Исследование не проводилось в более раннем возрасте в связи тем, что, по данным литературы (Zanze M and al., 1999, И.Н. Цветная, 2006)[92], для попыток обнаружения продуктов деградации коллагена в крови необходимо не менее 6 месяцев для их накопления.

Таблица 4

Перечень лабораторных методов исследования, использованных для обследования больных

Наименование метода	Набор реагентов	Количество исследований
Определение продуктов деградации коллагена	Serum Cross Laps «Elisa» Nordic Bioscience Diagnostics Дания	109
Определение уровня гиалуроновой кислоты	Corgenix Hyaluronic Acid BCM Diagnostics USA	109
Всего		218

Описание лабораторных методов:

1) определение уровня гиалуроновой кислоты в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа проводили с помощью набора реагентов Corgenix Hyaluronic Acid BCM Diagnostics USA.

Тест основан на методе твердофазного ферментного анализа, при котором для связывания гиалуроновой кислоты используется белок, связывающий гиалуроновую кислоту (HABP). В лунках микропланшета сорбирован HABP. В ходе реакции в лунки микропланшета добавляются стандарты и образцы сыворотки или плазмы в соответствующем разведении. Во время первой инкубации гиалуроновая кислота, присутствующая в образцах, связывается с иммобилизованным в лунках HABP.

После инкубации лунки промываются для удаления несвязавшихся молекул образцов. Затем в лунки добавляется раствор конъюгата HABP-HRP, который образует комплекс со связавшейся в ходе первой инкубации гиалуроновой кислотой. После второй инкубации следует промывка, в результате которой удаляется несвязавшийся конъюгат, после чего добавляется субстратный раствор – тетраметилбензидин и перекись водорода – который взаимодействует с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность окраски раствора измеряется в единицах оптической плотности на спектрофотометре при длине волны 450 нм. Концентрация гиалуроновой кислоты в образцах и контролях определяется путем интерполяции по калибровочной кривой, построенной по значениям, полученным для бланка (0 нг/мл) и гиалуроновой кислоты стандартов, поставляемых в наборе (50, 100, 200, 500, 800 нг/мл).

2) наличие продуктов деградации коллагена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа проводили с помощью набора реагентов для определения содержания концевых телопептидов Serum Cross Laps «Elisa» Nordic Bioscience Diagnostics Дания.

Тест-система Serum CrossLaps One Step Elisa основана на использовании двух высоко специфических моноклональных антител к аминокислотной

последовательности ЕКАНД-В-GGR, где остаток аспарагиновой кислоты В-изомеризован. Чтобы получить специфический сигнал в системе Serum CrossLaps One Step Elisa, две цепи ЕКАНД-В-GGR должны быть поперечно связаны.

Стандарты, контроли и образцы вносятся в соответствующие ячейки, покрытые стрептовидином, после чего используется смесь биотинилированных антител и антител, конъюгированных с пероксидазой. Затем образовавшийся комплекс между антигеном (CrossLaps) и антителами сорбируется на поверхности, покрытой стрептавидином, через биотинилированные антитела. Последующая инкубация проводится при комнатной температуре, затем ячейки промываются. На следующем этапе после добавления субстрата и остановки реакции серной кислоты измеряются оптические плотности в ячейках.

Статистические методы и математическое моделирование

Статистическая обработка материалов выполнена с помощью программного пакета «КВАЗАР» (пакет разработан в институте математики и механики Уро РАН, г. Екатеринбург, Зарегистрирован Гос. Фондом алгоритмов и программ №1(5)), Microsoft Excel. Определяли М- среднее арифметическое, ошибку средней арифметической, стандартное отклонение по выборке.

Для сравнения групп по количественному признаку использовался t-критерий Стьюдента, сравнение качественных признаков с помощью критерия согласия хи-квадрат с поправкой Йетса, непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки обоснованности применения параметрических методов оценивания, метод дискриминантного анализа (распознавания образов) для получения обобщенных (по совокупности признаков) параметров состояния здоровья детей к определенному возрасту, проведен корреляционный анализ данных (метод Пирсона и метод Спирмена).

Глава 3 Клиническая характеристика наблюдаемых детей

3.1. Особенности состояния здоровья родителей, течение ante-, интра- и неонатального периодов у наблюдаемых больных.

Под наше наблюдение взято 120 детей 1-го месяца жизни из них 90 детей с перинатальным поражением ЦНС в виде двигательных нарушений, 30 детей без неврологической симптоматики. Все дети рождены доношенными.

Из числа наблюдаемых больных в контрольной группе 18 детей 60% были мальчики, 12 девочки (40%), в группе детей без признаков НДСТ число мальчиков и девочек было одинаковым (22 мальчика и 22 девочки), а в группе с признаками НДСТ более половины (31 ребенок-68%) составляли девочки, реже (15 детей- 32%) – мальчики ($p < 0,001$).

Средний возраст матерей основной группы составил $27,0 \pm 7,0$ лет. В возрасте от 20 до 30 лет было 80% (72 женщины), от 31 до 35 – 18% (16 женщин) и старше 35 лет – 2% (2 женщины). В контрольной группе по возрасту матери распределились следующим образом: юные - 6,7% (2 женщины), старше 35 лет - 10% (3 женщины), остальные были женщины молодого фертильного возраста - 83,3% (25). Средний возраст отцов основной группы (обеих подгрупп) составил $34,3 \pm 5,1$ лет (19-46 лет), в контрольной группе $30,2 \pm 4,1$ лет (19-38 лет). При оценке образовательного уровня установлено, что в основной группе 65 матерей (72,2%) и 88 отцов (97,7%) имели законченное высшее и среднее специальное образование, 25 матерей (24%) и 2 отца (2,3%) – незаконченное высшее и среднее специальное образование и на момент исследования являлись учащимися и студентами, в контрольной группе все родители имели законченное высшее и среднее специальное образование. По данным Г.Б. Мальгиной (2003), профессиональные факторы, экзамены, материальные проблемы, семейные ситуации и кризисы являются источниками стресса у беременных, что способствует патологическому течению гестационного периода и негативно

вливают на состояние здоровья плода, увеличивая риск развития перинатальной патологии. Группу риска по формированию хронического стресса составляют педагоги, студенты, женщины, длительно работающие с компьютером, женщины-частные предприниматели, управленцы. В целом 45,95% беременных женщин крупного промышленного центра, к которым относится и г. Екатеринбург, вынашивают беременность в условиях хронического психоэмоционального стресса. В связи с этим мы проанализировали профессиональную принадлежность, характер профессиональных вредностей и социально-бытовые условия жизни семей наблюдаемых нами детей.

При анализе профессиональной принадлежности родителей установлено, что в контрольной группе все отцы и 26 матерей (86,6 %) относились к категории служащих, в основной группе и матери, и отцы большинства детей (62 матерей – 68,8% и 86 отцов – 95,5%) относились к категории служащих, 2 матери (2,2%) и 2 отца (2,2%) относились к категории рабочих. В основной группе 25 матерей (24%) и 2 отца (2,3%), в том числе часть из них работающих, были учащимися колледжей и студентами ВУЗов. По подгруппам различия по профессиональной принадлежности не было.

Профессиональные вредности отсутствовали одинаково во всех группах почти у половины всех матерей и отцов (у матерей: в основной группе первой подгруппе у 24 (52,1%), во второй подгруппе у 22 (50%), в контрольной группе у 16 (53,3%). В структуре имеющихся профессиональных вредностей у матерей в основной группе первой подгруппе (дети с признаками НДСТ) преобладающей оказалась постоянная работа с компьютером (20 матерей), с меньшей частотой регистрировались контакты с химикатами, медикаментами (2 матери). У отцов наблюдаемых детей (во всех группах одинаково) ведущее значение имели частые стрессовые ситуации (57 отцов – 47,5%), контакты с парами бензина (49 мужчин – 40,8%), постоянная работа с компьютером (10 отцов – 8,3%), статическая и физическая нагрузка (5 человек – 4,2%).

Большинство семей среди всех обследованных детей (116 – 96,8%) проживали в отдельных благоустроенных квартирах. 2 семьи (1,6%) проживали в общежитиях, 2 семьи (1,6%) – в частных домах.

Высокий уровень материального положения имели в основной группе первой подгруппе 11 семей (23,9%), в основной группе второй подгруппе 4 семьи (9,0%), в контрольной группе 3 семьи (10,0%). У 25 семей (54,4%) основной группы первой подгруппы, у 36 семей (82%) основной группы второй подгруппы и у 27 семей контрольной группы (90%) материальное положение было средним. У 10 семей (21,7%) основной группы первой подгруппы, у 4 семей (9,0%) основной группы второй подгруппы – низким.

Довольно часто у родителей наблюдаемых детей регистрировались вредные привычки. Так, 13 матерей основной группы (первая подгруппа 7 матерей – 15,2%, вторая подгруппа 6 матерей – 13,6%) (в контрольной группе курящих женщин не было) и 66 отцов всех обследованных детей (55% одинаково среди всех подгрупп) курили, 2 отца основной группы (2,2%) неумеренно употребляли алкоголь.

По данным литературы, немаловажное значение в развитии НДСТ имеет наследственный фактор [21, 28]. В связи с этим мы проанализировали частоту и характер заболеваний у родственников по материнской и отцовской линиям (табл. 5).

Структура заболеваемости у родственников наблюдаемых больных (абс.%)

Класс болезней по МКБ X	Основная группа n=90								Контрольная группа n=30 (родственников 120)			
	Дети с признаками НДСТ n=46(родственников 184)				Дети без признаков НДСТ n=44(родственников 176)							
	Родственники матери		Родственники отца		Родственники матери		Родственники отца		Родственники матери		Родственники отца	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Класс VI. Болезни нервной системы (нейроциркуляторная дистония)	25	13,58*	25	13,58*	18	10,2	8	4,5	5	4,16	5	4,16
Класс VII. Болезни глаз (миопия, астигматизм)	42	22,82*	25	13,58*	18	10,2	20	11,36	15	12,5	12	10
Класс IX. Болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь, варикозная болезнь)	86	46,73*	77	41,84*	39	22,15	36	20,45	24	20	21	17,5
Класс X. Болезни органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит, рецидивирующие ОРЗ)	9	4,89	9	4,89	8	4,5	8	4,5	4	3,33	4	3,33
Класс XI. Болезни органов пищеварения (дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический холецистит, хронический энтероколит)	25	13,58	35	19,02	19	10,79	17	9,65	10	8,33	9	7,5
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (остеохондроз)	86	46,73*	86	46,73*	48	27,27	57	32,3	23	19,16	24	20
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы: болезни почек, мочевыделительной системы, женских тазовых и половых органов (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь)	18	9,78	9	4,89	8	4,5	8	4,5	5	4,16	4	3,33
Практически здоров (не обследован из-за отсутствия жалоб)	25	13,58	60	32,6	40	22,72	58	32,95	40	33,3	40	33,3
Нет данных о состоянии здоровья	25	13,58	25	13,58	25	14,2	25	14,2	15	12,5	15	12,5

** - общее количество наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких заболеваний у одного из родителей.

* - $p < 0,05$ — показатель в данной группе больных достоверно выше, чем во второй подгруппе и в контрольной группе.

Из таблицы 5 видно, что в группе детей, имеющих признаки НДСТ, прослеживается явная отягощенность по заболеваниям, связанным с наличием НДСТ. Так достоверно чаще у родственников этих детей регистрировались нейроциркуляторная дистония ($p=0,008$), болезни глаз, связанные с расстройством рефракции, аккомодации ($p<0,001$), болезни костно-мышечной системы (остеохондрозы) ($p<0,001$), варрикозная болезнь ($p<0,001$).

Анализ состояния здоровья родителей показал (табл. 6), что и у родителей детей с признаками НДСТ достоверно чаще выявлялись заболевания, связанные с наличием у них НДСТ. Так нейроциркуляторная дистония выявлялись достоверно чаще и у матерей и у отцов ($p=0,02$), расстройства зрительных функций – у матерей ($p<0,001$), болезни костно-мышечной системы и у матерей ($p<0,001$) и у отцов ($p<0,001$).

Таким образом, мы установили, что у детей, имеющих признаки НДСТ, прослеживается «накопление» признаков НДСТ из поколения в поколение.

. Состояние здоровья родителей, наблюдаемых детей

Класс болезней по МКБ X	Основная группа n=90								Контрольная группа n=30			
	Дети с признаками НДСТ n=46				Дети без признаков НДСТ n=44							
	мать		отец		мать		отец		мать		отец	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Класс VI. Болезни нервной системы (нейроциркуляторная дистония)	25	54,3*	8	17,3*	13	29,54	5	11,36	8	26,67	3	10
Класс VII. Болезни глаз (миопия, астигматизм)	14	30,4*	3	6,52	16	36,36	3	6,81	5	16,67	2	6,66
Класс IX. Болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь, варикозная болезнь)	11	23,9	3	6,52	6	13,63	3	6,81	4	13,3	2	6,66
Класс X. Болезни органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит, рецидивирующие ОРЗ)	10	21,7	10	21,7	4	9,09	5	11,36	2	6,66	2	6,66
Класс XI. Болезни органов пищеварения (дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический холецистит, хронический энтероколит)	14	30,4	8	17,3	10	22,72	4	9,0	8	26,67	3	10
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (остеохондроз)	25	54,3*	25	54,3*	5	11,36	5	11,36	5	16,67	3	10
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы: болезни почек, мочевыделительной системы, женских тазовых и половых органов (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь)	11	23,9	3	6,52	10	22,72	2	4,54	7	23,33	1	3,33
Практически здоров	1	2,17*	14	30,43	4	9,1	14	31,81	9	30,0	11	36,66
Не обследован в связи с отсутствием жалоб	0	0	11	23,91	0	0	10	22,72	0	0	7	23,33

** - общее количество наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких заболеваний у одного из родителей.

* - $p < 0,05$ — показатель в данной группе больных достоверно выше, чем во второй подгруппе и в контрольной группе.

Всем матерям проводилась оценка выраженности гипермобильности суставов по Бейтону. По предложению проф. Яковлева В.М. выделены следующие степени гипермобильности: легкая 3-4 балла, тяжелая – 5-9 баллов, распространенная (во всех суставах). Среди обследованных нами женщин распространенная гипермобильность не встретилась ни у одной пациентки. Результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7

Оценка степени гипермобильности суставов у женщин обследованных детей

Степень гипермобильности	Матери новорожденных n=90				Матери новорожд. контр. группы n=30		p
	Подгруппа с НДСТ n = 46		Подгруппа без НДСТ n = 44		абс.	%	
	абс.	%	абс.	%			
Легкая (3-4 балла)	24	52,18	9	20,46	5	16,67	1:2,1:3 p<0,001; 2:3 p>0,05
Тяжелая (5-9 баллов)	16	34,78	4	9,09	0	0	1:2, 1:3 p<0,001; 2:3 p>0,05
Отсутствие гипермобильности	6	13,04	31	70,45	25	83,33	1:2,1:3 p<0,001, 2:3 p>0,05

Достоверно значимые различия между группами полученные в исследовании по наличию гипермобильности свидетельствуют об особенностях костно-мышечной системы и, возможно, влияют на течение беременности и родового акта.

Далее нами был проанализирован антенатальный период развития детей по данным анализа особенностей течения беременности у матерей (табл. 8).

Из таблицы 8 видно, что наиболее частыми осложнениями беременности являлись гестозы различной степени тяжести и хроническая фетоплацентарная недостаточность. Довольно часто регистрировалась угроза невынашивания беременности. Более чем у половины женщин беременность протекала на фоне анемии, обострения очагов хронической инфекции, острых заболеваний. Все перечисленные факторы, как известно,

способствуют развитию расстройств кровообращения в системе мать-плацента-плод и возникновению хронической внутриутробной гипоксии плода.

Таблица 8

Особенности акушерского анамнеза, течения беременности у женщин обследованных детей

Патология беременности и родов	Матери новорожденных n=90				Матери новорожд. контр. группы n =30		p
	Подгруппа с НДСТ n = 46		Подгруппа без НДСТ n = 44		абс	%	
	абс.	%	абс.	%			
Преэклампсия	30	65,22	28	63,63	19	63,33	p>0,05
Угроза прерывания	17	36,95	13	29,54	10	33,33	p>0,05
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	15	32,61	15	34,09	7	23,33	p>0,05
Хроническая гипоксия плода	5	10,87	7	15,91	4	13,33	p>0,05
Кольпит	11	23,91	10	22,73	7	23,33	p>0,05
ОРВИ во время беременности	15	32,61	8	18,18	6	20,0	p>0,05

Примечание: *- общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких заболеваний у одной матери

Как видно из таблицы 8, достоверных различий по характеру течения беременности не обнаружено.

Во всех группах одинаково часто встречались гестоз, угроза прерывания. Достоверно значимые различия получены по частоте проведения лечения в условиях стационара женщины основной группы с признаками НДСТ ($p < 0,001$). Возможно, это явилось эффективной профилактикой гестозов тяжелой степени и декомпенсации плацентарной недостаточности. По данным литературы (Козинова О.В. 2010, Липман А.Д. 2007, Вартанова О.А. 2008) у женщин с фенотипическими признаками НДСТ одним из частых осложнений беременности является гестоз и угроза прерывания, но

тщательное наблюдение за состоянием беременных и своевременная профилактика и лечение предупреждает утяжеление форм [49, 50, 51].

На течение интранатального периода оказало влияние и экстрагенитальная патология матерей и выраженность у них диспластического синдрома.

Характеристика интранатального периода наблюдаемых больных по данным анализа особенностей течения родов у матерей представлена в таблице (табл. 9).

Таблица 9

Особенности течения родов у матерей наблюдаемых детей

Особенности течения родов	Матери новорожденных n=90				Матери новорожд. контр. группы n =30		p
	С признаками НДСТ n = 46		Без признаков НДСТ n = 44		абс.	%	
	абс.	%	абс.	%			
Роды оперативные	11	23,91	5	11,36	1	3,33	1:2,1:3 p<0,001; 2:3 p>0,05
Спонтанные роды	35	76,01	39	88,64	29	96,6 7	1:3 p<0,001; 1:2,2:3 p>0,05
Слабость родовой деятельности	6	13,04	2	4,54	0	0	P<0,001
Излитие вод при созревающей шейке матки	2	4,35	1	2,27	0	0	p>0,05

Примечание: * - достоверные различия между сравниваемыми группами (p < 0,05)

** - общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких заболеваний у одной матери

Из представленной таблицы видно, что операцией «кесарево сечение» роды закончились достоверно чаще в группе с признаками НДСТ (p<0,001), чем в группе без НДСТ (5 пациенток – 11,36%) и в контрольной (1 пациентка -3,33 %). Аномалии родовой деятельности в виде слабости, приведшей к оперативному родоразрешению в группе с НДСТ, так же встречались достоверно чаще (p<0,001), чем в группе без НДСТ и контрольной группе. По

литературным данным [49-51, 63, 94] течение родов имеет следующие особенности у женщин с признаками НДСТ: несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, разрывами мягких тканей родовых путей, родоразрешение путем операции кесарево сечение, что было подтверждено и нашими данными. Установлена прямая корреляционная связь между частотой выявления слабости родовой деятельности и частотой гипермобильного синдрома у матери ($r=0,29$).

Таким образом, осложненное течение беременности и родов способствовало развитию не только хронической внутриутробной гипоксии плода, но и перинатальной асфиксии, что обуславливает централизацию кровообращения у плода, возникновение обменно-электролитных нарушений. Все изложенное предрасполагает к возникновению перинатальной патологии ЦНС и гипоксически-ишемических нарушений у детей в периоде новорожденности.

Всех исследуемых детей оценивали по шкале Апгар. Оценка в баллах, поставленная в первую минуту после рождения, является показателем активного состояния. Балльная оценка через 5 минут и более (10,20 минут) имеет прогностическое значение, чем она ниже, тем больше вероятность повреждения ЦНС. Средняя оценка по Апгар на первой минуте в основной группе дети с признаками НДСТ составила $6,5 \pm 0,14$ балла, группа без признаков НДСТ $6,7 \pm 0,12$ баллов, на пятой минуте, соответственно, $7,7 \pm 0,09$ баллов и $7,8 \pm 0,07$ ($p=0,12$), в контрольной группе на первой минуте средняя оценка $7,3 \pm 0,08$ балл, на пятой минуте – $8,7 \pm 0,08$ балл ($p<0,05$). Оценка по шкале Апгар (как критерий перенесенной гипоксии) на 1 и 5 минуте жизни у детей основной и контрольной групп отличалась ($p<0,001$), а в основной группе у детей с признаками НДСТ и без признаков НДСТ достоверных отличий не имела (таблица 10).

Таблица 10

Распределение детей по шкале Апгар на 1 и 5 минуте

	Новорожденные основной группы				Новорожденные контрольной группы		p
	n=90						
	Дети с НДСТ		Дети без НДСТ		n =30		
	n=46		n=44				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте							
8 баллов и выше	2	4,35	3	6,82	8	26,67	
7 баллов	27	58,69	30	68,18	22	73,33	
5-6 баллов	17	36,95	11	25			
Средняя оценка по Апгар на 1 минуте	6,5 ±0,14		6,7±0,12		7,3±0,09		p1:2 = 0,12, p1:3=0,00002 p2:3=0,00027
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте							
8-9 баллов	30	65,22	34	77,27	30	100	
7 баллов	16	34,78	10	22,73			
Средняя оценка на 5 мин	7,7 ±0,09		7,8±0,07		8,7±0,08		p1:2 = 0,15, p1:3<0,001 p2:3<0,001

Из таблицы 10 видно, что большинство детей основной группы обеих подгрупп (44 новорожденных группы детей с признаками НДСТ (96%) и 41 новорожденный группы без признаков НДСТ (93%)) родилось в состоянии гипоксии. Гипоксия средне-тяжелой степени при рождении (5-6 баллов) встречалась чаще у детей с признаками НДСТ (у 17 пациентов группы с НДСТ и у 11 пациентов без НДСТ), однако это различие не явилось статистически достоверным.

В контрольной группе почти треть детей родились без признаков гипоксии (8 детей -27%) – оценка по Апгар 8 и более баллов, 73 % (22 пациента) испытали легкую гипоксию при рождении.

На пятой минуте оценку по Апгар 8-9 баллов имели все дети контрольной группы, 30 детей с признаками НДСТ (65%) и 34 ребенка без признаков НДСТ (77%), остальные дети по шкале оценены на 7 баллов.

В родильном зале всем детям оказывалась первичная помощь в виде санации дыхательных путей, ингаляции увлажненного кислорода, согласно приказа МЗ и СР РФ №372 от 28.03.03. г. Вспомогательных методов респираторной поддержки не потребовалось ни одному ребенку.

Мы проанализировали показатели физического развития при рождении у наблюдаемых детей. Большинство наблюдаемых детей имели среднее пропорциональное гармоничное физическое развитие. Достоверных различий по массе и росту между основной и контрольной, а так же между подгруппами сравнения не было.

Основные антропометрические показатели представлены в таблице 11.

Таблица 11

Антропометрические показатели у наблюдаемых больных при рождении
(M±m)

	Новорожденные основной группы n=90		Новорожд. контр. группы n =30
	Дети с НДСТ n=46	Дети без НДСТ n=44	
Масса при рождении, г	3502,86±108,37	3558,18±54,19	3483,03±267,6
Длина тела, см	51,95±0,46	52,22±0,30	50,93±0,13
Окружность головы, см	34,56±0,35	34,63 ± 0,13	34,16±0,15
Окружность груди, см	36,02±0,43	35,12±0,23	34,06 ± 0,15

Примечание: * - достоверных различий между сравниваемыми группами (p < 0,05) нет

Отражением адаптации новорожденных к внеутробной жизни является динамика массы тела в раннем неонатальном периоде. В наших наблюдениях потеря массы тела продолжалась до 5 суток жизни. Средний показатель убыли массы составил в пределах $7,9 \pm 2,0\%$ в основной группе, в контрольной группе $6,5 \pm 1,0\%$, достоверных различий между группами не было.

После пребывания в родильном доме в связи с неврологической симптоматикой 7 детей (15%) из группы с признаками НДСТ и 4 ребенка (9%) группы без признаков НДСТ потребовали дальнейшей реабилитации в детской клинике, остальные выписаны домой.

По структуре заболеваемости детей, переведенных в отделение для реабилитации, основным диагнозом являлось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (церебральная ишемия I у 4 детей с признаками НДСТ, 3 пациентов из группы детей без признаков НДСТ; церебральная ишемия II у трех пациентов группы детей с признаками НДСТ, одного пациента из группы без НДСТ). Структура заболеваемости детей на момент выписки из родильного дома представлена в таблице 12.

Таблица 12

Структура заболеваемости на момент выписки из роддома (абс, %)

	Новорожденные основной группы n=90				Новорожден. контр. группы n =30		p
	Дети с НДСТ n = 46		Дети без НДСТ n = 44				
	абс.	%	абс.	%	абс	%	
Здоров	2	4,35	3	6,82	30	100	1:3, 2:3 p<0,001
Церебральная ишемия I	4	8,69	3	6,82	0	0	1:3, 2:3 p<0,001; 1:2 p>0,05
Церебральная ишемия II	3	6,53	1	2,27	0	0	1:2, 1:3 p<0,001
Перенесенная гипоксия легкой степени	25	54,34	26	59,09	0	0	1:3, 2:3 p<0,001; 1:2 p>0,05
Перенесенная гипоксия средней степени	10	21,74	7	15,91	0	0	1:3, 2:3 p<0,001; 1:2 p>0,05
Транзиторная гипербилирубинемия	2	4,35	4	9,09	0	0	2:3 p=0,02, 1:2, 1:3 p=0,03

Примечание: * - достоверные различия между сравниваемыми группами (p < 0,05)

3.2. Клиническая и неврологическая характеристика наблюдаемых больных в возрасте 1 месяца.

Проведена оценка антропометрических данных в возрасте 1 месяца у всех 120 исследуемых детей.

В результате проведенного анализа наших данных и получили следующие результаты (табл. 13).

Таблица 13.

Антропометрические показатели у наблюдаемых больных в возрасте 1 месяца жизни ($M \pm m$)

	Новорожденные основной группы n=90		Новорожд. контр. группы n=30
	Дети с НДСТ n=46	Дети без НДСТ n=44	
Масса в 1 месяц, г	4235,58 \pm 109,62	4220,86 \pm 81,33	4236,66 \pm 101,36
Длина тела, см	54,91 \pm 0,41	55,15 \pm 0,23	55,27 \pm 0,32
Окружность головы, см	38,56 \pm 0,35	36,63 \pm 0,28	35,16 \pm 0,15
Окружность груди, см	38,02 \pm 0,43	37,12 \pm 0,23	36,06 \pm 0,15

Из таблицы 13 видно, что все анализируемые показатели (масса, длина тела, окружности головы и груди) у младенцев в возрасте 1 месяц достоверных различий между группами не имела. Средние прибавки по массо-ростовым показателям соответствовали возрастным нормам. По прибавке окружности головы в первой подгруппе (с признаками НДСТ) были несколько выше, чем у остальных детей, но достоверно значимых различий между группами получено не было.

Учитывалось питание детей. Оказалось, что в возрасте 1 месяц на естественном вскармливании в основной группе находилось большинство из осматриваемых детей (72 ребенка-88,9%), все дети контрольной группы до возраста 1 месяц жизни находились на грудном вскармливании и кормились по требованию.

В соответствии со шкалой Фоминой Л.Н. (2000) производилось определение степени выраженности ДСТ у каждого конкретного ребенка (по сумме баллов). При первой степени ДСТ (вариант нормы) сумма баллов

не должна превышать 12. При умеренной степени выраженности ДСТ сумма баллов может быть больше 12, но меньше 23. И у детей с выраженной степенью ДСТ сумма баллов всегда больше 23 (таблица 14)).

Таблица 14.

Частота и характеристика фенотипических признаков НДСТ, выявленных по шкале Фоминой у обследованных детей в возрасте 1 месяц

Признаки	Баллы	Частота встречаемости признака в группах						P
		Основная группа n=90				Контрольная группа n=30		
		Дети с НДСТ n=46		Дети без НДСТ n=44				
Абс	%	Абс	%	Абс	%			
Эпикант	2	9	19,56	1	2,27	1	3,33	1:2,1:3 p=0,04
Плоская грудная клетка	2	5	10,87	4	9,09	1	3,33	
Гипертелоризм глаз	1	31	67,39	11	25,0	3	10,0	1:2,1:3 p < 0,001, 2:3 p > 0,05
Патология зрения	4	0	0	0	0	0	0	
Голубые склеры	1	0	0	0	0	0	0	
Кифоз	4	0	0	0	0	0	0	
Сколиоз	4	0	0	0	0	0	0	
Изогнутые мизинцы	1	6	13,04	4	9,09	3	10	
Грыжи	3	10	21,74	5	11,36	1	3,33	1:2,1:3 p < 0,001, 2:3 p > 0,05
Высокое нёбо	3	4	8,69	4	9,09	2	6,66	
Бледность кожи	2	11	23,91	9	20,45	7	23,33	
Плоскостопие	3	0	0	0	0	0	0	
Кожа как «замша»	2	0	0	0	0	0	0	
«Натоптыши»	2	0	0	0	0	0	0	
Нежная кожа	2	13	28,26	10	22,73	6	20,0	
Сандалевидная щель	2	13	28,26	9	20,45	6	20,0	
Морщинистость кожи	2	23	50,0	19	43,18	13	43,33	
Hallux valgus	3	18	39,13	15	34,09	7	23,33	
Пигментные пятна	1	9	19,56	7	15,91	4	13,33	
Полая стопа	3	0	0	0	0	0	0	
Воронкообразная грудная клетка	6	1	2,17	0	0	0	0	
Легкое вдавление на груди	2	3	6,52	2	4,55	1	3,33	
Астеническое телосложение	4	0	0	0	0	0	0	
Легкое возникновение синяков	3	4	8,69	3	6,81	2	6,67	
Широкое переносье	1	16	34,78	11	25,0	3	10,0	
Седловидный нос	2	8	17,39	6	13,63	3	10,0	
Оттопыренные уши	2	4	8,69	3	6,81	2	6,67	

Приросшие мочки	1	4	8,69	3	6,81	2	6,67	
Асимметрия носовой перегородки	2	9	19,56	6	13,63	5	16,66	
Слабость мышц живота	3	38	82,61	6	13,63	3	10,0	1:2,1:3 p < 0,001, 2:3 p > 0,05
Поперечная исчерченность стоп	3	16	34,78	12	27,27	6	20,0	
Повышенная растяжимость кожи	3	9	19,56	2	4,55	1	3,33	
Неполная синдактилия 1 и 2 п. стопы	2	7	15,22	4	9,09	3	10,0	
Выраженный рисунок кожи венозный	3	9	19,56	8	18,18	6	20,0	
Выраженная гипермобильность суставов	4	38	82,61	9	20,45	3	10,0	1:2,1:3 p < 0,001, 2:3 p > 0,05
Расширенные капилляры кожи лица, спины	2	3	6,52	2	4,55	2	6,67	
Наличие рубчиков на коже	2	0	0	0	0	0	0	
Килевидная грудная клетка	5	0	0	0	0	0	0	
Сумма баллов (средние значения)		16,82 ±0,61		5,06± 0,39		4,1 ±0,37		1:2,1:3 p < 0,001, 2:3 p > 0,05

Примечание: *- общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких признаков у одного ребенка

Таким образом, в группе детей с признаками НДСТ достоверно чаще встречались такие признаки как, эпикант ($p=0,04$), гипертелоризм глаз ($p<0,001$), грыжи ($p<0,001$), слабость мышц живота ($p<0,001$), выраженная гипермобильность суставов ($p<0,001$).

Средние значения (оценка по шкале Фоминой) в группе с признаками НДСТ составили $16,82\pm 0,61$ (умеренной степени выраженности ДСТ), во второй подгруппе основной группы $5,06\pm 0,39$ баллов, а в контрольной группе $4,1\pm 0,37$. Детей с выраженной степенью ДСТ (сумма баллов больше 23) в нашем исследовании не встретилось.

Были выявлены достоверные различия между группами сравнения по встречаемости анатомических особенностей формы и положения головы: скошенность затылка выявлена почти у половины детей с признаками НДСТ (21 ребенок - 46%) и лишь у трети пациентов без признаков НДСТ (14 детей - 32%) ($p<0,001$) и ни у одного ребенка контрольной группы, привычное положение головы с поворотом в сторону обнаружено у 8 пациентов с

признаками НДСТ (17%), и ни у одного в контрольной группе и в группе без НДСТ ($p < 0,001$). Наличие травматического поражения шейного отдела была исключена (проведено рентгенологическое исследование в двух проекциях, патологии и подвывихов найдено не было).

Все дети осматривались неврологом в возрасте 1 месяц. Дети контрольной группы не имели неврологической симптоматики. Результаты клинического неврологического осмотра детей основной группы представлены в таблице (таблица 15).

Таблица 15.

Клинические неврологические синдромы у наблюдаемых детей основной группы, в возрасте 1 месяца

Неврологические синдромы	Основная группа n =90				p
	Возраст 1 месяц				
	Дети с НДСТ		Дети без НДСТ		
	n =46		n =44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Вегето-висцеральные дисфункции	21	45,65	20	45,45	0,95
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	21	45,65	14	31,81	0,71
Синдром двигательных нарушений:					
Пирамидная недостаточность в ножках	33	71,7	31	70,45	0,99
Нижний спастический парез	8	17,3	8	18,18	0,90
Миотонический синдром	6	13,04	4	9,09	0,07

* - в ряде наблюдений имело место сочетание нескольких неврологических синдромов.

Из таблицы 15 следует, что у детей с ППЦНС на фоне НДСТ и без неё практически с одинаковой частотой регистрировались синдром дисфункции вегетативной нервной системы, признаки пирамидной недостаточности, нижний спастический парез.

У детей без признаков НДСТ реже регистрировались признаки внутричерепной гипертензии и миотонического синдрома. Хотя эти различия не были статистически достоверными.

Таким образом, исходно в возрасте 1 месяц дети с ППЦНС в группе с НДСТ и без неё практически не различались.

3.3. Клиническая и неврологическая характеристика наблюдаемых детей на первом году жизни.

Нами проанализированы показатели физического развития наблюдаемых детей. Темпы физического развития детей на первом году жизни соответствовали возрастным нормам и не были достоверно отличимыми в группах сравнения и контрольной группе. Средние антропометрические показатели наблюдаемых больных в возрасте 1 года жизни выглядели следующим образом (таблица 16)

Таблица 16.

Средние антропометрические показатели наблюдаемых больных на первом году жизни.

Исследуемая группа младенцев	Название показателя	Возраст детей			
		1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Младенцы основной группы с признаками НДСТ n=46	Масса (г)	4235,58±109,62	6032,06±143,51	8051,17±200,71	10740,89±158,43
	Длина (см)	54,91±0,41	61,08±0,49	67,08±0,50	75,36±0,43
	Окр. головы (см)	38,56±0,35	41,08±0,56	44,19±0,58	47,09±0,52
	Окр. груди (см)	38,02±0,43	42,02±0,35	45,20±0,51	49,08±0,45
Младенцы основной группы без признаков НДСТ n=44	Масса (г)	4220,86±81,33	6143,50±103,35	8087,14±143,81	10352,61±182,61
	Длина (см)	55,15±0,23	61,35±0,41	68,07±0,40	75,66±0,39
	Окр. головы (см)	36,63±0,28	40,02±0,58	43,05±0,57	46,07±0,45
	Окр. груди (см)	37,12±0,23	41,03±0,45	45,07±0,25	49,08±0,15
Дети контрольной группы n = 30	Масса (г)	4236,66±101,36	6231,43±125,39	8057 ±126,73	10621,27±110,75
	Длина (см)	55,27±0,32	60,68±0,45	67,55±0,39	76,03±0,21
	Окр. головы (см)	35,16±0,15	38,16±0,15	43,12±0,15	46,01±0,35
	Окр. груди (см)	36,06±0,15	40,06±0,15	46,08±0,25	49,09±0,15

Далее мы сравнили полученные данные с перцентильными величинами и провели определение соматотипа. К возрасту одного года как мальчики, так и девочки по соматотипу могли быть отнесены к мезосоматотипу (при сумме баллов 13-14) гармоничного развития.

Графическое изображение весовой кривой и кривой длины тела представлено на рисунке 2.

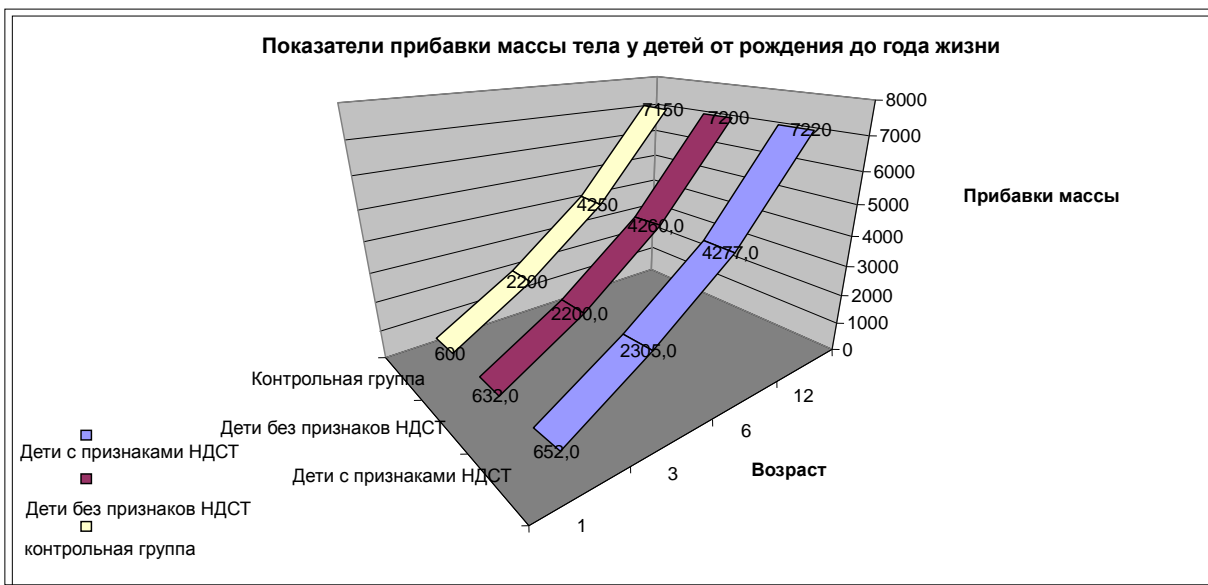


Рисунок 2. Показатели прибавки массы тела

Индивидуальные особенности физического развития наблюдаемых больных в 1 год (таблица 17)

Таблица 17

Индивидуальные особенности физического развития у наблюдаемых в возрасте 12 месяцев жизни

Особенности физического развития	Основная группа n =90 Возраст 1 год			
	Дети с НДСТ n =46		Дети без НДСТ n =44	
	Абс.	%	Абс.	%
Физическое развитие				
-среднее	37	80,43	38	84
-выше среднего	2	4,34	2	4,54
-ниже среднего	7	15,21	4	9,09
В том числе:				
Массе соответствует длина	4	8,69	2	4,54
Дефицит массы	3	6,52	2	4,54
Избыток массы	2	4,34	2	4,54

Характер и частота соматической патологии у младенцев в возрасте 1 год, представлена в таблице 18.

Таблица 18.

Характер и частота соматической патологии у наблюдаемых младенцев в возрасте 1 год

Характер соматической патологии	Наблюдаемые дети n=120						P
	Основная группа				Контрольная группа n=30		
	Дети с НДСТ n=46		Дети без НДСТ n=44				
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Рахит	8	17,3	6	13,6	4	13,3	
Анемия 1 степени	20	43,4	17	38,6	13	43,3	
Функциональные расстройства ЖКТ	16	34,7	7	15,9	6	20	
Аллергический дерматит	11	23,9	8	18,2	6	20	
Инфекция мочевых путей	9	19,5	4	9,1	2	6,6	
Паратрофия	2	4,3	2	4,5	1	3,3	
Кардиоваскулярные нарушения	12	26,1	1	2,3	0	0	P1:2 0,05, p1:3 0,04
Рецидивирующие респираторные заболевания	7	15,2	7	15,9	5	16,6	
Соматически здоровые дети	7	15,2	9	20,4	10	33,3	

Примечание: *-в ряде наблюдений отмечалось сочетание видов соматической патологии.

Как следует из таблицы 18, у детей всех сопоставляемых групп был диагностирован рахит с одинаковой частотой. Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у наблюдаемых детей была анемия.

У наблюдаемых младенцев выявлялись дисфункции желудочно-кишечного тракта. В возрасте 12 месяцев эта патология выявлялась у 29 младенцев (35,8%), подавляющее большинство этих детей не получали грудного молока (23 ребенка – 79,3%). Симптоматика функциональных расстройств ЖКТ чаще выявлялась у младенцев, имеющих признаки НДСТ (34,7%), реже – у детей контрольной группы (20%) и детей основной группы без признаков НДСТ (15,9%).

Одним из частых клинических проявлений у наблюдаемых детей был аллергический дерматит.

У небольшого числа младенцев в процессе диспансерного наблюдения была выявлена инфекция мочевых путей, значительно чаще у детей с

признаками НДСТ (19,9%), в группе без НДСТ 9,1%, в контрольной группе 6,6%. В литературе имеется достаточное количество публикаций о связи НДСТ и заболеваний почек и мочевыводящих путей. Доказаны нарушения тубулярных функций почек, нарастающие по мере утяжеления НДСТ (дизритмия мочеотделения, снижение концентрационной функции и антикристаллообразующей способности мочи) [42].

Довольно большую группу среди наблюдаемых пациентов, составили дети, страдающие рецидивирующими респираторными заболеваниями. Частота респираторной патологии варьировала от 3 до 7 случаев респираторных заболеваний за первый год.

Кардиоваскулярные нарушения достоверно чаще встречались у детей с признаками НДСТ ($p=0,04$).

Наряду с анализом физического развития младенцев и оценки состояния здоровья была прослежена динамика неврологических синдромов. Приводим результаты неврологического обследования детей основной группы в возрасте 6 месяцев (таблица 19) и 12 месяцев (таблица 20).

Таблица 19

Клинические неврологические синдромы у наблюдаемых пациентов, в возрасте 6 месяцев

Неврологические синдромы	Основная группа n =90				p
	Возраст 1 месяц				
	Дети с НДСТ		Дети без НДСТ		
	n =46		n =44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Вегето-висцеральные дисфункции	15	32,6	15	34,09	0,98
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	28	60,86	19	43,18	0,46
Синдром двигательных нарушений:					
Пирамидная недостаточность в ножках	25	54,34	28	63,63	0,89
Нижний спастический парез	13	28,26	14	31,81	0,99
Миотонический синдром	8	17,39	4	9,09	0,85

* - в ряде наблюдений имело место сочетание нескольких неврологических синдромов.

Из таблицы 19 следует, что у детей с ППЦНС на фоне НДСТ и без неё практически с одинаковой частотой регистрировались синдром дисфункции вегетативной нервной системы, признаки пирамидной недостаточности, нижний спастический парализ.

У детей без признаков НДСТ реже регистрировались признаки внутричерепной гипертензии и миотонического синдрома. Хотя эти различия не были статистически достоверными.

Таким образом, достоверно значимых различий при оценке неврологических синдромов в возрасте 6 месяцев между группами с признаками НДСТ и без них получено не было.

Таблица 20.

Клинические неврологические синдромы у наблюдаемых детей основной группы, в возрасте 12 месяцев

Неврологические синдромы	Основная группа n =90				p
	Возраст 1 месяц				
	Дети с НДСТ		Дети без НДСТ		
	n =46		n =44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Вегето-висцеральные дисфункции	11	23,91	6	13,63	0,80
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	10	21,73	6	13,63	0,96
Синдром двигательных нарушений					
Пирамидная недостаточность в ножках	11	23,91	12	27,27	0,89
Нижний спастический парализ	2	4,35	3	6,81	0,98
Миотонический синдром	16	34,78	3	6,81	0,028

* - в ряде наблюдений имело место сочетание нескольких неврологических синдромов.

При клиническом неврологическом осмотре детей зафиксировано нарушение мышечного тонуса в виде гипотонии у 34,78% пациентов с признаками НДСТ, в группе без признаков НДСТ лишь у 6,81% (p=0,028).

Структура неврологической патологии у детей основной группы в возрасте 12 месяцев представлена в таблице 21.

Таблица 21

Структура неврологической патологии у детей основной группы в возрасте
12 месяцев

Диагноз	Дети с НДСТ n =46		Дети без НДСТ n =44		P
	абс.	%	абс.	%	
Неврологически здоров	17	36,95	20	45,45	P<0,001
РЦОН, синдром минимальной статико-моторной недостаточности	16	34,78	16	36,36	P>0,05
Нарушение (задержка) моторного развития	4	8,69	2	4,54	P<0,001
Сочетанные формы задержки развития (речь+моторика)	11	23,91	3	6,81	P<0,001
Расстройство вегетативной автономной нервной системы	11	23,91	6	13,63	P>0,05
Гидроцефалия неуточненная	10	21,73	6	13,63	P>0,05

** - общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких синдромов у одного ребенка

Как видно из таблицы 20 и 21, достоверно значимые различия получены по частоте встречаемости миотонического синдрома ($p=0,028$) и задержки в развитии в группе с НДСТ (23,91% сочетанные формы и 8,69% только моторное развитие) по сравнению с группой без НДСТ ($p<0,001$).

Отмечается тенденция к росту частоты встречаемости расстройств вегетативной автономной нервной системы и гидроцефалии. Расстройство вегетативной автономной нервной системы зарегистрировано у 23,91% детей группы с НДСТ и лишь у 13,63 % детей без НДСТ. Чаше диагностирована гидроцефалия неуточнённая в группе с признаками НДСТ (21,73%), чем в группе без НДСТ (13,63%), что возможно связано с особенностями функционирования сосудистой системы головного мозга. Последние литературные данные (А.Н. Дмитриев и Н.В. Пизова 2009г.) подтверждают связь анатомических особенностей сосудов головного мозга и патологически измененной соединительной ткани, в частности доказана роль НДСТ в происхождении мешотчатой аневризмы и в последствии её разрыв [31].

Резидуальная цереброорганическая недостаточность, в виде пирамидной недостаточности в ножках и экстрапирамидных дисфункций, выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах. Были сняты с учета невролога 36,95 % детей с признаками НДСТ, и 45,45% детей без признаков НДСТ.

При оценке мышечной силы по 5-балльной шкале MRC (Медицинского научно-исследовательского совета Великобритании) в контрольной группе и в группе детей без признаков НДСГ у всех пациентов 5 баллов, а в группе с признаками НДСГ отмечено снижение силы у части детей до 4-х баллов (17 детей – 36,95%). Менее четырёх баллов не зафиксировано ни у одного ребенка.

3.4. Нервно-психическое развитие наблюдаемых больных на первом году жизни.

Исследование моторного и психо-речевого развития обследованных детей показало следующее.

Динамика моторного и психо-речевого развития в контрольной группе представлена ежемесячно. Развитие детей контрольной группы соответствовало физиологической норме [44, 100].

У всех 120 обследованных детей были определены средние сроки становления основных моторных навыков, которые представлены в таблице 22.

Таблица 22

Средние сроки становления основных моторных навыков (недели жизни). ($M \pm m$)

Навыки	Основная группа n=90		Контрольная группа n=30	P
	n=46	n=44		
Держит голову	8 \pm 0,08	8 \pm 0,09	4 \pm 0,09	P1:2=0,5, p 1:3<0,001
Поворот головы за движущимся предметом	14 \pm 0,10	14 \pm 0,09	8 \pm 0,09	P1:2=0,5, p 1:3<0,001
Опирается на ручки в положении на животе	16 \pm 0,10	15,9 \pm 0,09	12 \pm 0,08	P1:2=0,43, p1:3<0,001
Переворачивается	21 \pm 0,08	18 \pm 0,11	16 \pm 0,11	P1:2, 1:3<0,001
Сидит	32 \pm 0,09	28 \pm 0,11	23,9 \pm 0,11	P1:2, 1:3<0,001
Ползает	40 \pm 0,24	36 \pm 0,10	31,9 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Стоит при опоре	44 \pm 0,08	40 \pm 0,11	36 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Встает	44 \pm 0,08	40 \pm 0,11	38 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Ходит у опоры	48 \pm 0,09	44 \pm 0,09	40 \pm 0,08	P1:2, 1:3<0,001
Первые самостоятельные шаги	48 \pm 0,09	45 \pm 0,09	42 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Ходит самостоятельно	52 \pm 0,10	49 \pm 0,07	48 \pm 0,09	P1:2, 1:3<0,001

Как видно из таблицы 22, в основной группе становление навыков шло с задержкой более выраженной у детей с признаками НДСТ (в среднем задержка составила 1-2 месяца).

В первые 2-4 месяца жизни статико-моторное развитие в сравниваемых группах не различаются. Отчетливое отставание наблюдается после 4-месячного возраста, когда ребенок должен освоить навык переворачивания, сидения, ползания, вставания, ходьбы, что связано со сниженной силой мышц.

Показатели нервно-психического развития детей оценивались в возрасте 12 месяцев по следующим параметрам: состоянию сенсорной, двигательной активности, речевого развития, эмоциональной сферы, владение навыками, поведенческой и социальной адаптации детей.

Показатели нервно – психического развития детей представлены в таблице (таблица 23).

Таблица 23

Показатели нервно-психического и моторного развития наблюдаемых детей в возрасте 12 месяцев

Показатели	Основная группа n=90								Контрольная группа n=30 соответствует норме	
	Дети с НДСТ n =46				Дети без НДСТ n =44					
	Соответ. норме		Запаздывало		Соответ. норме		запаздывало			
	абс	%	Абс	%.	Абс	%.	Абс	%		
Сенсорное развитие	44	95,65	2	4,34	42	95,45	2	4,54	30	100
Крупная моторика	25	54,34	21	45,65*	25	56,81	19	43,18	30	100
Мелкая моторика	19	41,3	27	58,69*	30	68,18	14	31,81	28	93,3
Речь пассивная	42	91,30	4	8,69	41	93,18	3	6,81	30	100
Речь активная	7	15,21	39	84,78*	14	31,82	30	68,18	28	93,3
Навыки	38	82,6	8	17,39	40	90,9	4	9,09	30	100

Примечание: *- достоверные различия основных групп с контрольной группой $p < 0,05$

Из таблицы 23 видно, что состояние нервно- психического развития у детей, с признаками НДСТ, как правило, нарушены, а так же отмечается

отставание в моторном и речевом развитии и расстройства эмоционально-поведенческой сферы.

Показатели основных навыков у детей второй подгруппы (без НДСТ) и детей контрольной группы, достоверно по частоте не различались.

Результаты повторной оценки по шкале Фоминой указаны в таблице 24.

Таблица 24.

Частота и характеристика фенотипических признаков НДСТ, выявленных по шкале Фоминой у обследованных детей в возрасте 1 месяц и 1 год

Признаки	Баллы	Частота встречаемости признака в подгруппах (основная группа n=90)					
		Дети с НДСТ n=46				Дети без НДСТ в возрасте 1 год n=44	
		Возраст 1 месяц n=46		Возраст 1 год n=46			
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Эпикант	2	9	19,56*	9	19,56*	1	2,27
Плоская грудная клетка	2	5	10,87	5	10,87	4	9,09
Гипертелоризм глаз	1	31	67,39*	31	67,39*	11	25,0
Патология зрения	4	0	0	2	4,35	0	0
Голубые склеры	1	0	0	0	0	0	0
Кифоз	4	0	0	0	0	0	0
Сколиоз	4	0	0	0	0	0	0
Изогнутые мизинцы	1	6	13,04	6	13,04	4	9,09
Грыжи	3	10	21,74*	10	21,74*	5	11,36
Высокое небо	3	4	8,69	4	8,69	4	9,09
Бледность кожи	2	11	23,91	11	23,91	9	20,45
Плоскостопие	3	0	0	0	0	0	0
Кожа как «замша»	2	0	0	0	0	0	0
«Натоптыши»	2	0	0	1	2,17	0	0
Нежная кожа	2	13	28,26	13	28,26	10	22,73
Сандалевидная щель	2	13	28,26	13	28,26	9	20,45
Морщинистость кожи	2	23	50,0	25	54,35	19	43,18
Hallux valgus	3	18	39,13	20	43,48	15	34,09
Пигментные пятна	1	9	19,56	9	19,56	7	15,91
Полая стопа	3	0	0	0	0	0	0
Воронкообразная грудная клетка	6	1	2,17	1	2,17	0	0
Легкое вдавление на груди	2	3	6,52	3	6,52	2	4,55
Астеническое телосложение	4	0	0	0	0	0	0
Легкое возникновение синяков	3	4	8,69	5	10,87	3	6,81
Широкое переносье	1	16	34,78	16	34,78	11	25,0
Седловидный нос	2	8	17,39	8	17,39	6	13,63
Оттопыренные уши	2	4	8,69	4	8,69	3	6,81

Приросшие мочки	1	4	8,69	4	8,69	3	6,81
Асимметрия носовой перегородки	2	9	19,56	9	19,56	6	13,63
Слабость мышц живота	3	38	82,61*	40	86,96*	6	13,63
Поперечная исчерченность стоп	3	16	34,78	16	34,78	12	27,27
Повышенная растяжимость кожи	3	9	19,56	10	21,74	2	4,55
Неполная синдактилия 1 и 2 п. стопы	2	7	15,22	7	15,22	4	9,09
Выраженный венозный рисунок кожи	3	9	19,56	9	19,56	8	18,18
Выраженная гипермобильность суставов	4	38	82,61*	40	86,96*	9	20,45
Расширенные капилляры кожи лица, спины	2	3	6,52	3	6,52	2	4,55
Наличие рубчиков на коже	2	0	0	0	0	0	0
Килевидная грудная клетка	5	0	0	0	0	0	0
Сумма баллов (средние значения)		16,82 ±0,61		19,21 ±0,22		5,06 ±0,39	

Примечание: * - достоверные различия между сравниваемыми группами ($p < 0,05$)

** - общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких признаков у одного ребенка

При повторной оценке детей по шкале Фоминой зарегистрировано следующее: контрольная группа и подгруппа без НДСТ сумма баллов осталась прежней; а среди детей с признаками НДСТ количество баллов возросло у части пациентов. Слабость мышц живота и гипермобильность суставов стала встречаться у большего процента пациентов с признаками НДСТ. Всё же тяжелой степени диспластического синдрома не было зарегистрировано ни у одного ребенка в исследуемой группе (сумма баллов ни у кого не превышала 23).

Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают высказывание профессора Нечаевой Г.И.: «Одна из основополагающих характеристик дисплазии соединительной ткани как дисморфогенетического феномена – фенотипические признаки могут отсутствовать при рождении или иметь очень незначительную выраженность и, подобно изображению на фотобумаге, проявляться в течение жизни. С годами количество признаков дисплазии соединительной ткани и их выраженность нарастает прогредиентно» [67].

Среди 38 признаков шкалы Фоминой Л.Н., которые повторно оценены в возрасте 1 год у всех детей, получены достоверно значимые отличия группы с признаками НДСТ от остальных детей по частоте встречаемости эпиканта ($p=0,04$), гипертелоризма глаз ($p<0,001$), грыж ($p<0,001$), слабости мышц живота ($p<0,001$), выраженной гипермобильности суставов ($p<0,001$).

Резюме: При анализе наследственности выявлено, что в группе детей, имеющих признаки НДСТ, прослеживается явная отягощенность по заболеваниям, связанным с наличием НДСТ (у родственников этих детей регистрировались вегетативно-сосудистые дисфункции ($p=0,008$), болезни глаз, связанные с расстройством рефракции, аккомодации ($p<0,001$), болезни костно-мышечной системы (остеохондрозы) ($p<0,001$), варрикозная болезнь ($p<0,001$)). Это подтверждено и при анализе состояния здоровья родителей.

Таким образом, мы установили, что у детей, имеющих признаки НДСТ, прослеживается «накопление» признаков НДСТ из поколения в поколение.

При оценке по Бейтону у матерей выявлено достоверно значимые различия между группами по наличию гипермобильности, свидетельствующие об особенностях костно-мышечной системы и влиянии на течение беременности и родового акта.

При анализе интранатального периода выявлено достоверно чаще оперативные роды в группе детей с признаками НДСТ ($p<0,001$).

При оценке по шкале Апгар выявлены достоверно значимые различия между основной группой и контрольной ($p<0,001$), среди детей основной группы шкалы Апгар показатели были сопоставимы.

При анализе физического развития при рождении и в течении первого года жизни достоверных различий по массе и росту между основной и контрольной, а так же между подгруппами сравнения не было.

У младенцев, обследованных нами, наблюдалась различная соматическая патология: рахит, анемия, аллергический дерматит, рецидивирующие респираторные заболевания и бронхит, дисфункция кишечника и др. Только у небольшого числа детей (у 9,7% младенцев)

соматическая патология не выявлялась. Достоверно значимые различия получены по встречаемости кардиоваскулярных нарушений ($p=0,04$).

Неврологическая симптоматика до 6 месяцев у детей основной группы не имела статистически значимых отличий.

В структуре неврологической патологии в возрасте 12 месяцев у детей с признаками НДСТ достоверно значимые различия получены по частоте встречаемости миотонического синдрома ($p=0,028$) и задержки в развитии в группе с НДСТ (23,91% сочетанные формы и 8,69% только моторное развитие) по сравнению с группой без НДСТ ($p<0,001$).

Отмечается тенденция к росту частоты встречаемости расстройств вегетативной автономной нервной системы и гидроцефалии, но статистически не достоверно.

Исследование моторного и психо-речевого развития обследованных детей показало следующее: в основной группе становление навыков шло с задержкой более выраженной у детей с признаками НДСТ (в среднем задержка составила 1-2 месяца). В первые 2-4 месяца жизни статико-моторное развитие в сравниваемых группах не различаются. Отчетливое отставание наблюдается при сравнении группы с признаками НДСТ и без них после 4-месячного возраста, когда ребенок должен освоить навык переворачивания ($p<0,001$), сидения ($p<0,001$), ползанья ($p<0,001$), вставания ($p<0,001$), ходьбы ($p<0,001$), что связано со сниженной силой мышц.

Показатели нервно-психического развития детей оценивались в возрасте 12 месяцев по следующим параметрам: состоянию сенсорной, двигательной активности, речевого развития, эмоциональной сферы, владение навыками, поведенческой и социальной адаптации детей. В группе детей, с признаками НДСТ отмечается отставание в моторном и речевом развитии и задержка развития мелкой моторики ($p<0,001$).

При оценке по Фоминой и в 1 месяц и в 1 год получены достоверно значимые отличия между группой детей с признаками НДСТ и группой без признаков НДСТ и контрольной группой по частоте встречаемости эпиканта

($p=0,04$), гипертелоризма глаз ($p<0,001$), грыж ($p<0,001$), слабости мышц живота ($p<0,001$), выраженной гипермобильности суставов ($p<0,001$).

Несмотря на проводимую реабилитацию, у части пациентов сохраняется неврологическая симптоматика и прослеживается прогрессивный характер диспластического процесса (нарастание степени тяжести по шкале Фоминой), что требует разработки дополнительных методов реабилитации для детей с НДСТ.

Глава 4 Результаты лабораторно-инструментального обследования наблюдаемых больных

4.1. Результаты инструментального исследования нервной системы

Для выяснения характера нарушений в головном мозге всем детям в возрасте 1 месяц жизни проводилась НСГ, результаты которой представлены в таблице (табл. 25).

Таблица 25

Результаты нейросонографического обследования наблюдаемых детей в
возрасте 1 месяц

Данные НСГ	Дети с НДСТ n = 46		Дети без НДСТ n = 44		Новорожд. контр. группы n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выраженная дилатация наружных ликворных пространств	4	8,69	4	9,09	0	0
Пограничные размеры наружных ликворных пространств	14	30,43	12	27,27	0	0
Выраженная дилатация внутренних ликворных пространств	4	8,69	2	4,54	0	0
Пограничные размеры внутренних ликворных пространств	16	34,78	14	31,81	0	0
Без патологии	12	26,08	18	40,9	30	100

Примечание: *-общее число случаев не соответствует 100% в связи с выявляемостью нескольких признаков у одного и того же пациента.

Из таблицы 25 видно, что достоверных различий между группами сравнения по данным нейросонографии у детей в возрасте 1 месяца жизни не было ($p > 0,05$). То есть гипоксическое повреждение головного мозга у обследованных детей основной группы было по тяжести поражения центральной нервной системы практически равнозначно. Дети контрольной группы изменений по данным НСГ не имели.

У детей с выявленным привычным положением головы с поворотом в сторону (8 пациентов группы детей с признаками НДСТ), проводилось рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника. Признаков

ротационного подвывиха выявлено не было. При проведении этим детям УЗИ шейного отдела позвоночника определены признаки нестабильности шейных позвонков. Остальным детям данные исследования не проводились.

К особенностям обменных процессов у детей с НДСТ косвенно можно отнести сроки закрытия большого родничка. В возрасте 12 месяцев открытый большой родничок определялся у 78% пациентов группы детей с признаками НДСТ (36 детей), в группе детей без НДСТ 43% (19 пациентов), в контрольной группе лишь у 33% (10 человек).

Таблица 26

Сроки закрытия большого родничка.

	Дети с НДСТ n = 46	Дети без НДСТ n = 44	Контрольная группа n = 30	p
Открытый родничок	36 (78,26%)	19 (43,18%)	10 (33,33%)	P1:2, p1:3 <0,001
Закрытый родничок	10 (21,73%)	25 (56,82%)	20 (66,67%)	

По данным НСГ, которая проведена всем пациентам с незакрытым родничком в возрасте 12 месяцев, расширение наружных и/или внутренних ликворных пространств зарегистрировано у 18 пациентов с признаками НДСТ (39,13%), и у 6 детей без признаков НДСТ (13,63%). В контрольной группе все исследования не обнаружили патологии.

Всем взятым под наблюдение детям проведено инструментальное обследование.

У части детей проводилась электроэнцефалография во время сна. Первичное ЭЭГ-исследование было проведено у 32 детей. Продолжительность регистрации ЭЭГ составляла в среднем $21,48 \pm 1,14$ минут, максимальная 30 минут. Субъективные жалобы на нарушение сна в виде трудности засыпания, чуткого, поверхностного сна и его недостаточной длительности присутствовали более чем у половины (63,79%) детей. Объективно те или иные отклонения от нормальных характеристик паттерна

ЭЭГ определялись у части детей. Результаты проведения ЭЭГ представлены в таблице (табл. 27).

Таблица 27

Особенности электроэнцефалограмм у детей основной группы в возрасте 12 месяцев (абс.,%)

Показатели ЭЭГ	Дети с НДСТ n=16		Дети без НДСТ n=16		P
	абс.	%	абс.	%	
Нормальная ЭЭГ	4	25	4	25	>0,05
Легкие диффузные изменения	6	37,5	7	43,75	>0,05
Умеренные диффузные изменения	3	18,75	3	18,75	>0,05
Выраженные диффузные изменения:	1	6,25	1	6,25	>0,05
Сформированный корковый ритм	9	56,25	10	62,5	>0,05
Отставание в формировании коркового ритма:	7	43,75	6	37,5	>0,05
Признаки возбудимости головного мозга	3	18,75	3	18,75	>0,05

*- достоверные различия исследуемых групп с группой сравнения $p < 0,05$

** - общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких показателей у одного ребенка

Нормальная картина ЭЭГ регистрировалась у каждого четвертого ребенка, наблюдающегося у невролога. Преобладали умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, примерно у 40% детей зафиксировано отставание в формировании коркового ритма. Выраженные диффузные изменения ЭЭГ выявлены в единичных случаях, признаки возбудимости головного мозга зафиксированы у каждого пятого ребенка основной группы.

При сопоставлении результатов ЭЭГ между подгруппами достоверных различий не определялось.

4.2. Результаты ультразвукового исследования висцеральных органов, сердца и тазобедренных суставов

При проведении ультразвукового обследования внутренних органов и сердца обнаружены следующие особенности (таблица 28).

Таблица 28.

Малые аномалии развития внутренних органов и сердца

Аномалии	Основная группа n=90				Контрольная группа n=30	
	Дети с НДСТ n =46		Дети без НДСТ n=44			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пиелоектазия	15	32,61	8	18,18	3	10,0
Перетяжки желчного пузыря или перегиб желчного пузыря	18	39,13*	3	6,81	1	3,33
Дополнительные хорды левого желудочка сердца	39	84,78*	20	45,45	10	33,33
Пролапс митрального клапана	6	13,04	2	4,54	0	0

Примечание: * - достоверные различия между сравниваемыми группами ($p < 0,05$)

**-общее число случаев не соответствует 100% в связи с выявляемостью нескольких признаков у одного и того же пациента

Как видно из таблицы 28, у детей из контрольной группы аномалии внутренних органов и сердца встречались очень редко. В группе с признаками НДСТ достоверно чаще, чем в группе без признаков НДСТ и в контрольной группе, регистрировались малые аномалии развития внутренних органов и сердца: перетяжки желчного пузыря ($p=0,005$), дополнительные хорды левого желудочка ($p<0,001$).

Частота встречаемости малых аномалий сердца соответствует литературным данным (Е.Л. Трисветова, 2008, Э.М. Земцовский 2000, С.Ф. Гнусаев) [13, 80, 93, 94]. Особенности фенотипа и дисморфогенез внутренних органов аналогичен результатам исследований, проведенных другими авторами (Г.Н. Верещагина, 2008, А.Н. Дмитриев, 2009, А.А. Калдыбекова, 2008, Л.А. Трутнева, 2007, В.Г. Арсентьев, 2009, И.А. Утц, 2006, С.М. Гавалов, 1999, О.А. Игнатова, 2001) [12, 42, 96].

При проведении УЗИ тазобедренных суставов признаки дисплазии выявлены достоверно чаще в подгруппе детей с НДСТ, чем в группе без НДСТ и контрольной группе ($p < 0,001$). Исследование проведено у 15 пациентов из каждой группы. В контрольной группе признаков дисплазии тазобедренных суставов не выявлено ни у одного. В основной группе без признаков НДСТ у двух детей зарегистрированы признаки дисплазии тазобедренных суставов, хирургом назначено консервативное лечение (физиопроцедуры, массаж, препараты кальция) к 12 месяцам диагноз снят. В группе с признаками НДСТ УЗ-признаки дисплазии тазобедренных суставов выявлены у каждого третьего исследуемого ребенка (у 5 пациентов из исследуемых 15-ти), в одном случае потребовалось ношение шин-распорок в течении 5-ти месяцев.

Таким образом, у детей из контрольной группы аномалии внутренних органов и сердца встречались очень редко. При сравнении между группами достоверно чаще у детей с признаками НДСТ обнаружены перетяжки желчного пузыря ($p = 0,005$), дополнительные хорды левого желудочка ($p < 0,001$). Пиелозктазия и пролапс митрального клапана в группе с признаками НДСТ встречался чаще, но статистически достоверность не доказана. Признаки дисплазии тазобедренных суставов выявлены достоверно чаще в подгруппе детей с НДСТ, чем в группе без НДСТ и контрольной группе ($p < 0,001$). Внешние аномалии развития достаточно часто сочетаются с аномалиями развития внутренних органов. Это связано с одинаковым происхождением и закладкой ряда систем в эмбриогенезе [26]. При проведении корреляционного анализа найдена прямая умеренная связь между частотой пиелозктазии и асимметрии носовой перегородки ($r = 0,31$).

4.3. Результаты определения С-концевых телопептидов и гиалуроновой кислоты.

В возрасте 8 месяцев жизни у всех обследованных детей определялся уровень гиалуроновой кислоты, С-концевые телопептиды. Исследование не проводилось в более раннем возрасте в связи тем, что, по данным литературы (Zanze M and al., 1999, И.Н. Цветная, 2006)[92], для попыток обнаружения продуктов деградации коллагена в крови необходимо не менее 6 месяцев для их накопления.

Полученные нами исследуемые показатели у детей представлено в таблице 29.

Таблица 29

Показатели лабораторных данных (M+m)

Показатель	Дети с НДСТ (n=46)	Дети без НДСТ (n=44)	Контрольная группа (n=30)	p
Гиалуроновая кислота, нг/мл	21,88 ± 1,09*	13,91 ± 0,46	15,37 ± 0,19	1:2, 1:3<0,001, 2:3=0,45
С-концевые телопептиды, нг/мл	1,75 ± 0,16*	0,73 ± 0,11	0,75 ± 0,11	1:2, 1:3<0,001, 2:3=0,45

Примечание: * - достоверные различия между сравниваемыми группами (p < 0,05)

В ходе проведенного обследования выявлено, что в группе с признаками НДСТ содержание гиалуроновой кислоты и продуктов деградации коллагена оказалось достоверно выше (гиалуроновая кислота 21,88±1,09 нг/мл, С-концевые телопептиды 1,75 ± 0,16 нг/мл) (p<0,001), чем у детей без признаков НДСТ (гиалуроновая кислота 13,91±0,46 нг/мл, С-концевые телопептиды 0,73 ± 0,11 нг/мл) и контрольной группы (гиалуроновая кислота 15,37±0,19 нг/мл, С-концевые телопептиды 0,75 ± 0,11 нг/мл).

Обращало на себя внимание наличие большого диапазона содержания гиалуроновой кислоты у пациентов с признаками НДСТ, ее уровень у нескольких пациентов оказался ниже нормальных показателей, что соответствует данным литературы (при различных диспластических

процессах содержание гиалуроновой кислоты может быть сниженным из-за нарушения её образования).

У пяти пациентов без признаков НДСТ дважды проведено определение С-концевых телопептидов с интервалом в 2 месяца (в 8 и 10 месяцев). Результаты повторных исследований в указанных случаях не отличались от первичных. Это может свидетельствовать о достоверности первоначально полученных данных.

Проведен корреляционный анализ и с помощью метода Пирсона вычислена слабая прямая корреляционная связь ($r=0,02$) между оценкой по шкале Фоминой (количеством баллов) и уровнем содержания С-концевых телопептидов (поиск осуществлялся по всем биохимическим показателям совместно с доктором физико-математических наук А.Д. Мазуровым).

Глава 5 Ранняя диагностика НДСТ у наблюдаемых больных.

Методическим обеспечением математического моделирования дифференциальной диагностики соединительнотканной дисплазии у детей первого года явились методы распознавания образов и классификаций для анализа многомерных данных с использованием системно-симметричного подхода при оценке соотношений совокупности параметров, выступающих в качестве информационно-диагностических признаков.

Функционирование реальных систем (в том числе медицинских) характеризуется взаимодействием большого количества факторов различной природы. Это позволяет в условиях априорного незнания точного закона функционирования систем успешно использовать для его анализа и формализации методы многофакторного статистического анализа [37].

Прогноз результата в общем случае заключается в предсказании наиболее вероятного значения случайной величины "у" на основе известных значений - компонент вектора "х". Модель (правило) диагностики разрабатывается на основе анализа m известных реализаций:

$$V = \{(y_i, x_i) : i = 1 \dots m\}$$

Обычно "у" называется выходным признаком или откликом, а "х" - входным признаком. Предполагается, что изменение значения "х" менее трудоемко, чем значения "у", или же значение "у" может быть зарегистрировано лишь через некоторый временной интервал после задания "х", в то время как необходимо его предсказать надежно и заблаговременно.

Для решения поставленной задачи использовался метод многофакторного анализа - метод пошагового, дискриминантного анализа (распознавания образов).

На практике часто возникают ситуации, когда необходимо классифицировать объекты с учетом некоторой цели. Обычные интуитивные методы, которые применяет человек, оказываются неэффективными. Это объясняется тем, что человек хорошо распознает зрительные и слуховые образы, но он испытывает трудности при распознавании больших массивов

числового материала. По цифровым показателям трудно принять оперативное решение, если число показателей достаточно велико. И здесь на помощь человеку приходят методы распознавания образов.

В модели дискриминантного анализа реализуется следующая идея обучения на примерах (задача "обучения с учителем"). Пусть мы хотим обучить кого-нибудь отличать объекты одного рода (первого образа) от объектов другого рода (второго образа). Мы не пытаемся объяснить, в чем именно состоит отличие первых объектов от других, а просто показываем конечное число объектов того и другого вида. На основании этой информации у обучаемого должно сформироваться правило, позволяющее любой новый объект относить либо к первому, либо ко второму образу.

Модель объекта или вектор состояния объекта, имеет вид $x=(x_1, \dots, x_n)$, где x_i -вещественные числа, интерпретируемые как значения параметров или признаков объекта. Задача нахождения такой разделяющей или дискриминантной функции и есть задача дискриминантного анализа.

Если f - решение системы, то получаем решающее правило для диагностики принадлежности произвольного элемента к тому или иному образу.

Следовательно, приближенной моделью множества A будет $\{y:f(y)>0\}$

Точность правильной классификации с помощью решающих правил, построенных методами распознавания образов, выше, чем точность врачебной диагностики, так как методы распознавания образов позволяют учесть большое количество показателей пациента, что не всегда может сделать даже опытный врач.

Первоочередной является задача выбора информативных признаков. Понятие информативности связывается с качеством решения задачи "обучения с учителем". Задача выбора информативной подсистемы признаков при этом заключается в выборе из данной системы описания объектов такой подсистемы признаков, чтобы заданные множества объектов разделялись достаточно надежно и просто.

В настоящее время существует значительное количество пакетов программ распознавания образов. Как уже было показано во II главе, в нашей работе был применен пакет прикладных программ математической статистики "Statistica.6.0", а также оригинальный пакет прикладных программ КВАЗАР и КВАЗАР-ПЛЮС.

Концептуальная особенность выбранного метода - это анализ функционального состояния человека относительно ранее математически обоснованной модели, определяемой как "норма" и "патология". Данный метод моделирует работу консилиума врачей-экспертов, призванных для постановки диагноза.

Таким образом, в основе моделирования нами был использован принцип искусственного интеллекта, позволяющий разделить всех пациентов на две группы: с признаками дисплазии и без них (условно здоровые).

Как было изложено выше (глава 2), нами предпринята попытка ранней диагностики НДСТ у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС.

С целью ранней диагностики НДСТ нами проведено определение наиболее информативных диагностических критериев с использованием математического метода дискриминантного анализа (распознавание образов).

У доношенных детей в возрасте 1 месяц с перинатальным поражением ЦНС, проводили анализ информативных признаков (ниже приведенная шкала) на предмет вероятности развития у них соединительнотканых нарушений, путем определения дискриминантной функции S по формуле, выведенной для данного возрастного периода.

У наблюдаемых больных первого года жизни были определены следующие наиболее информативные признаки для ранней диагностики соединительнотканых нарушений (табл. 30).

Таблица 30

Информативные признаки для ранней диагностики НДСТ у детей раннего возраста

Признаки (П)	Баллы (Б)
	Возраст 1 мес - 12 мес.
<u>Наследственные факторы:</u>	
1.-Заболевания, связанные с наличием НДСТ у родственников матери	0,44420
2.-Заболевания, связанные с наличием НДСТ у родственников отца	0,32908
3.-Заболевания, связанные с наличием НДСТ у матери ребенка	0,59195
4.- Заболевания, связанные с наличием НДСТ у отца ребенка	0,48578
5. Отец и мать здоровы	-0,11918
<u>Социальные факторы:</u>	
6. Наличие вредных привычек у матери	0,01886
<u>Акушерский анамнез, особенности течения беременности и родов:</u>	
7. Оперативные роды в связи с аномалиями родовой деятельности	0,36688
<u>Наличие фенотипических признаков НДСТ у ребенка:</u>	
8.Эпикант и /или гипертелоризм глаз	0,07532
9.Повышенная растяжимость кожи	3,19832
10.Грыжи и слабость мышц живота	0,73051
11.Гипермобильность суставов	0,77330
Constant	-2,32650
Формирование НДСТ	S>0

Все имеющиеся у ребенка выше перечисленные признаки суммируются в баллах. Наличие НДСТ для возраста 28 суток – 12 месяцев вычисляется по формуле:

$$S=(\Pi_1 \times B_1) + (\Pi_2 \times B_2) + \dots + (\Pi_{11} \times B_{11}) + \text{Constant}(-2,32650)$$

Где Π – признак, указанный в 1 столбце таблицы диагностики; 1,2,3...11 – номер параметра.

$B_1, B_2 \dots B_{11}$ – число баллов, указанное в столбце для возраста 28 дней – 12 месяцев.

Если $S < 0$, у данного ребенка НДСТ не будет.

Если $S > 0$, у ребенка диагностируют НДСТ.

Чувствительность (Sensitivity) – TPR (True Positives Rate) доля истинно положительных случаев:

$$Se = TPR = \frac{TP}{TP + FN} \cdot 100\%$$

- TP (*True Positives*) – верно классифицированные положительные примеры (так называемые истинно положительные случаи);
- FN (*False Negatives*) – положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода).

Чувствительность алгоритма распознавания дисплазии 91,3%.

Специфичность (Specificity) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью:

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \cdot 100\%$$

- TN (*True Negatives*) – верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи);
- FP (*False Positives*) – отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода или ложно положительные случаи).

Специфичность метода составила 93,02%.

Вероятность правильности выведенной классификации оценивается по показателю эффективности данного метода (эффективность = все совпадающие по диагнозу дети / общее количество детей x 100%).

Эффективность диагностики НДСТ, проведенного в соответствии с заявленным способом, составила: у детей первого года жизни – 92,1%.

Учитывая принятую РФ систему организации диспансерного наблюдения детей раннего возраста (Приказ №307 МЗ и СР РФ от 28.04.2007г. «О стандарте диспансерного наблюдения ребенка в течение первого года жизни» и Приказ №254-п МЗСО от 29.05.2001г. «О стандартах амбулаторно-поликлинической помощи в условиях эксперимента») в том числе детей, перенесших церебральную ишемию, нами предлагается дополнение к стандартному алгоритму обследования таких детей, включающий способ ранней диагностики НДСТ (Рисунок 3).

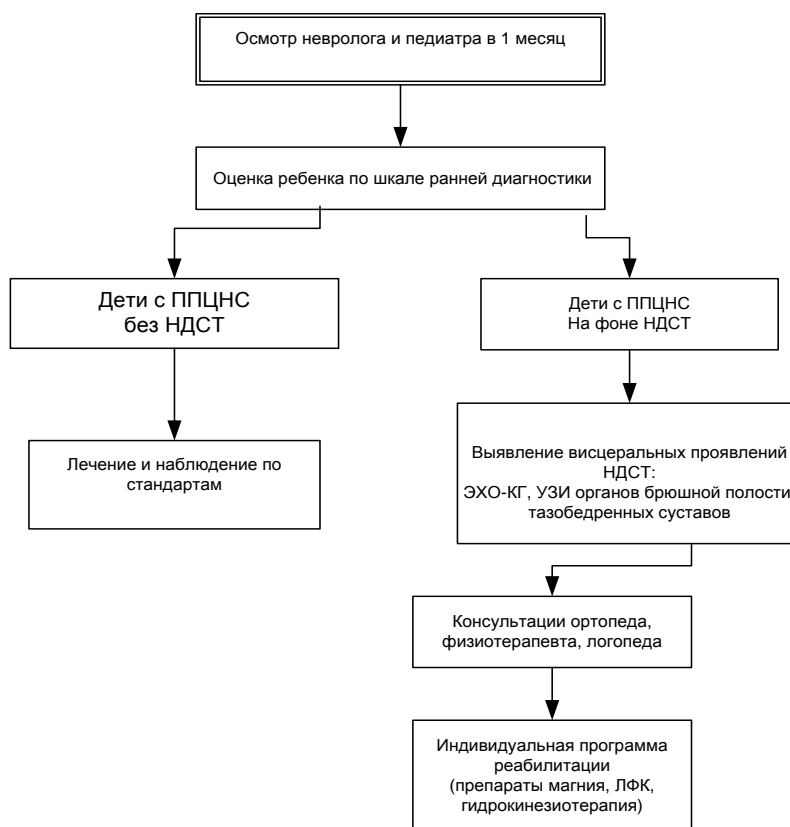


Рис.3 Алгоритм наблюдения детей первого года жизни с ППЦНС.

Обследование согласно предложенной методике рекомендуется применять в течение всего периода раннего детского возраста.

Во время обследования на основании полученных признаков и в соответствии с решающим правилом вычисляется показатель S и производится диагностика НДСТ.

Для иллюстрации расчета прогноза формирования НДСТ у детей раннего возраста приводим клинические примеры.

1. Мальчик В., 7 месяцев, родился от 3 беременности (в анамнезе 2 медицинских аборта). Течение родов осложнилось слабостью родовой деятельности. Масса тела при рождении 3290 гр. и оценкой по Апгар 7/8 баллов. Мать ребенка 28 лет, образование высшее, страдает миопией и остеохондрозом, отец – здоров. У бабушки со стороны матери варрикозная болезнь, у дедушки со стороны отца ранний остеохондроз. Течение неонатального периода осложнилось повышенной возбудимостью и частыми срыгиваниями, по поводу чего ребенку проводились лечебные мероприятия в родильном доме в первые трое суток. У ребенка при осмотре: гипертелоризм глаз и повышенная растяжимость кожи. Мальчик выписан из роддома на 5 сутки с диагнозом: Церебральная ишемия I степени, МФН. В настоящее время ребенок состоит на учете у невролога с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС, синдром пирамидной недостаточности, гипертензионно-гидроцефальный синдром, компенсация; по поводу чего получал мочегонную и сосудистую терапию до 5 месяцев с эффектом.

Таким образом, сумма выделенных показателей шкалы «Ранней диагностики соединительнотканых нарушений у детей раннего возраста» составила $S=0,4442+0,32908+0,59195+0,36688+0,07532+3,19832-2,32650=2,67925$ балла, что находится в зоне высокой вероятности развития НДСТ. Этому ребенку требуется проведение реабилитационных и профилактических мероприятий.

2. Мальчик Р., 9 месяцев, родился от 2 беременности (в анамнезе 1 срочные роды) вторых срочных родов с массой тела 3620гр. и оценкой по Апгар 8/9 баллов. Ребенок приложен к груди в родильном зале. Матери 31

год, образование высшее, здорова, отец 31 год, здоров. Бабушка матери страдает миопией, бабушка отца больна остеохондрозом. При осмотре из малых аномалий развития определяется только высокое небо. Мальчик выписан из родильного дома с диагнозом: Церебральная ишемия I степени. До настоящего времени ребенок находится на грудном вскармливании. У невролога наблюдался до полугода с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС, синдром пирамидной недостаточности; после чего снят с учета и лечение не получал.

Сумма выделенных показателей шкалы «Ранней диагностики соединительнотканых нарушений у детей раннего возраста» составила $S=0,44420+0,32908-0,11918-2,32650=-1,6724$ балла, что находится в зоне отсутствия развития соединительнотканых нарушений у данного ребенка.

В нашем случае эффективность диагностики НДСТ составила 92,1%. Высокая степень вероятности определения наличия НДСТ у детей раннего возраста (91,3% от 100%), позволяет практическому врачу диагностировать НДСТ еще на первом году жизни и профилактировать прогрессирование соединительнотканых нарушений на ранних этапах.

Проведен расчет по данной формуле в анамнезе 30 доношенных детей, находящихся на лечении в клинико-диагностическом отделении. Предлагаемый способ диагностики позволяет выделить группу риска для углубленного обследования и диспансерного наблюдения с достижением стабильной ремиссии клинических проявлений на фоне комплексной терапии.

Обобщение результатов

Нами было проведено клинико-инструментальное обследование 120 доношенных новорожденных, из них 90 детей с перинатальным поражением ЦНС, 30 детей без неврологической симптоматики.

Проанализирована частота и характер заболеваний у родственников по материнской и отцовской линиям. Получено, что в подгруппе детей, имеющих признаки НДСТ, прослеживается явная отягощенность по заболеваниям, связанным с наличием НДСТ.

При анализе состояния здоровья родителей и получили следующие данные: у родителей детей с признаками НДСТ достоверно чаще выявлялись заболевания, связанные с наличием у них НДСТ. Таким образом, мы установили, что у детей, имеющих признаки НДСТ, прослеживается «накопление» признаков НДСТ из поколения в поколение.

Всем матерям проводилась оценка выраженности гипермобильности суставов по Бейтону. В группе детей, с признаками дисплазии соединительной ткани у матерей достоверно чаще встречалась легкая и тяжелая гипермобильность ($p < 0,001$).

При анализе течения беременности у женщин обследованных детей достоверных различий обнаружено не было. Интранатальный период имел следующие особенности: в подгруппе детей с признаками НДСТ роды достоверно чаще заканчивались оперативным путем, в связи с развитием аномалий родовой деятельности ($p < 0,001$).

Средняя оценка по Апгар на первой минуте в основной группе дети с признаками НДСТ составила $6,5 \pm 0,14$ балла, группа без признаков НДСТ $6,7 \pm 0,12$ баллов, на пятой минуте, соответственно, $7,7 \pm 0,09$ баллов и $7,8 \pm 0,07$ ($p = 0,12$), в контрольной группе на первой минуте средняя оценка $7,3 \pm 0,08$ балл, на пятой минуте – $8,7 \pm 0,08$ балл ($p < 0,05$).

Оценка по шкале Апгар (как критерий перенесенной гипоксии) на 1 и 5 минуте жизни у детей основной и контрольной групп отличалась ($p < 0,001$), а

между группами с признаками НДСТ и без них достоверных отличий не имела ($p > 0,05$).

Мы проанализировали показатели физического развития при рождении у наблюдаемых детей. Большинство наблюдаемых детей имели среднее пропорциональное гармоничное физическое развитие. Достоверных различий по массе и росту между основной и контрольной, а так же между подгруппами сравнения не было.

Дети оценивались по шкале Фоминой. В группе детей с признаками НДСТ достоверно чаще встречались такие признаки как, эпикант ($p = 0,04$), гипертелоризм глаз ($p = 0,0006$), грыжи ($p < 0,001$), слабость мышц живота ($p < 0,001$), выраженная гипермобильность суставов ($p < 0,001$).

Средние значения (оценка по шкале Фоминой) в группе с признаками НДСТ составили $16,82 \pm 0,61$ (умеренной степени выраженности ДСТ), во второй подгруппе основной группы $5,06 \pm 0,39$ баллов, а в контрольной группе $4,1 \pm 0,37$. Детей с выраженной степенью ДСТ (сумма баллов больше 23) в нашем исследовании не встретилось.

Все дети осматривались неврологом в возрасте 1 месяц. Дети контрольной группы не имели неврологической симптоматики. Результаты клинического неврологического осмотра детей основной группы не выявили достоверных различий между подгруппами.

Нами проанализированы показатели физического развития наблюдаемых детей. Темпы физического развития детей на первом году жизни соответствовали возрастным нормам и не были достоверно отличимыми в основной и контрольной группе.

Оценены характер и частота соматической патологии у младенцев в возрасте 1 год. У детей всех сопоставляемых групп был диагностирован рахит с одинаковой частотой. Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у наблюдаемых детей была анемия. У наблюдаемых младенцев выявлялись дисфункции желудочно-кишечного тракта. Симптоматика

функциональных расстройств ЖКТ чаще выявлялась у младенцев, имеющих признаки НДСТ, чем у детей без признаков НДСТ и у детей контрольной группы, но статистически эти данные оказались недостоверны.

Одними из частых клинических проявлений у наблюдаемых детей был аллергический дерматит, рецидивирующие респираторные заболевания. У небольшого числа младенцев в процессе диспансерного наблюдения была выявлена инфекция мочевых путей.

Кардиоваскулярные нарушения достоверно чаще встречались у детей признаками НДСТ ($p=0,04$).

Наряду с анализом физического развития младенцев и оценки состояния здоровья была прослежена динамика неврологических синдромов.

При клиническом неврологическом осмотре детей зафиксировано нарушение мышечного тонуса в виде гипотонии у 37% пациентов с признаками НДСТ, у детей без признаков НДСТ лишь у 7% и ни у одного пациента контрольной группы ($p_{1:2}=0,02$, $p_{1:3}=0,03$).

В возрасте 12 месяцев задержка в развитии отмечалась в группе детей с признаками НДСТ у третьей части пациентов (23,91% сочетанные формы и 8,69% только моторное развитие), в группе пациентов без признаков НДСТ лишь у каждого десятого пациента (6,81% и 4,54%) ($p<0,001$).

Резидуальная цереброорганическая недостаточность, в виде пирамидной недостаточности в ножках и экстрапирамидных дисфункций, выявлялись с одинаковой частотой в обеих подгруппах.

Исследование моторного и психо-речевого развития обследованных детей показало следующее: в основной группе становление навыков шло с задержкой более выраженной у детей первой подгруппы (в среднем задержка составила 1-2 месяца) ($p<0,001$).

В первые 2-4 месяца жизни статико-моторное развитие в сравниваемых группах не различаются. Отчетливое отставание наблюдается после 4-месячного возраста, когда ребенок должен освоить навык переворачивания,

сидения, ползания, вставания, ходьбы, что связано со сниженной силой мышц.

Показатели нервно-психического развития детей оценивались в возрасте 12 месяцев по следующим параметрам: состоянию сенсорной, двигательной активности, речевого развития, эмоциональной сферы, владение навыками, поведенческой и социальной адаптации детей.

Показатели нервно – психического развития детей, с признаками НДСТ, как правило, нарушены, а так же отмечается отставание в моторном и речевом развитии и расстройства мелкой моторики ($p < 0,001$).

Показатели основных навыков у детей второй подгруппы (без НСТД) и детей контрольной группы, достоверно по частоте не различались.

При повторной оценке детей по шкале Фоминой зарегистрировано следующее: контрольная группа и группа без НДСТ сумма баллов осталась прежней; а среди детей с признаками НДСТ количество баллов возросло у части пациентов. Слабость мышц живота и гипермобильность суставов стала встречаться чаще у детей с признаками НДСТ ($p = 0,05$).

Результаты инструментального обследования наблюдаемых больных показали, что в группе детей с признаками НДСТ по сравнению с остальными пациентами достоверно чаще встречаются перетяжки или перегиб желчного пузыря ($p = 0,04$), дополнительные хорды левого желудочка ($p = 0,02$), признаки дисплазии тазобедренных суставов ($p < 0,001$).

В ходе проведенного лабораторного обследования выявлено, что в группе с признаками НДСТ содержание гиалуроновой кислоты и продуктов деградации коллагена (С-концевые телопептиды) оказалось достоверно выше ($p < 0,001$).

С помощью дискриминантного анализа проведено определение наиболее информативных критериев для ранней диагностики НДСТ у детей раннего возраста с ППЦНС. Получена диагностическая формула.

Анализ анамнестических данных, наследственности, объективная оценка состояния здоровья и неврологического статуса позволили выделить группу с

признаками НДСТ. В нашей работе все исследуемые анамнестические данные, клинические и лабораторные показатели тестировались на диагностическую чувствительность и специфичность, учитывалась прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов исследований и диагностическая эффективность. Методом дискриминантного анализа нами были определены информативные признаки для диагностики НДСТ у детей с ППЦНС. Вероятность правильности выведенной классификации оценивались по показателю эффективности данного метода (эффективность = все совпадающие по диагнозу дети / общее количество детей x 100%).

Выявленные информативные признаки для диагностики НДСТ у детей раннего возраста и примеры для расчета представлены в главе 5. Эффективность диагностики НДСТ, проведенного в соответствии с заявленным способом, составила: у детей первого года жизни – 92,1%.

Предлагаемый способ позволяет выделить группу с НДСТ для более углубленного обследования и диспансерного наблюдения с достижением стабильной ремиссии клинических проявлений на фоне комплексной терапии.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что реабилитация детей, с НДСТ и ППЦНС должна проводиться постоянно на протяжении всего периода раннего детства.

Выводы

1 Фенотипические признаки НДСТ регистрируются у 51,1% детей с ППЦНС с первых месяцев жизни. Достоверно чаще у наблюдаемых больных выявляется эпикант, гипертелоризм глаз, грыжи, слабость мышц живота, выраженная гипермобильность суставов.

2 Дети с ППЦНС на фоне НДСТ, как правило, рождаются в семьях, имеющих отягощенность по заболеваниям, ассоциированным с НДСТ, как со стороны матери (нейроциркуляторная дистония, расстройства зрительных функций, болезни костно-мышечной системы), так и со стороны отца (нейроциркуляторная дистония, болезни костно-мышечной системы).

3 В течение первого года жизни у детей с ППЦНС на фоне НДСТ наблюдаются отклонения в состоянии здоровья в виде высокой частоты кардиоваскулярных нарушений ($p=0,04$), а так же увеличение частоты миотонического синдрома ($p=0,02$).

4 У детей с ППЦНС на фоне НДСТ наблюдается замедление темпов статико-моторного развития, начиная с 4-5 месячного возраста, а так же нервно-психического развития в виде отставания формирования мелкой моторики и активной речи.

5 У детей с ППЦНС на фоне НДСТ с высокой частотой выявляются висцеральные признаки НДСТ (перетяжки или перегиб желчного пузыря), со стороны сердца (дополнительные хорды левого желудочка), а так же повышение в сыворотке крови продуктов метаболизма соединительной ткани (уровень гиалуроновой кислоты, количество С-концевых телопептидов,). Между уровнем содержания С-концевых телопептидов и количеством фенотипических признаков найдена прямая корреляционная связь ($r=0,2$).

6 Предложен способ диагностики наличия НДСТ у детей первых месяцев жизни. Эффективность диагностики составляет 92,1%.

Практические рекомендации

1. Дети с ППЦНС в первые месяцы жизни должны быть оценены на предмет наличия НДСТ
2. К наблюдению за детьми с ППЦНС, сопровождающимися НДСТ, помимо педиатра и невролога необходимо привлекать детского кардиолога, хирурга-ортопеда, логопеда
3. Детям первых месяцев жизни с ППЦНС на фоне НДСТ должно проводиться дополнительное обследование, включающее выявление висцеральных проявлений НДСТ (ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, тазобедренных суставов), а так же возможно определение содержания в сыворотке крови продуктов обмена соединительной ткани
4. Используя информативные признаки и алгоритм, необходимо раннее выявление НДСТ с целью своевременного составления индивидуального плана диспансерного наблюдения и назначения коррекционных мероприятий.

Список литературы:

1. Аль Лада Ю.М. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани: автореферат дис....канд. мед. наук : 14.00.06 / Аль Лада Юсеф Мустафа.- СПб., 2006. – 20 с.
2. Аронскинд Е.В. Клинико-нейросонографические характеристика формирования перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун, В.Н. Шершнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2006. - № 5. - С 22 - 24.
3. Апенченко Ю.С. Проявления соединительнотканной дисплазии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. - 2006. - № 6. - С. 33 - 36.
4. Ашмарин И.П. Регуляторные фрагменты коллагена в гомеостазе слизистой оболочки желудка / И.П. Ашмарин, Г.Е. Самохина, К.Е. Бадмаева // Успехи физиолог. наук. - 2006. - Т. 37, № 2. - С. 11 - 18.
5. Баранов А.А. Здоровье детей на пороге 21 века: пути решения проблемы / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина // Русский медицинский журнал. - 2000. - № 18. - С. 7 - 18.
6. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю.И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2002. - № 1. - С. 6 - 13.
7. Барашнев Ю.И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право / Ю.И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - № 1. - С. 6 - 11
8. Барашнев Ю.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, В.О. Панов, А.И. Волобуев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С. 41 - 46.

9. Баркаган З.С. О нарушениях в свертывании крови у больных с мезенхимальными дисплазиями / З.С. Баркаган, И.Г. Перегудова, Г.А. Суханова, Т.И. Соломина // Гематология и трансфузиология. - 1993. - № 5. - С. 128 - 130.

10. Беленький А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространённость и клиничко-инструментальная характеристика: автореферат дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.01 / Беленький Александр Геннадьевич. - М., 2004. - 51 с.

11. Беляева Е.Л. Алгоритм диагностики синдрома соединительнотканной дисплазии сердца и ассоциированная с ним патология эзофагодуоденальной зоны: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Беляева Елена Львовна. - СПб., 2003. - 19 с.

12. Беляева Е.Л. Информативность внешних фенов и некоторые особенности патологии органов брюшной полости при синдроме соединительнотканной дисплазии сердца / Е.Л. Беляева // Дисплазия соединительной ткани: материалы симпоз. (г. Омск, 1 ноября 2002 г.). - Омск, 2002. - С. 95 - 99.

13. Бодрикова С.В. Морфо-функциональные показатели здоровья учащихся старших классов с малыми аномалиями развития сердца: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Бодрикова Светлана Викторовна. - Нижний Новгород, 2009. - 24 с.

14. Бодрикова С.В. Эпидемиологическая характеристика малых аномалий развития сердца у школьников / С.В. Бодрикова, Ю.Г. Кузмичев, Л.В. Суворова, Н.А. Кузьмина, И.В. Лукьянова // Тезисы докладов V Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2008». - М., 2008. - С.378 - 379.

15. Веселова А.Н. Принципы диагностики и лечения нарушений мозгового кровотока при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных детей / А.Н. Веселова, К.В. Ватолин // Вестник

педиатрической фармакологии и нутрициологии. - 2007 . - Т. 4, № 4. - С. 51 - 54.

16. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Викторова Ирина Александровна. - Омск, 2004. - 43 с.

17. Володин Н.Н. Формализованные подходы к оценке нервно-психического развития детей раннего возраста с перинатальной патологией / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, В.М. Шкловский, Г.А. Асмолова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 6. - С. 38 - 41.

18. Володин Н.Н. Компьютерная томография в комплексной диагностике при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, А.В. Горбунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 1. - С. 19 - 25.

19. Вопросы диагностики и восстановительного лечения при дисплазии соединительной ткани: сб. работ каф. внутренних болезней ФУВ ОГМА, городского кардиологического диспансера / под ред. В.М. Яковлева. - Омск, 1996. - 58 с.

20. Воронина Л.И. Мезенхимальная недостаточность и перинатальная патология шейного отдела позвоночника у новорожденных / Л.И. Воронина // Нерешенные проблемы перинатальной патологии: мат. Всеросс. науч. - пр. конф. - Екатеринбург, 2006. - С. 167.

21. Генетические маркеры сосудистой патологии у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И.А. Костик, М.Л. Чухловина, В.И. Ларионова [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 21 - 25.

22. Гладких Н.Н. Информативность сочетания внешних стигм с пролапсом митрального клапана в диагностике костно-мышечных и экстракардиальных висцеральных изменений / Н.Н. Гладких // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 50 - 54.

23. Готов А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01. / Готов Александр Викторович. - Новосибирск, 2003. - 39 с.

24. Готов А.В. Агрегационная дисфункция тромбоцитов у подростков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и ее немедикаментозная коррекция в условиях местного санатория / А.В. Готов, С.В. Добрых, Р.А. Фирстова // Кардиология: мат. 9-го Всеросс. науч. - обр. форума. - М., 2007 - С 55 - 57.

25. Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившихся на фоне дисплазии соединительной ткани: автореферат дис...канд. мед. наук: 14.00.09 / Глухова Лариса Васильевна. - Челябинск, 2006. - 22 с.

26. Гнусаев С.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - №2. - С. 39 - 43.

27. Головской Б.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б.В. Головской, Л.В. Усольцева, Н.С. Орлова // Росс. семейный врач. - 2000. - № 4. - С. 52 - 57.

28. Городкова Е.Н. Некоторые метаболические показатели при синдроме раздраженного кишечника, ассоциированном с дисплазией соединительной ткани у детей и обоснование метода его комплексной терапии: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Городкова Елена Николаевна. - Саратов, 2007. - 24 с.

29. Громада Н.Е. Иммунные нарушения и биоэнергетическая недостаточность у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы и их коррекция / Н.Е. Громада, О.П. Ковтун // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2007. - № 1. - С. 26 - 30.

30. Демин В.Ф. Значение соединительно-тканной дисплазии в патологии детского возраста / В.Ф. Демин, С.О. Ключников, М.А. Ключникова // Вопр. совр. педиатрии. - 2005. - Т. 4. - № 1. - 50 - 56.

31. Дмитриев А.Н. Клинико-инструментальные особенности острых нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Дмитриев Александр Николаевич. - М., 2009. - 24 с.

32. Доценко В.И. Современные немедикаментозные методы восстановительного лечения в нейрореабилитации детей / В.И. Доценко, А.Л. Куренков, В.Д. Левченкова // Российский педиатрический журнал. - 2008. - № 3. - С. 43 - 47.

33. Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания: диссертация ... канд. мед. наук / Друк Игорь Викторович. - Омск, 2004. - 204 с.

34. Дубилей Г.С. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г.С. Дубилей, И.А. Борисенко, Д.А. Гусев // Дисплазия соединительной ткани: мат. симпозиума (г. Омск, 1 ноября 2002 г.). - Омск, 2002. - С. 160 - 162.

35. Журба Л.Г., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. - М., Медицина. - 1981. - С. 5 - 11.

36. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции. / Э.В. Земцовский. // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 8 - 14.

37. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляций предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца / Э.В. Земцовский, М.Ю. Лобанов, К.У. Давтян // Вестник аритмологии. - 2009. - № 56. - С. 14 - 19.

38. Изменения адаптации и их коррекция у детей грудного возраста с постгипоксическими изменениями ЦНС / Т.Д. Измайлова, С.В. Петричук, В.А. Агейкин [и др.] // Педиатрия. - 2002. - №1. - С. 27 - 30.
39. Инвалидность с детства: недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга / Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, А.И. Волобуев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - № 3. - С. 43 - 50.
40. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В. и др. Ультрасонография в нейрорпедиатрии. - СПб., Питер 1997. - 160 с.
41. Кадурина Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 15 - 20.
42. Калдыбекова А.А. Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Калдыбекова Айнур Адилгалиевна. - Екатеринбург, 2008. - 24 с.
43. Кац Я.А. Артериальная гипертония, дисплазия соединительной ткани, атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и единый биохимико-морфологический субстрат болезней / Я.А. Кац // Кардиология: мат.9-го Всеросс. науч. - обр. форума. - М., 2007 - С 124.
44. Качурина Д.Р. Особенности психоэмоционального развития и психосоматических дисфункций у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / Д.Р. Качурина, Л.О. Саулебекова, А.Н. Алмагамбетова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006.- № 2. - С. 41 - 43.
45. Клеменов А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореферат дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01. / Клеменов Андрей Владимирович. - М., 2005. - 45с.

46. Ключникова М.А. Значение соединительно-тканной дисплазии в развитии некоторых соматических заболеваний у детей : диссертация ... канд. мед. наук: 14.01.08. / Ключникова Мария Андреевна. - М., 2003. - 138 с.
47. Ковалёва Г.П. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Г.П. Ковалева // Кремлёвская медицина: Клинический вестник. - 1998. - №1. С. 34 - 39.
48. Ковтун О.П. Избранные лекции по неврологии детского возраста / О.П. Ковтун, О.А. Львова. - Екатеринбург, 2009 - 535с.
49. Козина О.В. Особенности вегетативной регуляции у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О.В. Козина // Кардиология: мат. 9-го Всеросс. науч. - обр. форума. - М., 2007 - С 132.
50. Козина О.В. Оценка качества жизни беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О.В. Козина // Кардиология: мат. 9-го Всеросс. науч. - обр. форума. - М., 2007 - С 133 - 134.
51. Козина О.В. Особенности динамики клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных / О.В. Козина, О.А. Вартанова, Т.Н. Гайдамако // Кардиология: мат. 9-го Всеросс. науч. - обр. форума. - М., 2007 - С 134 - 136.
52. Комарова Е.В. Дисплазия соединительной ткани как одна из причин возникновения хронических запоров у детей / Е.В. Комарова, А.С. Потапов, Н.В. Журкова // Вопр. совр. педиатрии. - 2007. - Т. 6, № 3. - 114 - 155.
53. Коровина Н.А. Состояние соединительной ткани сердца у детей при бронхиальной астме / Н.А. Коровина, А.А. Тарасова, Н.А. Кадымов // Педиатрия. - 2008. - Т. 87, № 4. - С. 33 - 37.
54. Костные дисплазии: диагностические аспекты пренатального периода онтогенеза / Е.Г. Бакулина, В.В. Ежова, А.А. Воинцева // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 98 - 101.

55. Краснопольская К.Д. Достижения биохимической генетики в изучении наследственной патологии соединительной ткани / К.Д. Краснопольская // Вестн. АМН СССР. - 1982. - № 6. - С. 70 - 76.

56. Красовская Ю.В. Асимметрия створок аортального клапана у лиц молодого возраста как малая аномалия сердца : автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.06 / Красовская Юлия Викторовна. - СПб., 2007. - 16 с.

57. Кубышкин В.Ф. Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни вен нижних конечностей / В.Ф. Кубышкин, Е.А. Захарьян // Кровообращение и гемостаз. - 2007. - № 1. - С 85 - 88.

58. Кузьмина Н.А. Характеристика показателей вегетативного гомостаза у учащихся старших классов синдромом вегетативной дистонии / Н.А. Кузьмина, И.В. Лукьянова, С.В. Бодрикова // материалы научно-практической конференции «Нейронауки и здоровье человека». - Н. Новгород, 2007 - С. 94 - 95.

59. Кузмичев Ю.Г. Распространенность, структура и факторы риска синдрома вегетативной дистонии у старшеклассников / Ю.Г. Кузмичев, Н.А. Кузьмина, С.А. Чекалова, И.В. Лукьянова, С.В. Бодрикова // Нижегородский медицинский журнал. - 2006, № 8 - С 260 - 262.

60. Кулаков В.И. Влияние осложнений беременности и родов на плод и новорожденного / В.И.Кулаков // Вестник АМН СССР. - 1987. - № 4. - С 12 - 15.

61. Ларькина Л.Р. Особенности клинического течения и обмена коллагена у детей и подростков, больных склеродермией : диссертация канд. мед. наук: 14.01.08 / Ларькина Лариса Романовна. - Самара, 2005. - 136 с.

62. Лисиченко О.В. Сердечно-сосудистый синдром при системной дисплазии соединительной ткани у мужчин молодого возраста / О.В. Лисиченко, Г.Н. Верещагина // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 64 - 67.

63. Липман А.Д. Течение беременности и исход родов у женщин с соединительнотканнными дисплазиями сердца / А.Д. Липман, О.В. Козина, Е.В. Мельник // Кардиология: мат.9-го Всеросс. науч.-обр. форума. - М., 2007 - С 172 - 174.
64. Москвич Г.И. Клинические и морфологические особенности синдрома раздраженного кишечника у детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазии: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Москвич Галина Исааковна. Екатеринбург, 2009. - 26 с.
65. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. - СПб., Питер 2005. - 285 с.
66. Некоторые актуальные проблемы биохимической диагностики патологии соединительной ткани / Е.И. Дайхин, Н.И. Козлова, Л.А. Сиванова // Педиатрия. - 1983. - № 4. - С. 68-70.
67. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев // Лечащий врач. - 2008. - № 2. - 22 - 28.
68. Нечаева Г.И. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова // Российские медицинские вести. - 2004 - № 3.- С 25 - 32.
69. Николаев К.Ю. Дисплазия соединительной ткани и полиорганной патологии у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев, Э.А. Оева, А.А. Николаева // Педиатрия. - 2006. - № 2. - 89 - 91.
70. Окунева М.А. Нейроиммунные особенности в клинике последствий перинатальных поражений центральной нервной системы легкой степени у детей: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Окунева Марина Анатольевна. Санкт-Петербург, 2008. - 22 с.
71. Осипенко М.Ф. Синдром дисплазии соединительной ткани и синдром раздраженного кишечника / М.Ф. Осипенко, Н.Н. Фролов // Росс. журнал гастроэнтер., гепатол., колопроктол. - 2006. - №1. - 54 - 60.

72. Особенности ведения пациентов с синдромом гипермобильности суставов / И.А. Викторова, Е.Ю. Солдатова, И.Г. Калицкая [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - №2. - С 108 - 113.

73. Организация реабилитационной помощи детям с функциональными расстройствами нервной системы - последствиями перинатальных поражений мозга / О.П. Ковтун, Д.Г. Степаненко, С.И. Блохина [и др.] // Нерешенные проблемы перинатальной патологии: мат.Всеросс.науч.-пр.конф. - Екатеринбург, 2006. - С 108 - 110.

74. Орлова С.Н. Клинико-функциональный анализ формирования рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей : автореферат дис....д-ра мед.наук : 14.00.09 / Орлова Светлана Николаевна. - Иваново, 2006. - 38 с.

75. Остроумова О.Д. Эхокардиографические и фенотипические особенности больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: автореферат дис. : канд. мед. наук: 14.01.08. / Остроумова Ольга Дмитриевна. - М., 1995. - 24 с.

76. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология. Ст-Петербург, Питер 2002; 327 - 353.

77. Парфенова Н.Н. Клинико-ультразвуковые сопоставления у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Парфенова Наталья Николаевна. - СПб., 2002. - 22 с.

78. Перетолчина Т.Ф. Аритмии по результатам холтер-мониторирования ЭКГ у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца, ассоциированного с ИБС / Т.Ф. Перетолчина // Уральский кардиологический журнал. - 2001. - № 1. - С 15 - 17.

79. Плеханов Л.А. Перинатальная патология центральной нервной системы при цервикальных вертебромиелогенных расстройствах у детей: автореферат дис. ...док. мед. наук: 14.00.09 / Плеханов Леонид Александрович. - Екатеринбург, 2006. - 52 с.

80. Писарева С.Е. Клинико-функциональные особенности малых аномалий развития сердца у новорожденных и их динамика на первом году жизни: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Писарева Светлана Евгеньевна. - Иваново, 2008. - 22 с.

81. Полачек К. Физиология и патология новорожденных детей / К.Полачек. - Прага, 1986. - С. 184 - 185.

82. Повышенный уровень аутоантител к белкам нервной ткани в крови у матерей как фактор риска поражения нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста / М.В. Беседина, С.Г. Морозов, Т.В. Златовратская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 2. - С. 36 - 40.

83. Принципы диагностики и лечения перинатальных повреждений нервной системы у детей: методические рекомендации. / О.П. Ковтун, Н.Е. Громада, О.А. Львова. - Екатеринбург, 2001. - 60 с.

84. Рагозин О.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани – немодифицируемый фактор риска развития артериальной гипертензии / О.Н. Рагозин, А.В. Мошкин, Ю.О. Онуфрийчук // Кардиология: мат. 9-го Всеросс. науч.- обр. форума. - М., 2007 - С 238 - 239.

85. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, В.О. Панов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С 41 - 46.

86. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В.Серов, А.Б.Шехтер. - М.: Медицина, 1981. - 312 с.

87. Сигова Ю.А. Стандартизация подходов к тактике ведения детей различного срока гестации с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Сигова Юлия Александровна. М., 2008. - 26с.

88. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л.И. Слуцкий. - Л.: Медицина, 1969. - 375 с.
89. Соколова О.Г. Перинатальные гипоксические поражения нервной системы у детей первого года жизни: клинико-диагностические аспекты : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Соколова Оксана Геннадьевна. Нижний Новгород, 2006. - 22с.
90. Сравнительная оценка современных методов нейровизуализации при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях ЦНС / О.В. Гребенникова, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин [и др.] // Вопросы практической педиатрии, - 2006. - Т. 1, № 4. - С 20.
91. Строганова Т.А. Электроэнцефалография в неонатологии / Т.А. Строганова, М.Г. Дегтярёва, Н.Н. Володин. - М. : ГЭОТАР - Мед, 2005. - 272с.
92. Стройкова Т.Р. Клинико-диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при бронхолегочных заболеваниях : автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Стройкова Татьяна Романовна. - Астрахань, 2006. - 24 с.
93. Трисветова Е.Л. Анатомическая характеристика и классификация аномально расположенных хорд сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 34 - 38.
94. Тукай К.С. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (клинико-морфологическое исследование): автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.15 / Тукай Ксения Сергеевна. - Челябинск, 2009. - 24 с.
95. Урсова Н.И. Актуальные и нерешенные проблемы функциональных запоров у детей раннего возраста / Н.И. Урсова // Вопросы современной педиатрии - 2010. - Т. 9, № 3. - С.6 - 12.
96. Утц И.А. Синдром раздраженного кишечника у детей / И.А. Утц, Е.И. Городкова // Эксперимент, и клин, гастроэнт. - 2006. - № 5. - 92 - 98.

97. Утц И.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / И.А. Утц, Е.И. Городкова. // Педиатрия. - 2008. - № 2. – 117 - 119.
98. Формализованные подходы к оценке нервно-психического развития детей раннего возраста с перинатальной патологией / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, В.М. Шкловский [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 6. - С 38 - 41.
99. Харламов Д.А. Расстройства сна у детей и их лечение / Д.А. Харламов, Е.Д. Белоусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. - № 2. - С 32 - 42.
100. Шиляев Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии, 2003, т. 2, № 5, С 61 - 67.
101. Шишмакова М.Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и оптимизация их лечения автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Шишмакова Мариана Юрьевна. - Екатеринбург, 2008. - 24 с.
102. Яковлев В.М. Современное состояние и перспективы развития проблемы наследственной дисплазии соединительной ткани: мнение клинициста. / В.М. Яковлев // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 5 - 8.
103. Яковлев В.М. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при наследственной соединительнотканной дисплазии сердца: концептуальная модель электрогенеза / В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт, С.В. Гусев // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С 68 - 72.
104. Якунин Ю.А. Прогностические критерии гипоксических поражений ЦНС у детей. / Ю.А. Якунин, В.С. Перминов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1993. - № 2. - С 20 - 24.
105. Янушанец Н.Ю. Анализ уровня и структуры детской инвалидности вследствие заболеваний нервной системы в Санкт-Петербурге /

Н.Ю. Янушанец // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С 53 - 55.

106. Яцык Г.Н. Новое в реабилитации детей с перинатальной патологией / Г.Н. Яцык, Е.П. Бомбардинова // Педиатрия. - 1995. - № 4 - С. 92-95.

107. Adamson E.D. The effect of collagen on cell division, cellular differentiation and embryonic development / E. D. Adamson // Collagen in health and disease. - Jayson: M1V, 2007. - P. 218 - 243.

108. Amato M. Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and inventions / M. Amato, F. Donati // Eur. J. Paediatr. Neurol. Switzerland. - 2000. - № 4. - P. 3 - 9.

109. Ashwal S. Medical aspects of the minimally conscious state in children / S. Ashwal // Brain Dev. N. Amer. - 2003. - № 25. - P. 35 - 45.

110. Baily L.D. New direction in the irritable bowel syndrome / L.D. Baily, W.K. Stenward, K.W. Mc Callum // Gastroenterology Clin. North. Amer. - 2001. - Vol. 20, № 2. - P. 32 - 49.

111. Barnett A.L. Can be Griffiths scales predict neuromotor and perceptual - motor impairment in term infants with neonatal encephalopathy? / A.L. Barnett, A. Guzzetta, E. Mercuri // Arch. Dis. Child. UK. - 2004. - № 89. - P. 37 - 43.

112. Berg R.D. Bacterial translocation from gastrointestinal tract / R.D. Berg // Medical aspect of microbial ecology. - 1994. - Vol. 8. - P. 53 - 69.

113. Bergman I. Pediatric neurological assessment and monitoring / I. Bergman // Pediatric Critical Care. - 1992. - № 32. - P. 569 - 576.

114. Berney T. Surgical pitfalls in a patient with type IV Ehlers-Danlos syndrome and spontaneous colonic rupture. Report of case / T. Berney, G. La-Scala, D. Vettorel // Dis. Colon. Rectum. - 1994. Vol. 37, № 10. - P. 1038 - 1042.

115. Biagas K. Hypoxic - ischemic brain injury: advancement in the understanding of mechanisms and potential avenues for therapy / K. Biagas // Curr. Opin. Pediatr. - 1999. - № 11. - P. 3- 8.

116. Burrows N.P. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome / N.P. Burrows // Clin. Exp. Dermatol. - 1999. - Vol. 24,2. - P. 99 - 106.
117. Byers P.H. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue / P.H. Byers, R.E. Pyeritz, J. Uitto // Matrix. - 2002. - Vol. 12,4. - P. 333 - 342.
118. Campbell C.G. Medical and cognitive outcome in children with traumatic brain injury / C.G. Campbell, S.M. Kuehn, P.M. Richards // Can. J. Neurol. Sci. Canada. - 2004. - № 31. - P. 3 - 9.
119. Casas M.A. Further contributions to the knowledge about attention deficit hyperactivity disorder. From research to practice / M.A. Casas, G.R. Castellar // Rev. Nevrol.Spain. - 2004. - № 38. - P. 56 - 63.
120. Cheah K.S.E. Collagen genes and inherited connective tissue disease K.S.E. Cheah // Biochem. J. - 2005. - Vol. 229. - P. 287 - 303.
121. Cole W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression / W.G. Cole // Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol. - 1994. - Vol.47. - P. 29 - 80.
122. Costa D.I. Neuropsychological assessment in children / D.I. Costa, L.S. Azambuga, M.W. Portugues // Journal de Pediatria.Brasil. - 2004. - Vol. 80, № 2. - P. 111 - 116.
123. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.A. Drossman // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130, № 5. - P. 1377 - 1390.
124. Du Press A.J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn / A.J. Du Press, J.J. Volpe // Cut. Opin. Neurol. N. Amer. - 2002. - № 15. - P. 1 - 7.
125. Eapen V. Problem behaviors in 3-years - old children in the United Arab Emirates / V. Eapen, F. Yunis, T. Zoubeidi // J. Pediatr. Health. Care. N. Amer. - 2004. - № 18. - P. 86 - 91.
126. Evtushenko S.K. The therapy of non-traumatic vegetative state syndrome in children / S.K. Evtushenko, A.A. Omel'nenko // Zh. Nevrol. Psikiatr.Im. S. S. Korsakova. - 2001. - Vol. 101. - P. 19 - 25.

127. Garvey M.A. Cortical correlates of neuromotor development in healthy children / M.A. Garvey, U. Ziemann, J. Bartko // *J. Clin. Neurophysiol. N. Amer.* - 2003. - № 114. - P. 62 - 70.
128. Ginevra De M. Systemic connective tissue disease complicated by Castleman's disease: report of a case and review of the literature / De M. Ginevra // *Haematologica.* - 2004.- Vol. 89,1. - P. 6 - 10.
129. Grow J. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts / J. Grow, J.D. Barks // *Clin. Perinatol. N. Amer.* - 2002. - № 29. - P. 58 - 60.
130. Hamrick S.E. The injury response in the term newborn brain: can we neuroprotect? / S.E. Hamrick, D.M. Ferriero // *Curr. Opin. Neurol. N. Amer.* - 2003. - № 16. - P. 47 - 54.
131. Haugeberg G. Reduced loss of hand bone density with prednisolon / G. Haugeberg, A. Stand // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 165, 13. - P. 123 - 126.
132. Hill A. Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in term newborn / A.Hill // *Pediatr. Neurol.* - 1991. - Vol. 7.- P. 317 - 325.
133. Hill A. Ischemic and hemorrhagic lesions of newborn / A. Hill, J.J. Volpe // *Cerebrovascular diseases in children.* - Stuttgart - New York: Springer Verlag, 1992. - P. 206 - 215.
134. Horvathova M. Detection of antiendothelial cell antibodies in patients with connective tissue diseases by flow cytometry and their relation to endothelial cell activation / M. Horvathova, E. Jahnova // *Physiological. Research.* - 2002. - Vol. 51. - P. 613 - 617.
135. Kim H.J. A randomized controlled trial of a probiotic combination vs 1.#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating / H.J. Kim, M.I. Vazquez Roque, M. Camilleri // *Neurogastroenterol Motil.* - 2005. - Vol. 17. - P. 687 - 696.
136. Kuivaniemi H. Mutations in collagen genes:causes of rare and some common diseases in humans FASEB / H. Kuivaniemi, G. Tromp, D.J. Prockop // *Haematologica.* -1991. - Vol.5,7. - P. 2052 - 2060.

137. Lewis M.W. Neurological and developmental outcomes of prenatally cocaine - exposed offspring from 12 to 36 month / M.W. Lewis, S. Misra, H.L. Johnson // *Am. J. Drug. Alcol. Abuse. N. Amer.* - 2004. - № 30. - P. 299 - 320.
138. Lippe S. Neuropsychological profile of intractable partial epilepsies / S. Lippe, M. Lassonde // *Rev. Neurol. France.* - 2004. - №160. - P. 44 - 53.
139. Loeys B. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study / B. Loeys, L. Nuytincr, I. Delvaux // *Arch. Intern. Med.* - 2001. - Vol. 161, 12. - P. 2447 - 2454.
140. Macaya A. Cell death in neonatal hypoxia-ischemia / A. Macaya // *Rev Neurol. N. Amer.* - 2000. - № 31. - P. 4 - 9.
141. Mahler M. Improved serological differentiation between systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease / M. Mahler, L. Stinton, M. Fritzler // *Clinical. and Diagnostic. Laboratory Immunology.* - 2005. - Vol.1. - P. 107 - 113.
142. Meehan R. Pulmonary manifestations of connective tissue diseases / R. Meehan // *Medical. Scientifi.* - 2003. - Vol. 20,1. - P. 2341 - 2346.
143. Mellors R. Progress of research on the connective - tissue diseases: an experimental model and its implications / R. Mellors // *The Journal of Bone and Joint Surgery.* - 2006. - Vol. 50. - P. 1490 - 1498.
144. Muller-Lissner S. Tagaserod for the treatment of irritable bowel syndrome / S. Muller-Lissner, G. Holtmann, P. Rueegg // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2005. - Vol. 21. - P. 11 - 20.
145. Nulman I. Binge alcohol consumption by non-alcohol-depended women during pregnancy affects child behavior, but not general intellectual functioning; a prospective controlled study / I. Nulman, J. Rovet, D. Kennedy // *Arch Women Men Health. Canada.* - 2004. - № 7. - P. 73 - 81.
146. Peeters C. Pharmacotherapeutical reduction of post - hypoxic - ischemic brain injury in the newborn / C. Peeters, F. van Bel // *Biol. Neonate. N. Amer.* - 2001. - № 79. - P. 74 - 80.

147. Rauh V.A. Developmental exposure to environmental tobacco smoke and material hardship among inner-city children / V.A. Rauh, R.M. Whyatt, R. Galfinkel // *Neurotoxicol Teratol. N. Amer.* - 2004. - № 26. - P. 73 - 85.
148. Rayes H. Mixed connective tissue disease: the King Faisal Specialist Hospital experience / H. Rayes, A. Sheikh // *Annals of Saudi Medicine.* - 2002. - Vol. 22, 1 - 2. - P. 43-46.
149. Roccella M. Neuropsychological profiles in preterm low birth weight children / M. Roccella, G. Salonia, C. Caponetto // *Minerva Pediatr. Italy.* - 2004. - № 56. - P. 97 - 107.
150. Rubin L. Systemic sclerosis and related connective tissue diseases: present and future / L. Rubin, C. Black, C. Denton // *Arthritis Research & Therapy.* - 2007. - Vol. 9, 2. - P. 1186 - 2185.
151. Sacheti A., Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome / A. Sacheti, J. Szemere, B. Bernstein // *J. Pain. Symptom. Manage.* - 2007. - Vol. 14, 2. - P. 88 - 93.
152. Schubert E.W. Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood / E.W. Schubert, T.F. McNeil // *Sweden.* - 2004. - № 161. - P. 30 - 37.
153. Schurman J.V. Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II criteria: parent, child and clinical augment / J. V. Schurman, G.A. Friesen // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2005. - Vol. 41, № 3. - P. 291 - 295.
154. Shankaran S. Challenge of conducting trials of neuroprotection in the asphyxiated term infant / S. Shankaran, A. Laptook // *Semin Perinatol. N. Amer.* - 2003. - № 27. - P. 20 - 32.
155. Shankaran S. The postnatal management of the asphyxiated term infant / S. Shankaran // *Clin. Perinatol. N. Amer.* - 2002. - № 29. - P. 75 - 92.
156. Singhanian R. The Indian picture puzzle test - a developmental test designed and standardized for Indian children / R. Singhanian, P. Sonksen // *Indian J Pediatr. UAE.* - 2004. - № 71. - P. 87 - 96.

157. Stand V. Treatment of active rheumatoid arthritis / V. Stand, S. Cohen, M. Schiff // Arch. Intern. Med. - 1999. - Vol. 159, 22. - P. 1234 - 1236.
158. Stein J. In harm's way: toxic threats to child development / J. Stein, T. Schetter, D. Wallinda // J. Dev Behav Pediatr.N.Amer. - 2002. - № 23. - P.13-22.
159. Steinmann B. Clinical variability of osteogenesis imperfecta reflecting molecular heterogeneity / B.Steinmann, A.Nicholls, M.Pope // The Journal of Biological Chemistry. - 2006. - Vol. 261,19. - P. 8958-8964.
160. Steinmann B. Connective tissue and its heritable disorders: molecular / B. Steinmann, P.M. Royce, A. Superti-Furga // Genetic and medical aspects. - New York, 2003. - P. 351 - 407.
161. Sunshine P. Hipoxic-ischemic encephalopathy: pathophysiology and implications for therapy / P. Sunshine // Przegl Lek. N. Amer. - 2002. - № 59. - P. 6 - 9.
162. Sweet H.O. Mesenchymal dysplasia: a recessive mutation on chromosome 13 of the mouse / H.O. Sweet, R.T. Bronson // Journal of Heredity. - 1996. - Vol. 87. - P. 87 - 95.
163. Takeoka M. Diffusion-weighted images in neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury / M. Takeoka, T.B. Soman, A. Yoshii // Pediatr Neurol. N. Amer. - 2002. - № 26. - P. 74 - 81.
164. Vexler Z.S. Molecular and biochemical mechanisms of perinatal brain injury / Z.S. Vexler // Semin Neonatol. N. Amer. - 2001. - № 6. - P. 99 - 108.
165. Volpe J.J. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection / J.J. Volpe // Ment Retard Dev Disabil Res Rev.N.Amer. - 2001. - № 7. - P. 56 - 64.
166. Whiterlaw A. Clinical Trials of treatment after perinatal asphyxia / A.Whiterlaw, M.Thoresen // Cut Opin Pediatr. - 2002. - № 14. - P. 4 - 8.
167. Williams C.E. Primitive reflexes and postupal reactions in the neurodevelopmental examination / C.E.Williams, E.C.Mallard // Pediatr Neurol.Greece. - 2004. - № 31. - P. 1 - 8.

168. 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.

169. Zhou S.J. Effect of iron supplementation in pregnancy on IQ of children at 4 years of age / S.J.Zhou // Asia Pac J Clin Nutr.Australia. - 2004. - № 13. - P. 39 - 42.