

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный университет»

На правах рукописи

Прошин Артем Николаевич

**ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОДРОСТКОВ
С РАССТРОЙСТВОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
НА ФОНЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ**

3.01.24. Неврология (медицинские науки)

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Машин Виктор Владимирович

Ульяновск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
1.1. Характеристика соединительной ткани	12
1.2. Клинические формы соединительнотканых дисплазий	14
1.2.1. Наследственные нарушения соединительной ткани	16
1.2.2. Дисплазия соединительной ткани	16
1.3. Психовегетативное расстройство у подростков с соединительнотканной дисплазией	23
1.4. Особенности церебральных сосудов у пациентов с нарушениями соединительной ткани	26
1.5. Система эритропоэза при соединительнотканной дисплазии	28
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Материалы исследования	31
2.2. Методы исследования	32
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ	37
3.1. Клиническая значимость малых аномалий развития и их клинических проявлений при диагностике дисплазии соединительной ткани у подростков	37
3.2. Анализ клинических проявлений церебральной венозной недостаточности у подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии	46

3.3. Изучение вегетативного статуса подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии	54
3.4. Изучение психологического статуса подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии	58
ГЛАВА 4. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ВЕН И МИКРОСКОПИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ	67
4.1. Структура поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани	67
4.2. Упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов	69
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	76
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	89
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	90
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ... 	105
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) приобретает все большую актуальность для врачей различных специальностей, поскольку данное состояние является фоном для формирования разнообразной полиорганной и полисистемной патологии. Полиморфизм клинических проявлений соединительнотканых нарушений нередко приводит к проблеме постановки точного диагноза, так как не всегда удается за множеством отдельных симптомов увидеть единую системную патологию [Костик И.А., 2009; Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др., 2016; Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Ягода А.В., Айрапетян Л.А., 2021].

Особого внимания заслуживают подростки с наследственными и мультифакторными заболеваниями соединительной ткани (СТ). Поскольку в подростковом возрасте происходит активный рост организма, в этот период максимально увеличивается объем соединительной ткани, и пациенты впервые сталкиваются с осложнениями диспластических синдромов. Таким образом, подростковый возраст можно назвать критическим периодом клинических проявлений соединительнотканной дисплазии [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019]. Кроме того, в пубертатном периоде, как правило, манифестируют расстройства вегетативной нервной системы, что усугубляет клиническую картину ДСТ.

По мнению ряда исследователей, синдром вегетативной дисфункции (СВД) у пациентов с ДСТ характеризуется более яркой клинической картиной, чем в общей популяции, и является облигатным признаком данной патологии [Елизарова С.Ю., Сидорович О.В., Просова Е.Е. и др., 2021]. Расстройства вегетативной нервной системы наблюдаются у пациентов с ДСТ с раннего возраста и нередко становятся основной причиной обращения к врачам

различных специальностей [Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., 2018]. Наиболее распространенным проявлением синдрома вегетативной дисфункции является лабильность артериального давления, проявляющаяся преходящими эпизодами его понижения или повышения [Вейн А.М., 2003], которые в сочетании с другими проявлениями дисбаланса вегетативной регуляции могут в дальнейшем стать важным звеном патогенеза артериальной гипертензии [Миндубаева Ф.А., Салехова М.П., Евневич А.М. и др., 2019; Тимофеева Л.В., 2021], которая является фактором риска развития сосудистой патологии головного мозга [Buyck J.F., Dufouil C., Mazoyer B. et al., 2009; Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al., 2009; Henskens L.H., van Oostenbrugge R.J., Kroon A.A. et al., 2009; Stewart R., Xue Q.L., Masaki K. et al., 2009; Gorcan A., Argan O., Avci E. et al., 2023].

Известно, что наличие сосудистых аномалий, которые нередко выявляются у пациентов с ДСТ, ассоциируется с риском возникновения острой сосудистой патологии в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией [Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В., 2015; Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Глоба И.В. и др., 2019; Щедркина И.О., Колтунов И.Е., Лившиц М.И. и др., 2022; Margaritis M., Saini F., Baranowska-Clarke A.A. et al., 2022]. Поскольку в структуре интракраниальных сосудов количество вен превосходит количество артерий, нарушение их формирования сопровождается значимыми клиническими проявлениями. Доказано, что одним из факторов, способствующих развитию цереброваскулярных заболеваний, является конституциональная венозная недостаточность, возникающая вследствие патологического снижения тонуса сосудистой стенки вен и проявляющаяся затруднением церебрального венозного оттока [Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др., 2020; Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., 2022].

Рядом авторов описана роль исходного тонуса вен, обусловленного конституциональными и наследственными факторами, в патогенезе венозной дисциркуляции головного мозга и формировании церебральных венозных тромбозов [Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Дибиров М.Д. и др., 2017; Ситникова

А.И., Белова Л.А., Машин В.В. и др., 2022]. Следует отметить, что Р. Вирхов, описывая патогенез тромбозов, давал характеристику красным коагуляционным тромбам, формирование которых связано со стазом и свертыванием крови, подчеркивая, что они образуются в основном в венозных сосудах [Virchow R., 1856] и макроскопически представляют собой сеть фибрина, между волокон которой располагается множество эритроцитов.

Говоря о формировании венозных тромбозов, необходимо обратить внимание на физиологические свойства эритроцитов, принимающих непосредственное участие в данном патологическом процессе. Согласно литературным данным, нарушение и изменение эритропоэза является неотъемлемой частью патогенеза ДСТ. Известно, что ДСТ характеризуется сниженным содержанием сфингомиелина и холестерина в структуре мембраны эритроцитов, снижением активности натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, что проявляется патологическими изменениями структурно-функционального состояния мембран эритроцитов, которые приводят к нарушению ионного гомеостаза внутри клетки [Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М. и др., 2022]. Кроме того, показано, что при ДСТ нарушается поверхностный микрорельеф мембран эритроцитов периферической крови, что приводит к укорочению жизненного цикла клетки [Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И. и др., 2014]. В то же время на сегодняшний день в научной литературе отсутствует информация о локальных упруго-вязкостных свойствах цитоплазматических мембран эритроцитов подростков, страдающих соединительнотканной дисплазией. Способность эритроцитов упруго деформироваться влияет на прохождение крови через капиллярное русло и определяет ее реологические свойства, изменение которых является значимым звеном патогенеза нарушений мозгового кровообращения.

Сосудистые заболевания головного мозга у детей и подростков являются важнейшей медицинской и социальной проблемой современной детской неврологии и педиатрии. Дети с цереброваскулярной патологией и ее последствиями, вынужденные развиваться на фоне сформировавшихся

неврологических осложнений, требуют значительных моральных и материальных затрат на обеспечение их медицинских потребностей и образования, что подчеркивает актуальность изучения данной проблемы [Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В., 2015; Щедеркина И.О., Колтунов И.Е., Лившиц М.И. и др., 2022; Yock-Corrales A., Mackay M., Mosley I., 2011; Gerstl L., Borggraefe I., Heinen F., Olivieri M., 2022].

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность изучения анатомо-физиологических особенностей организма подростков с расстройством вегетативной нервной системы, развивающимся на фоне ДСТ, поскольку данные изменения являются факторами, способствующими формированию цереброваскулярной патологии в молодом возрасте.

Цель исследования – изучить проявления церебральной венозной недостаточности у подростков с расстройством вегетативной нервной системы на фоне соединительнотканной дисплазии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические проявления, свидетельствующие о церебральной венозной недостаточности, вегетативный статус и психологические особенности у подростков с дисплазией соединительной ткани.

2. При помощи корреляционного и дискриминантного анализов установить взаимосвязь между признаками дисплазии соединительной ткани, проявлениями вегетативной дисфункции и эмоциональными расстройствами.

3. Исследовать нейровизуализационные особенности синусов твердой мозговой оболочки у подростков с соединительнотканной дисплазией при помощи МР-флебографии.

4. Изучить эластические свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией методом атомно-силовой микроскопии.

Научная новизна

Впервые выявлено статистически значимое преобладание клинических проявлений церебральной венозной недостаточности у подростков с ДСТ по сравнению с подростками без проявлений данной патологии.

При помощи корреляционного и дискриминантного анализа установлена взаимосвязь между признаками дисплазии соединительной ткани и проявлениями вегетативного расстройства, психической и общей астенией, ситуативной и личностной тревожностью, а также склонностью к интроверсии.

Впервые показано, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани чаще встречаются варианты развития синусов твердой мозговой оболочки, такие как асимметрия и гипоплазия.

Методом атомно-силовой микроскопии впервые выявлено более высокое значение модуля Юнга мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией, что свидетельствует о наличии особенностей упруго-вязкостных свойств клеточных мембран эритроцитов, характеризующихся их пониженной эластичностью и, как следствие, более низкой способностью к упругой деформации при прохождении микроциркуляторного кровеносного русла.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Для теории предложен системный подход к изучению церебральной венозной недостаточности на фоне ДСТ, включающий в себя психоневрологическое исследование в сочетании с методами нейровизуализации и атомно-силовой микроскопии, что позволяет выявить не только клинические проявления данной патологии, но и учитывать эмоциональное состояние, на фоне которого она формируется, а также специфику строения церебральной венозной системы и физиологии мембран эритроцитов.

2. Предложены современные методы статистического анализа, позволяющие выявить у подростков с ДСТ наиболее характерные вегетативные и эмоциональные нарушения, для проведения максимально эффективной психологической и медикаментозной коррекции.

3. В ходе исследования получены данные о наличии у подростков с ДСТ симптомов церебральной венозной недостаточности, психовегетативных нарушений, асимметрии и гипоплазии поперечных синусов твердой мозговой оболочки, снижении эластичности мембран эритроцитов.

4. Получены данные, которые могут применяться для разработки этиопатогенетической терапии церебральной венозной недостаточности и организации эффективных профилактических мероприятий при данной патологии.

Методология и методы диссертационного исследования

Обследовано 156 подростков с расстройством вегетативной нервной системы, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия проявлений дисплазии соединительной ткани. Подростки прошли неврологическое и патопсихологическое исследование с целью выявления клинических признаков церебральной венозной недостаточности, а также особенностей вегетативного и психологического статуса. Для оценки состояния интракраниальных вен применялась магнитно-резонансная ангиография. С целью изучения упруго-вязкостных свойств цитоплазматической мембраны эритроцитов проведена атомно-силовая микроскопия сухих препаратов нативных эритроцитов периферической крови.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ДСТ симптомы церебральной венозной недостаточности встречаются уже в подростковом возрасте.
2. Расстройство вегетативной нервной системы и особенности психологического статуса подростков с ДСТ являются фоновым состоянием для развития церебральной венозной недостаточности.
3. Особенности строения церебральных сосудов и реологических свойств крови пациентов с ДСТ являются факторами, способствующими раннему возникновению и прогрессированию церебральной венозной недостаточности с ее клинической манифестацией в молодом возрасте.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена точной постановкой цели и формулировкой задач, значительным количеством наблюдений, определением критериев включения в исследование, а также

использованием оборудования, методов диагностики и статистического анализа, соответствующих сформулированным задачам.

Личный вклад автора

Автором проведен литературный обзор по теме диссертационной работы, разработан протокол исследования, определена цель, поставлены задачи, самостоятельно проведены клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование пациентов, подготовлены препараты нативных эритроцитов. Лично автором сформирована база данных, выполнены статистическая, аналитическая обработка и обобщены полученные результаты. Непосредственное участие автора во всех этапах исследования позволило изложить результаты проведенной работы, сформулировать выводы и дать практические рекомендации. Автором подготовлены и оформлены тексты публикаций, диссертации и автореферата.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол от 13.02.2023 № 7).

Материалы диссертации представлены на II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Ульяновск, 2016); Конгрессе UIP Chaptermeeting: Rome 2016 (Рим, Италия, 2016); 52-й Межрегиональной научно-практической медицинской конференции (Ульяновск, 2017); Конференции «Актуальные проблемы неврологии», посвященной 90-летию академика Н.М. Маджидова (Ташкент, Узбекистан, 2018); XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019); 54-й Межрегиональной научно-практической медицинской конференции (Ульяновск, 2019); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные исследования в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2021).

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты научного исследования и полученные в ходе его данные используются при составлении учебной программы на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; при подготовке лекций и семинаров для студентов 4 курса медицинского факультета, клинических ординаторов и слушателей факультета постдипломного медицинского образования. Разработанные методики применяются в работе психоневрологического отделения старшего возраста ГУЗ «Детская городская клиническая больница г. Ульяновска».

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 110 страницах. Научная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложений, иллюстрирована 20 таблицами, 16 рисунками. Библиографический указатель содержит 128 источников литературы, из которых 82 отечественных, 32 иностранных автора и 14 собственных публикаций.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Характеристика соединительной ткани

Соединительная ткань представляет собой совокупность производных мезодермальной паренхимы, представленных клеточными дифферонами и значительным количеством межклеточного вещества, состоящего из волокнистых структур и аморфного вещества, которые участвуют в поддержании гомеостаза внутренней среды организма [Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котофский Е.Ф. и др., 2012; Черкасов Н.С., Луценко Л.А., Ледяев М.Я. и др., 2020].

СТ, наряду с эпителиальной, мышечной и нервной тканью, является одним из основных типов тканей и составляет более 50 % массы человеческого организма. К функциям СТ относятся трофическая, защитная, поддерживающая (биомеханическая), пластическая, а также морфогенетическая, но основная ее функция – структурная поддержка, то есть СТ является «экзоскелетом» для других тканей организма [Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котофский Е.Ф. и др., 2012; Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др., 2016; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

СТ в организме человека представлена большим числом разновидностей, в том числе такими отличающимися друг от друга структурами, как кожа и кровь, костная и жировая ткани. В связи с этим в научной литературе введено понятие «группы соединительных тканей» [Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др., 2016; Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., 2018]. Принято выделять собственно СТ, которая включает рыхлую и плотную СТ, жировую, ретикулярную, пигментную ткани; хрящевую ткань, которая представлена гиалиновым, эластическим и волокнистым хрящом. Кроме того, в группу СТ входят костная ткань и кровь.

В процессе эмбриогенеза из среднего зародышевого листка (мезодермы) формируется сетевидная структура – мезодермальная паренхима, которая в свою очередь дифференцируется на две части. Одна из них дает начало сосудам и крови, другая – костной, хрящевой тканям и гладкой мускулатуре. В результате различные по своей гистологической структуре и анатомическому строению ткани и органы имеют общее происхождение с точки зрения эмбриологии, что приводит к формированию однотипных патологических изменений на фоне развивающегося заболевания [Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др., 2016; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019].

Принципиальным отличием СТ является значительное количественное преобладание внеклеточного матрикса над клетками, составляющими данную ткань. Внеклеточный матрикс является сложно организованной сетью структурных макромолекул, таких как высокомолекулярные соединения – протеогликаны, фибриллярные белки – коллаген и эластин, которые, образуя связи между собой и с клетками, обеспечивают целостность соединительной ткани. Кроме того, внеклеточный матрикс обеспечивает среду, в которой клетки могут мигрировать и взаимодействовать друг с другом [Стяжкина С.Н., Емельянова А.М., Черепанова Ю.А. и др., 2022; Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al., 2015].

В подавляющем большинстве СТ макромолекулы внеклеточного матрикса синтезируются фибробластами, в то время как в специализированных типах СТ, например, хрящевой и костной ткани, – хондробластами и остеобластами. В структуру внеклеточного матрикса входят три компонента: гелеобразная среда, коллагеновые и эластиновые волокна [Черкасов Н.С., Луценко Л.А., Ледяев М.Я. и др., 2020; Стяжкина С.Н., Емельянова А.М., Черепанова Ю.А. и др., 2022].

Гелеобразная среда является наиболее важным компонентом внеклеточного матрикса, образованным протеогликанами, представляющими собой удлиненные полипептидные цепи с большим количеством полисахаридных цепей гликозаминогликанов, объединенных ковалентными

связями. Многочисленные цепи протеогликанов присоединены к полимеру, являющемуся несulfурированной разновидностью гликозаминогликана и носящему название гиалуроновой кислоты. Волокна гиалуроновой кислоты объединяют гелеобразную среду в единую структуру [Черкасов Н.С., Луценко Л.А., Ледяев М.Я. и др., 2020].

Благодаря коллагеновым волокнам СТ обладает прочностью и долговечностью. Каждое коллагеновое волокно состоит из множества плотно упакованных отдельных полипептидных цепей коллагенов и имеет диаметр несколько микрометров. Коллаген является одним из наиболее распространенных структурных компонентов внеклеточного матрикса и СТ [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Стяжкина С.Н., Емельянова А.М., Черепанова Ю.А. и др., 2022].

Эластиновые волокна придают эластичность внеклеточному матриксу и СТ. Известно, что после синтеза на рибосоме предшественник эластина секретруется во внеклеточный матрикс, где он подвергается самосборке и сшиванию между остатками лизина [Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al., 2015]. Эластиновые волокна, состоящие из эластиновых цепей, внешне защищены гликопротеинами миофибрилл, такими как фибрилины, фибулины, в также эмилины. Эластиновые волокна подвергаются трансформации ферментами эластазами [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Стяжкина С.Н., Емельянова А.М., Черепанова Ю.А. и др., 2022].

1.2. Клинические формы соединительнотканых дисплазий

Термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) впервые был предложен в 1988 году Р. Beighton, который таким образом назвал изменения СТ, возникающие в результате нарушения формирования производных коллагеновых и эластиновых белков, приводящие к патологическим изменениям их

структурно-функциональных свойств [Beighton P., De Paere A., Danks D., 1988]. В России данное понятие впервые было представлено В.М. Яковлевым в 1990 году на конференции в городе Омске. На тот момент было предложено разделение обширной группы дисплазий соединительной ткани на дифференцированные и недифференцированные (неклассифицированные) [Яковлев В.М., 1990].

В настоящее время не создана официальная единая согласованная классификация ДСТ, в связи с чем в научной литературе можно встретить большое количество синонимов данного понятия, например: «мезенхимная недостаточность», «синдром соединительнотканной дисплазии», «слабость соединительной ткани» и т.д. Первые российские национальные рекомендации, посвященные данной проблематике, в которых были предложены единая терминология, классификация и представлены четкие определения вариантов дисплазии соединительной ткани, были опубликованы в 2009 году [Земцовский Э.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., 2009].

В современных российских рекомендациях представлен один из вариантов единой терминологии. Авторы данных рекомендаций предлагают разделение многочисленной группы наследственных и многофакторных заболеваний СТ на наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) и ДСТ. Под ННСТ понимают гетерогенную группу моногенных заболеваний, развивающихся вследствие наличия генетических дефектов синтеза и/или катаболизма структурных протеинов внеклеточного матрикса СТ либо нарушения морфогенеза. ДСТ представляют собой разнородную группу заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипические группы на основании общности внешних и висцеральных признаков, формирование которых во многом зависит от внешних условий [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

В следующих разделах литературного обзора представлена более детальная характеристика каждого из данных понятий.

1.2.1. Наследственные нарушения соединительной ткани

В настоящее время о ННСТ принято говорить как о группе заболеваний, характеризующихся наличием определенных фенотипических признаков и конкретных клинических проявлений. Для ННСТ установлен тип наследования и, как правило, верифицирован молекулярный диагноз. В современной научной литературе встречается описание свыше 250 вариантов ННСТ, развивающихся вследствие мутаций генов, кодирующих формирование протеинов и коллагенов внеклеточного матрикса СТ. Есть сведения, что свыше 70 нозологических вариантов ННСТ возникают вследствие мутаций в 30 генах структурных белков коллагенов и ферментов, обеспечивающих их биосинтез. ННСТ с верифицированным генетическим дефектом включены в «Online Mendelian Inheritance in Man». На сегодняшний день в данном каталоге представлены 7 нозологических форм ННСТ с согласованными международными критериями диагноза: синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, синдром гипермобильности суставов, несовершенный остеогенез, пролапс митрального клапана, семейный синдром марфаноидной внешности и MASS-синдром [Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., 2018; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

1.2.2. Дисплазия соединительной ткани

В данном разделе литературного обзора дана характеристика одного из предметов диссертационного исследования – ДСТ. Понятие ДСТ включает в себя широкий спектр клинических форм – от субклинических доброкачественных, не ухудшающих качество жизни и не требующих медицинского вмешательства, до тяжелых, представляющих собой выраженную полиорганную и полисистемную патологию с прогрессивным течением, клиническая картина которой не соответствует ни одному из описанных моногенных ННСТ. По данным различных авторов, распространенность ДСТ составляет от 9,8 до 35,7 %

[Калаева Г.Ю., Зайцева А.Х., Хохлова О.И. и др., 2012; Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., 2015; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

ДСТ характеризуется полигенным наследованием аномального синтеза и обмена белков СТ, таких как эластины, коллагены, тенасцины и фибриллины. Согласно современным литературным данным, существует 27 типов коллагена, синтез которых кодируется 42 генами, в 23 из которых описано более 1300 мутаций. Причем одни и те же генетические мутации могут приводить к формированию различных по клинической картине многофакторных заболеваний, при которых в роли «органов-мишеней» выступают те системы организма, структура которых в значительной степени представлена коллагеном. В то же время разнообразные мутации многочисленных и очень протяженных по размеру генов коллагенов могут ассоциироваться с весьма сходными по своим клиническим проявлениям состояниями [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

Таким образом, наследственная природа различных вариантов ДСТ изучена недостаточно, поскольку отсутствуют четкие диагностические критерии, не разработаны лабораторные методы исследования для выявления конкретных нозологических форм.

Генетически обусловленные структурные особенности СТ обеспечивают конституциональную основу для дебюта ряда патологических состояний, формирование которых начинается в процессе внутриутробного развития с дальнейшим прогрессированием в течение детства под влиянием неблагоприятных условий внешней среды [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019].

При рассмотрении клинической картины ДСТ в первую очередь следует обратить внимание на ряд фенотипических признаков, являющихся наиболее характерными для пациентов с данной патологией. К ним относятся низкая масса тела, астеническое телосложение, аномалии лицевого отдела черепа, деформации позвоночника и грудной клетки, избыточная подвижность суставов, долихостеномелия, повышенная эластичность кожи, плоскостопие и различные

малые аномалии развития (МАР) или стигмы дизэмбриогенеза, не имеющие явной клинической значимости [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019].

К основным внешним признакам соединительнотканной дисплазии относят костно-скелетные, эктодермальные и мышечные [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

Костно-скелетные проявления ДСТ представлены различными отклонениями в физическом развитии. Для пациентов с ДСТ характерен астенический конституциональный тип, проявляющийся дефицитом массы тела, низким мышечным тонусом, длинными тонкими конечностями [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019]. Дети с ДСТ особенно подвержены изменениям со стороны опорно-двигательного аппарата в периоды ускоренного роста [Данилова Е.И., Суменко В.В., Боев В.М. и др., 2021].

При рассмотрении изменений конечностей пациентов с ДСТ можно выделить следующие особенности: долихостеномиелия – удлиненные конечности, арахнодактилия – тонкие, длинные, «паукообразные» пальцы, гипермобильность суставов и плоскостопие [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Данилова Е.И., Суменко В.В., Боев В.М. и др., 2021].

Для ДСТ характерны различные варианты деформаций грудной клетки, но чаще всего в клинической практике встречаются воронкообразная и килевидная деформация [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Данилова Е.И., Суменко В.В., Боев В.М. и др., 2021].

Кроме того, известно, что для пациентов с ДСТ характерны различные патологии позвоночника, наиболее типичными из которых являются сколиоз различной степени выраженности, гиперкифоз грудного отдела и гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, «плоская» спина, раннее формирование остеохондроза позвоночника, а также spinabifida [Арсентьев В.Г., Баранов В.С.,

Шабалов Н.П., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Данилова Е.И., Суменко В.В., Боев В.М. и др., 2021].

Имеются убедительные данные о значительном снижении показателей минеральной плотности костной ткани у детей с ДСТ [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019; Генова О.А., 2020].

По данным литературы, эктодермальные проявления ДСТ характеризуются повышенной растяжимостью кожи, а также снижением ее упругости и эластичности. Пациенты с ДСТ часто имеют тонкую нежную кожу, сквозь которую просвечивают подкожные сосуды. Кроме того, у данной категории пациентов часто можно наблюдать очаги депигментации и/или многочисленные пигментные пятна, телеангиоэктазии, гемангиомы, атрофические стрии, гипертрихоз. Кроме того, для пациентов с ДСТ характерны различные изменения волос и ногтей: гипотрихоз – полное или частичное отсутствие волосяного покрова, истончение волос, участки алопеции; анонихия, очаговая аплазия ногтевой пластинки, лейконихия, пахионихия [Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др., 2016; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

Для пациентов с ДСТ характерны различные изменения полости рта и зубов. К ним относятся нарушение дентино- и эмалеобразования, пародонтит, аномальное расположение и рост клыков и зубов мудрости, сверхкомплектность либо, напротив, уменьшение количества зубов и т.д. [Антонова Н.С., 2013; Сесорова И.С., Шниткова Е.В., Лазоренко Т.В. и др., 2016; Коршунов А.С., Конев В.П., Курятников К.Н., 2020; Коршунов А.С., Конев В.П., Вагнер В.Д. и др., 2020].

Патология мышц и мышечной ткани при ДСТ проявляется снижением мышечной силы и тонуса и, как следствие, формированием нарушений осанки и гипермобильности суставов. Также при ДСТ часто встречаются аплазия, атрофия и диастаз мышц. Для больных с ДСТ характерно наличие грыж различной локализации [Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др., 2016; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

Рядом ученых установлена прямая зависимость между степенью выраженности внешних проявлений ДСТ и патологией внутренних органов [Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019].

Органы зрения также являются органами-мишенями при ДСТ. К патологии органов зрения, ассоциированной с ДСТ, относятся миопия более 3 диоптрий, гиперметропия и астигматизм. Кроме того, причиной обращения к офтальмологу пациента с ДСТ могут стать такие особенности, как мегалокорнеа – непрогрессирующее врожденное увеличение диаметра роговицы, различные аномалии роговицы, хрусталика, радужной оболочки, стекловидного тела и сетчатки глаза. Также у пациентов с ДСТ встречаются такие косметические дефекты органа зрения, как косоглазие, эндофтальм и антимонголоидный разрез глаз [Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н., Трегубов В.Г., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

Следует уделить особое внимание описанию патологии сердечно-сосудистой системы у подростков с соединительнотканной дисплазией. Сердечно-сосудистая система нередко является органом-мишенью при ДСТ. В клинической практике у данной категории пациентов часто встречаются различные патологические изменения клапанов сердца: пролапсы, стенозы. Кроме того, довольно характерными являются открытое овальное окно или аневризма межпредсердной перегородки, стеноз или дилатация аорты, дополнительные трабекулы в полости левого желудочка. Необходимо отметить, что у пациентов с соединительнотканной дисплазией часто встречаются патологическое удлинение, извитость и другие анатомические аномалии артериальных и венозных сосудов, а также ранний дебют варикозной болезни нижних конечностей. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов, как правило, не склонны к быстрому прогрессированию и не приводят к выраженному ухудшению качества жизни. [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Садикова Р.Р., 2019; Сметанин М.Ю., Нургалиева С.Ю., Кононова Н.Ю. и др., 2019; Холматов Д.Н.,

Ефименко О.В., Ганиева М.Ш. и др., 2022; Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al., 2010; Rutten D.W.E., Aarts-Janssen I.J.H., Kempers M.J.E. et al., 2021].

Необходимо остановиться на патологических изменениях нервной системы, формирующихся на фоне соединительнотканной дисплазии. Заболевания нервной системы при ДСТ зачастую обусловлены патологической извитостью сосудов головного и спинного мозга. Для данной категории пациентов характерны церебральные ангиодистонические нарушения, проявляющиеся вертебрально-базилярной недостаточностью, синкопальными и липотимическими состояниями, а также целый спектр расстройств вегетативной нервной системы, которым будет посвящен отдельный раздел данного литературного обзора [Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С., 2009; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Елизарова С.Ю., Сидорович О.В., Просова Е.Е. и др., 2021; Ткачева А.А., 2022].

Патология бронхолегочной системы, ассоциированная с ДСТ представлена следующими состояниями: трахеобронхиальная дискинезия; трахеобронхомегалия; трахеобронхомаляции; синдром Вильямса-Кемпбелла, который представляет собой врожденное недоразвитие хрящевой ткани бронхов, характеризующееся отсутствием тонуса их стенки, дискинезией и нарушением их дренажной функции; бронхоэктатическая эмфизема Лешке; апикальные буллы; приобретенный поликистоз легких; спонтанный пневмоторакс; рецидивирующие ателектазы [Нестеренко З.В., Грицай А.А., 2021]. Следует добавить, что пациенты с ДСТ, как правило, подвержены различным аллергическим заболеваниям, среди которых наиболее часто встречается бронхиальная астма [Такушинова Ф.М., 2013; Нестеренко З.В., 2020; Сидорович О.В., Спиваковский Ю.М., Глушаков И.А. и др., 2022].

Известно, что желудочно-кишечный тракт часто вовлекается в патологический процесс при ДСТ, поскольку является системой организма, наиболее богатой коллагеном. Патология желудочно-кишечного тракта при ДСТ представлена такими заболеваниями, как поверхностный гастрит, аномалии желудка, несостоятельность кардии, рефлюксы, деформации желчного пузыря,

дивертикулы, недостаточность баугиниевой заслонки, мегаколон и долихосигма. Также пациенты с ДСТ склонны к формированию висцероптоза [Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Устинова О.К. и др., 2013; Карчевский А.А., Мацюк Я.Р., Пармонова Н.С. и др., 2019; Нестеренко З.В., 2020].

В клинической картине ДСТ отмечается наличие геморрагического синдрома, который проявляется носовыми и маточными кровотечениями, доброкачественной микрогематурией, склонностью к легкому возникновению экхимозов, петехий и гематом. Данные состояния могут быть связаны с недостаточной активностью плазменного фактора фон Виллебранда, нарушенной функцией агрегации тромбоцитов, дисфибриногемией, а также ассоциированными тромбофилиями [Деягин В.М., Аксенова Н.С., Петрениц Т.Н., 2021; Дорохов Н.А., Голых Л.С., Скударнов Е.В. и др., 2022].

Иммунная система пациентов с соединительнотканной дисплазией также имеет ряд особенностей, на которые следует обратить внимание. Пациенты с ДСТ имеют тенденцию к развитию различных иммунопатологических процессов, таких как снижение активности моноцитов и макрофагов, снижение содержания Т-лимфоцитов, а также уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Следует добавить, что производство антител, обладающих малой эффективностью, которое характерно для больных с ДСТ, в результате приводит к развитию рецидивирующих вирусных, бактериальных и грибковых инфекций у данной категории пациентов [Гладкова Ю.К., 2019; Саидов Б.И., 2019].

Отдельно остановимся на заболеваниях мочевыделительной системы у пациентов с соединительнотканной дисплазией. ДСТ часто провоцирует развитие заболеваний мочевыделительной системы, таких как пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, гипотония чашечно-лоханочной системы с пиелозктазией, ортостатическая протеинурия, повышенная экскреция оксипролина и гликозаминогликанов, удвоение почек, нефроптоз, различные дисметаболические нефропатии, примером которых может являться оксалатно-кальциевая кристаллурия [Мамбетова А.М., 2012; Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

При ДСТ часто можно встретить следующие урогенитальные заболевания и патологию репродуктивной системы: варикоцеле, водянка оболочек яичка, эктопия яичка, крипторхизм и спаечный фимоз; предменструальный синдром, меноррагия, маточные кровотечения пубертатного периода, дисменорея, вторичная аменорея [Деягин В.М., Аксенова Н.С., Румянцев С.А., 2021].

1.3. Психовегетативное расстройство у подростков с соединительнотканной дисплазией

Пубертатный период характеризуется наличием расстройств вегетативной нервной системы, которые развиваются вследствие незавершенности формирования её структур, изменением гормонального фона и интенсивным ростом организма. В подростковом возрасте вегетативная регуляция претерпевает значительные изменения, проявляющиеся повышением интенсивности реакций симпатического и парасимпатического отделов. При отсутствии хронической патологии изменения вегетативной регуляции носят временный характер и необходимы для адаптации организма подростка к изменяющимся условиям внешней среды. Дисбаланс вегетативной нервной системы усугубляет неправильный образ жизни (гиподинамия, большие информационные нагрузки и стрессовые факторы). Длительное пребывание подростка в неблагоприятных условиях способствует формированию стойких нарушений в физиологических реакциях организма с последующим развитием СВД [Остроухова И.П., Куликова Е.В., Чегодаева Н.А. и др., 2020; Жданова Л.А., Шишова А.В., Дерябкина Л.Ю., 2020].

Расстройства вегетативной нервной системы наблюдаются у пациентов с ДСТ с раннего детского возраста, относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям у детей и подростков и часто становятся одной из основных причин обращения к врачу [Тимофеев Е.В., Реева С.В.,

Земцовский Э.В., 2019]. Вегетативная дисфункция у детей и подростков с нарушениями СТ генетически обусловлена и встречается в 97 % случаев при ННСТ, при ДСТ – в 68–87 % случаев [Тябут Т.Д., Каратыш О.М., 2009; Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П., 2015].

В основе СВД лежат патологические структурные и функциональные особенности лимбико-ретикулярного комплекса. Данное обстоятельство обуславливает патологический характер нейровегетативных реакций организма, которые осуществляются через системный дефект биологических мембран и поражение гипоталамических структур в перинатальном периоде [Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019].

Для детей с ДСТ с раннего возраста характерны быстро изменяющийся цвет кожных покровов, гипергидроз, метеочувствительность и зябкость. При изучении исходного вегетативного статуса у пациентов с ДСТ выявляется симпатикотония, несколько реже встречается смешанная форма СВД и еще реже – ваготония. Выраженность клинических проявлений СВД соответствует степени тяжести дисплазии соединительной ткани [Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019; Остроухова И.П., Куликова Е.В., Чегодаева Н.А. и др., 2020; Жданова Л.А., Шишова А.В., Дерябкина Л.Ю., 2020].

Известно, что подростки с ДСТ часто предъявляют жалобы на навязчивые колющие или ноющие боли в области сердца, вызванные стрессом и исчезающие после отдыха или приема седативных лекарственных средств. Возникновение данного вида болей свойственно раннему подростковому возрасту. Наряду с кардиалгическим синдромом для пациентов с ДСТ характерны резкие скачки артериального давления [Перетолчина Т.Ф., Черников И.Г., Кокотова Е.П. и др., 2019]. Наиболее характерным является синдром артериальной гипотензии, проявляющийся общей слабостью, головной болью, тяжестью в голове, который обнаруживается более чем у 50 % подростков с соединительнотканной дисплазией. Цефалгии при ДСТ нередко приобретают мигренозный характер. Кроме того, подростки с ДСТ часто подвержены развитию ортостатических

липотимических состояний [Тимофеев Е.В., Реева С.В., Земцовский Э.В., 2019; Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019].

Расстройство вегетативной нервной системы (РВНС) часто сочетается с невротическими состояниями, такими как гипервентиляционный синдром, который проявляется чувством нехватки воздуха, ощущением неудовлетворенности вдохом и в некоторых случаях утратой автоматизма дыхания. Кроме того, для данного патологического состояния характерны периодические глубокие вдохи и зевота. Следует отметить, что расстройство дыхания может сопровождаться различными неприятными ощущениями, такими как дрожь в теле, парестезии, мышечно-тетанические спазмы кистей и стоп [Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019; Елизарова С.Ю., Сидорович О.В., Просова Е.Е. и др., 2021; Martinez K.L., Mauss C., Andrews J. et al., 2021].

Наряду с вегетативными нарушениями для подростков с ДСТ характерно нарушение психоэмоционального состояния, связанного с астеническим и косметическим синдромами [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019].

Психологические нарушения, так же как и вегетативные, являются обязательными компонентами диспластического фенотипа. Подростки с соединительнотканной дисплазией находятся в зоне повышенного психологического риска, так как им свойственны низкая субъективная оценка собственных возможностей, пониженная работоспособность, эмоциональная лабильность, низкий уровень притязаний, высокий уровень тревожности, готовность изменить свое поведение и взгляды под давлением окружающих (конформизм), ранимость и склонность к депрессивным состояниям [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Mu W., Muriello M., Clemens J.L. et al., 2019; Warnink-Kavelaars J., de Koning L.E., Rombaut L. et al., 2021].

У подростков с выраженными признаками ДСТ учебный процесс проходит не всегда успешно в связи с проявлениями астено-невротического синдрома, который характеризуется общей слабостью, снижением работоспособности,

слабой устойчивостью к физическим и эмоциональным нагрузкам, невнимательностью, рассеянностью, снижением памяти, апатией. Астено-невротический синдром дебютирует в дошкольном возрасте, прогрессирует после начала обучения в школе, особенно ярко проявляется в пубертатном периоде и сохраняется у данной категории пациентов в течение всей жизни [Друк И.В., Логинова Е.Н., Вершинина М.В. и др., 2019].

Подростков с ДСТ часто беспокоит их внешний вид. Они могут негативно воспринимать такие дефекты собственной внешности, как гипотрофия мышц и низкая масса тела, аномальный рост зубов, сколиоз позвоночника, деформация грудной клетки, искривление нижних конечностей и др. Многие подростки с соединительнотканной дисплазией болезненно переживают недостатки своей внешности и стараются тщательно их скрыть [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

1.4. Особенности церебральных сосудов у пациентов с нарушениями соединительной ткани

Одним из наиболее частых проявлений соединительнотканной дисплазии является сосудистый синдром, который проявляется образованием аневризм артерий, спонтанной диссекцией артерий, формированием артериовенозных мальформаций, неклассическими вариантами строения виллизиева круга, гипоплазией и патологической извитостью сосудов, спонтанным формированием фистул [Друк И.В., Дрокина О.В., Смяловский Д.В. и др., 2019; Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Глоба И.В. и др., 2019; Бердигулова Э.Ф., Янбарисова А.Р., Громенко Д.Д., 2022; Erhart P., Körfer D., Dihlmann S. et al., 2022].

При ДСТ сосудистый синдром встречается у 70 % лиц молодого возраста (15–39 лет). Клинические проявления артериального сосудистого синдрома могут отсутствовать в течение длительного времени. Манифестацией данной

патологии может стать разрыв артериального сосуда или его диссекция [Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Глоба И.В. и др., 2019; Баркова Т.В., Акимова А.В., Хусаинова Д.Ф., 2019; Aranda-Michel E., Bianco V., Yousef S., 2022]. Разрыв аневризм аорты и других сосудов как проявление сосудистого синдрома при ДСТ является причиной около 10 % случаев внезапной смерти пациентов молодого возраста [Баркова Т.В., Акимова А.В., Хусаинова Д.Ф., 2019; Diletta L., Enrico R., Germano M., 2022]. Формирование диссекции магистральных сосудов головы зависит от качественного и количественного состава коллагеновых и эластиновых волокон, входящих в структуру сосудистой стенки. Согласно литературным данным, дисплазия и расслоение стенки позвоночных и сонных артерий у лиц с ДСТ зачастую приводят к морфологическим изменениям в крупных сосудах головы [Чухловина М.Л., 2017].

Структурно-функциональные изменения церебральных сосудов характерны в большей степени для таких ННСТ, как синдром Марфана (СМ), синдром Элерса–Данлоса (СЭД), фибромышечной дисплазии (ФМД) [Westerland O., Frigiola A., Robert L., 2015]. Наследственные нарушения соединительной ткани, такие как СМ, фибромышечная дисплазия и СЭД, являются факторами риска расслоения сосудов шеи, которое может привести к развитию церебральной ишемии [Arnold M., Marchis G.M., Stapf C., Baumgartner R.W., 2009; Guglielmi V., Visser J., Arnold M. et al., 2019].

Дети и подростки с СМ характеризуется увеличенной частотой встречаемости аневризм магистральных сосудов головного мозга по сравнению с пациентами соответствующих возрастных групп без ДСТ. В связи с чем у данной категории пациентов высок риск развития геморрагического инсульта [Чухловина М.Л., 2017].

По данным литературы, у лиц молодого возраста и подростков, страдающих СЭД, известны случаи билатеральной каротидной диссекции. Следует отметить, что наиболее распространенными вариантами сосудистой патологии при СЭД являются диссекции церебральных сосудов и формирование каротидно-кавернозного свища, приводящие к нарушению мозгового

кровообращения [Adham S., Trystram D., Albuisson J. et al., 2018]. Стоит добавить, что частота геморрагических инсультов при СЭД достигает 4% [Чухловина М.Л., 2017].

ФМД представляет собой невоспалительную, неатеросклеротическую ангиопатию, поражающую в основном артерии среднего диаметра [Jahnlova D., Veselka J., 2015; Kythreotou A., Weerakkody R.A., Koysombat K. et al., 2023]. Чаще всего при ФМД патологический процесс охватывает внутренние сонные и почечные артерии [Kiando S.R., Barlassina C., Cusi D., 2015].

Необходимо заметить, что при других формах ДСТ артериальные аневризмы церебральных сосудов также выявляются у лиц молодого возраста и детей [Davis F.M., Eliason J.L., Ganesh S.K., 2016].

1.5. Система эритропоэза при соединительнотканной дисплазии

Известно, что клетки крови и собственно кроветворная ткань в процессе эмбриогенеза развиваются из мезенхимы и являются одной из разновидностей СТ [Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И. и др., 2014].

В настоящее время в научной литературе, посвященной ДСТ, можно встретить довольно много сведений о состоянии коагуляционного и сосудистотромбоцитарного звеньев системы гемостаза у данной категории пациентов [Дорохов Н.А., Трофимова А.В., Скударнов Е.В. и др., 2021]. Говоря о гематологических проявлениях ДСТ, следует отметить следующие состояния: носовые, маточные кровотечения, легкое образование петехий, экхимозов и гематом при незначительных травмах, доброкачественная микрогематурия, дефицит либо недостаточная активность плазменного фактора фон Виллебранда, нарушение функции агрегации тромбоцитов, дисфибриногенемия, а также ассоциированные тромбофилии [Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

Опираясь на данные современной научной литературы, можно с уверенностью говорить о структурно-функциональных особенностях клеточных мембран эритроцитов у пациентов с соединительнотканной дисплазией, проявляющихся более низкой концентрацией фосфолипида и холестерина в структуре мембраны, а также снижением активности фермента натрий-калиевой аденозинтрифосфотазы, что приводит к нарушению ионного гомеостаза внутри эритроцита [Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М. и др., 2022].

По мнению Д.А. Пономаревой, наличие соединительнотканной дисплазии оказывает существенное влияние на периферическое звено эритропоэза. Так, у пациентов с ДСТ пониженная концентрация тиоловых групп и липопротеинового комплекса мембран эритроцитов, проявляющаяся нарушениями поверхностной цитоархитектоники и патологическими изменениями структурно-метаболического состояния клеточных мембран красных кровяных телец, способствует развитию анемии у 13 % пациентов с ДСТ, независимо от количественных показателей красной крови [Пономарёва Д.А., 2008; Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И. и др., 2014].

Также известно, что периферическая кровь пациентов с соединительнотканной дисплазией характеризуется пониженным содержанием дискоцитов на фоне увеличения числа переходных, дегенеративных и предгемолитических форм красных кровяных телец [Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И. и др., 2014].

Представляет интерес исследование процесса ауторозеткообразования в периферической крови больных ДСТ. Данный феномен можно охарактеризовать как процесс образования скоплений клеток крови, в центре которых находится лейкоцит (как правило, нейтрофил), по периферии которого расположены контактирующие с ним эритроциты в количестве от 3 до 5 клеток. При этом осуществляется лизис красных кровяных телец высвобождающимися из лейкоцита литическими ферментами. Согласно литературным данным, феномен ауторозеткообразования является иммунным ответом организма на наличие эритроцитов с поврежденными вследствие какой-либо патологии мембранами и

направлен на их удаление из кровяного русла [Есипова А.В., Коричкина Л.Н., Калинин М.Н., 2016]. Аникиным В.В., Беганской Н.С., Андреевой Е.В. и соавторами было показано, что для пациентов с ДСТ характерна высокая активность процесса ауторозеткообразования по сравнению с общей популяцией, которая прямо коррелирует со степенью выраженности ДСТ, что свидетельствует, во-первых, о наличии иммунологического дисбаланса при ДСТ и, во-вторых, о наличии значительного количества эритроцитов с измененными мембранами [Аникин В.В., Беганская Н.С., Андреева Е.В. и др., 2019].

В современной научной литературе особое внимание уделено морфологическим особенностям эритроцитов, в частности, индексу RDW (дословно в переводе «ширина распределения красных клеток») или индексу анизоцитоза эритроцитов. Под термином «анизоцитоз» подразумевается одновременное присутствие в крови эритроцитов, значительно отличающихся друг от друга по размеру. Таким образом, индекс RDW показывает, насколько разнообразны объемы красных кровяных телец в исследуемом образце. Доказана прямая взаимосвязь между повышением RDW и риском венозной тромбоэмболии. Авторы предполагают, что выраженная неоднородность размеров клеток (и, возможно, более низкая деформируемость эритроцитов и более высокая агрегация) может привести к увеличению вязкости и ухудшению кровотока, что приводит к стазу – одному из основных факторов риска формирования венозного тромбоза [Riedl J., Posch F., Königsbrügge O. et al., 2014; Rezende S.M., Lijfering W.M., Rosendaal F.R. et al., 2014].

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

В исследовании принимали участие 156 подростков, проходящих лечение в психоневрологическом отделении № 2 ГУЗ «Детская городская клиническая больница г. Ульяновска» с диагнозом «Расстройство вегетативной нервной системы G90.8».

В исследование включены 73 мальчика в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,3 \pm 1,53$ года и 83 девочки в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,8 \pm 1,68$ года. В основную группу (ОГ) отобраны 82 подростка с выявленными клиническими признаками вегетативной дисфункции и симптомами ДСТ в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,7 \pm 1,54$ года.

Критерием включения в исследование являлись признаки соединительнотканной дисплазии по критериям Л.Н. Аббакумовой (2006).

Критерии исключения из исследования были следующими:

- наследственные нарушения соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса–Данлоса и другие);
- приобретенные деформации опорно-двигательного аппарата;
- травмы органов опоры и движения в течение последних двух лет, сопровождающиеся нарушением целостности костной ткани;
- острые и хронические заболевания внутренних органов;
- онкологические заболевания;
- психические заболевания.

Группу сравнения (ГС) составили 74 подростка с проявлениями РВНС без проявлений соединительнотканной дисплазии в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,6 \pm 1,53$ года.

В группу контроля (ГК) отобраны 30 практически здоровых подростков в возрасте 12–17 лет со средним возрастом $14,3 \pm 1,6$ года.

2.2. Методы исследования

Подростки были обследованы с целью выявления внешних маркеров ДСТ. Наличие ДСТ оценивали на основании шкалы Л.Н. Аббакумовой [Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др., 2016].

Критериями, свидетельствующими о наличии церебральной венозной недостаточности, были определены следующие жалобы: диффузная головная боль, начинающая беспокоить или усиливающаяся во время работы с наклоненной головой, во время ночного сна, при кашле и напряжении, интенсивность которой снижается во второй половине дня и на фоне динамической физической нагрузки, отечность или пастозность лица и век по утрам, симптом «тугого воротника», симптом «высокой подушки» и чувство «засыпанности глаз песком»; симптомы, характерные для хронической венозной недостаточности: отечность лица или век, инъектированность склер, видимый венозный рисунок на передней поверхности грудной клетки и шеи, цианотичность носогубного треугольника; неврологические симптомы церебральной венозной дисциркуляции: гипестезия 1 или 2 ветви тройничного нерва, диссоциация коленных и ахилловых рефлексов, снижение корнеальных рефлексов [Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Дибиров М.Д. и др., 2017; Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др., 2020; Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., 2022].

Степень выраженности вегетативных нарушений подростков с соединительнотканной дисплазией оценивалась при помощи объективной и субъективной вегетативных анкет [Вейн А.М. и др., 2003].

Особенности психологического статуса подростков с вегетативными нарушениями на фоне ДСТ оценивались при помощи следующих анкет и опросников:

- MFI-20 (Smets E.M. et al., 1994) – субъективная шкала оценки астении;
- CES-D (Radloff, 1977) – опросник центра эпидемиологических исследований депрессии. Опросник разработан в США в 1977 году и в настоящее время наиболее широко применяется для проведения эпидемиологических исследований депрессии во всем мире. Шкала состоит из 20 пунктов, измеряющих депрессивные нарушения, отмечающиеся у обследуемых за последние семь дней;
- STAI (Spielberger C.D., 1970) – психологическая экспресс-методика, включающая две шкалы для оценки ситуативной и личностной тревожности;
- EPI (Eysenck H.J., 1963) – юношеский вариант личностного опросника Айзенка. Содержит 57 вопросов, 24 из которых нацелены на оценку экстраверсии или интроверсии, 24 других – на выявление эмоциональной неустойчивости (нейротизма), оставшиеся 9 составляют контрольную группу вопросов, на основании которых можно оценить честность ответов исследуемого пациента, его отношение к тестированию и достоверность результатов.

Для оценки состояния интракраниальных вен применялась магнитно-резонансная венография (МРВ). Исследование проводилось на аппарате Siemens Magnetom Symphony с силой поля 1,5 Тесла. Оценивали прямой, верхний сагиттальный, поперечные, сигмовидные венозные синусы. Гипоплазия синуса диагностировалась в случае, когда его диаметр составлял не более 1/3 диаметра одноименного синуса на противоположной стороне [Anderson C.M., Edelman R.R., Turski P.A., 1993]. При интерпретации томограмм использовались данные в формате DICOM 3.0. в программе eFilm Workstation 3,4.

С целью исследования состояния цитоплазматической мембраны эритроцитов подростков с ДСТ проведена атомно-силовая микроскопия сухих препаратов нативных эритроцитов.

Преимущество данной методики заключается в том, что свойства нативных эритроцитов *in vitro* практически не отличаются от свойств клеток в естественных условиях. Таким образом исследование нефиксированных клеток способно предоставить наиболее достоверную информацию об их характеристиках и максимально раскрыть аутентичность их свойств [Халисов М.М., 2017].

В начале исследования на предметное стекло со шлифованными краями толщиной 1 мм наносилась капля цельной венозной крови, которая затем равномерно распределялась шпателем с целью создания монослоя эритроцитов. Затем препарат в течение 20 минут высушивался при комнатной температуре. Полученные препараты подвергались сканированию атомно-силовым микроскопом (АСМ) SOLVER P47-Pro фирмы NT-MDT, оснащенным неконтактным кремниевым зондом серии NSG10 высотой 14–26 мкм, жесткостью 3,08–37,6 Н/м, резонансной частотой около 140–390 кГц, и радиусом закругления кантилевера 10 нм. В данном исследовании применен колебательный (резонансный) режим сканирования образца с генерируемой частотой 300 кГц. В колебательном режиме сканирования кантилевер приводится в резонансные колебания, и взаимодействие с поверхностью исследуемого образца вызывает изменение амплитуды, частоты или фазы резонансных колебаний. Для измерения силового взаимодействия зонда и образца в системе прерывистого контакта (*tappingmode*) используется резонансная схема. Поскольку колебательный режим сканирования позволяет значительно уменьшить воздействие зонда на образец, *tappingmode* идеально подходит для исследования биологических и медицинских объектов, которые обладают такими «нежелательными» для атомно-силовой микроскопии свойствами, как чрезмерная мягкость и «липкость» [Плескова С.Н., 2011].

Сканируемая площадь препарата составляла 90×90 нм. На каждом образце выбирались 20–30 эритроцитов, измерялась их высота и диаметр, затем исследовалась упругость мембраны каждого из них в 9 точках, расположенных в периферической части клетки и области центрального углубления, с

последующим вычислением среднего значения модуля Юнга для каждой из 9 точек и для клетки в целом. Обработка полученных данных и необходимые расчеты проведены с помощью специализированного программного обеспечения для АСМ – Nova V1.1.0.1847. Для вычисления модуля Юнга мембран эритроцитов использовалась модель удара Герца [Hertz Н., 1881]. Расчет производился на основании графиков силовых кривых. Сила воздействия кремниевого зонда АСМ в зависимости от глубины его проникновения в поверхность исследуемого образца вычислялась по следующей формуле:

$$F = \frac{4\sqrt{R}}{3} E \times \Delta h^{1,5},$$

где F – это сила, действующая на поверхность исследуемого объекта; R – радиус закругления зонда; E – модуль Юнга; Δh – глубина проникновения зонда в поверхность образца.

Расчета модуля Юнга в данном исследовании производился по следующей формуле, учитывающей радиус закругления кантилеверов:

$$E = 7,5 \times 10^3 \times \frac{F}{\Delta h^{1,5}},$$

где F – Δy силового графика; Δh – Δx силового графика.

При дальнейших расчетах для Δx и Δy на силовом графике выбиралась область линейного изменения значений силовой кривой нажатия кантилевера на поверхность мембраны эритроцита.

Полученные результаты подвергались статистическому исследованию при помощи пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2010.

Точный критерий Фишера и непараметрический U-критерий Манна-Уитни использованы с целью проверки гипотезы о различии выборок пациентов.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена применен в качестве индикатора наличия связи между количественными показателями.

Пошаговый дискриминантный анализ с включением выбран для выявления переменных, по которым основная группа отличается от других исследуемых групп, и определения степени данного отличия.

Результаты проведенного исследования представлены в виде n (%), где n – количество человек; медианы 25-го и 75-го перцентиля – Me [25 %; 75 %]. Отличия между группами принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

3.1. Клиническая значимость малых аномалий развития и их клинических проявлений при диагностике дисплазии соединительной ткани у подростков

Диагностика ДСТ основывается на выявлении и анализе в ходе осмотра различных МАР и их клинических проявлений. Степень выраженности ДСТ в трех исследуемых группах пациентов представлена на графике (рисунок 1).

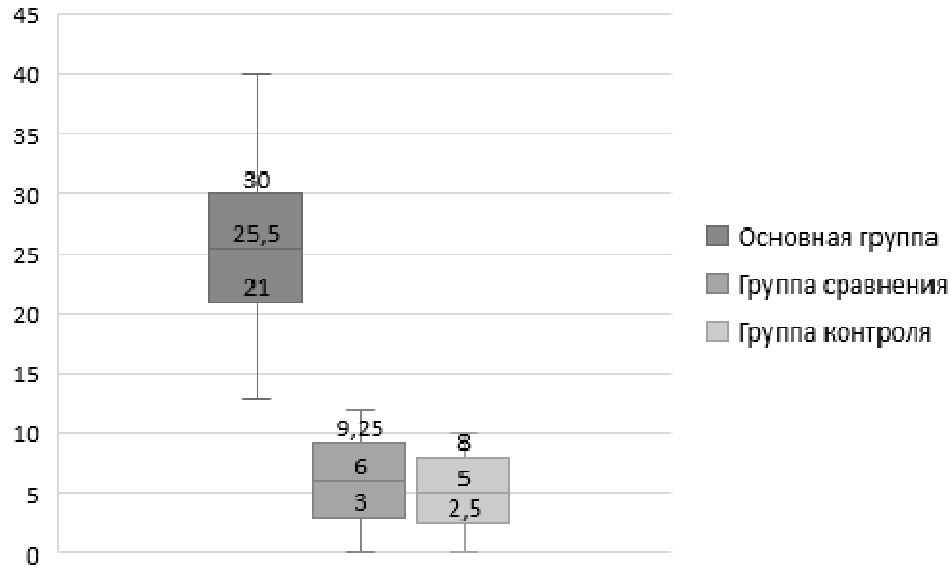


Рисунок 1 – Дисплазия соединительной ткани, Me [25 %; 75 %] (баллы)

В основной группе пациентов количество выявленных МАР и, следовательно, степень выраженности ДСТ статистически значимо превышали данные показатели группы сравнения и группы контроля ($p < 0,05$). В ГС и ГК

встречались единичные МАР, но их количество не превышало 12 баллов по шкале Аббакумовой Л.Н. (2006), что соответствует норме.

При детальном визуальном исследовании пациентов ОГ выявлены наиболее распространенные МАР и их клинические проявления, представляющие максимальную ценность при диагностике ДСТ (таблица 1).

Таблица 1 – МАР головы и их клинические проявления у пациентов с ДСТ, n (%)

МАР		n (%)
Череп	Долихоцефалия	65 (79,3)
	Гипоплазия скуловых костей	5 (6,1)
	Ретрогнатия	43 (52,4)
Глаза	Патология органа зрения	68 (82,9)
	Миопия более 3 диоптрий	56 (68,3)
	Эпикантус	15 (18,3)
	Гипертелоризм глаз	3 (3,7)
	Голубые склеры	2 (2,4)
	Энофтальм	3 (3,7)
	Антимонголоидный разрез глаз	3 (3,7)
Нос	Широкое переносье	5 (6,1)
	Седловидный нос	6 (7,3)
	Асимметрия носовой перегородки	34 (41,5)
	Носовые кровотечения	53 (64,6)
Ушные раковины	Оттопыренные уши	33 (40,2)
	Приросшие мочки	45 (54,9)
Полость рта	Аномалии прорезывания зубов	73 (89,1)
	Готическое небо	25 (30,5)

В области головы наиболее часто встречались долихоцефалия (79,3 %) и ретрогнатия нижней челюсти (52,4 %) (табл. 1). Причем у 41,5 % пациентов ОГ данные МАР встречались одновременно. У большинства пациентов с ДСТ отмечалось значительное преобладание продольного диаметра мозгового черепа над поперечным, а также изменение лицевых пропорций: смещение нижней челюсти назад относительно верхней за счет уменьшения ее размеров в сагиттальной плоскости, что визуально выглядело как скошенный подбородок и слабо выраженный угол между шеей и подбородком.

Различная патология органов зрения у пациентов с ДСТ встречалась в 82,9 % случаев, среди них миопия более 3 диоптрий – в 68,3 % случаев. Многие подростки ОГ регулярно наблюдались у офтальмолога и носили очки или контактные линзы. Также для 18,3 % подростков ОГ характерен эпикантус – складка верхнего века у внутреннего угла глаза (таблица 1).

В области носа и верхних дыхательных путей наибольшую клиническую значимость представляли жалобы на частые носовые кровотечения (64,6 %), особенно беспокоящие пациентов в осенне-зимний период, что связано с сухостью воздуха в помещении во время отопительного сезона, и асимметрия носовой перегородки (41,5 %), в связи с чем подростки были вынуждены посещать отоларинголога с жалобами на затруднение носового дыхания (таблица 1).

В области ушных раковин у подростков с ДСТ наиболее часто встречались приросшие мочки (54,9 %). У 40,2 % пациентов ОГ встречались оттопыренные уши, что некоторыми из них воспринималось как косметический дефект и вызывало чувство неуверенности в себе (таблица 1).

В полости рта у подростков основной группы часто встречалась разнообразная патология прорезывания зубов (89,1 %) (таблица 1). К наиболее характерным аномалиям полости рта в данном исследовании относятся отсутствие зубов (адентия) или, напротив, образование сверхкомплектных зубов, задержка роста зубов, при которой невозможно их нормальное прорезывание (ретенция), диастема, тремы, неравномерное развитие альвеолярного отростка,

макродентия, микродентия, шиловидные, кубовидные зубы и др. Многие подростки ОГ были вынуждены обращаться к стоматологу и ортодонту с целью коррекции прикуса.

При рассмотрении МАР кожных покровов у подростков основной группы часто встречались многочисленные пигментные пятна (95,1 %) (таблица 2), чаще в виде диспластических невусов – пигментных новообразований кожи, клинически выглядящих как родинки разной величины с неровными границами, неоднородно окрашенные в коричневые и чёрные тона.

Таблица 2 – Эктодермальные МАР и их клинические проявления у пациентов с ДСТ, n (%)

МАР	n (%)
Пигментные пятна	78 (95,1)
Бледные кожные покровы	72 (87,8)
Расширенные капилляры кожи лица, спины	72 (87,8)
Гиперпигментация в проекции остистых отростков	65 (79,3)
Выраженный венозный рисунок кожи	64 (78,1)
Легко травмируемая кожа	62 (75,6)
«Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	57 (69,5)
Наличие рубчиков на коже	41 (50,0)
Легкое возникновение гематом	23 (28,1)
Петехии	20 (24,4)
Кожные стрии	18 (21,9)
Экхимозы	17 (20,7)
Излишне растяжимая кожа	15 (18,3)
Атрофические стрии	12 (14,6)
Шероховатая кожа	10 (12,2)
Келоидные рубцы	2 (2,4)

Диспластические невусы на коже подростков ОГ имели плоскую поверхность или чуть возвышались над уровнем здоровой кожи по центру, не имели типичной локализации и определенного количества элементов. В то же время для подростков с ДСТ характерно наличие участков депигментации кожных покровов, которые встречаются как изолированно, так и в сочетании с участками гиперпигментации и диспластическими невусами.

Многие пациенты с ДСТ имели бледную кожу (87,8 %), которая зачастую отличалась тонкостью, нежностью (75,6 %), что обуславливало выраженный венозный рисунок кожи у 78,1 % и склонность к высокому травматизму кожных покровов с формированием рубчиков у 50 % ОГ. Зачастую у пациентов с ДСТ (87,8 %) можно было наблюдать расширенные капилляры кожи – телеангиоэктазии, которые в большинстве случаев локализовались на лице и спине (таблица 2).

Другими особенностями, характерными для подростков с ДСТ, являлись наличие участков гиперпигментации кожи в области проекции остистых отростков позвонков (79,3 %), склонность к быстрому формированию «натоптышей» на тыльной поверхности стоп (69,5 %) и кожные стрии (21,9 %), чаще всего локализующиеся в области живота, бедер, ягодиц, спины, ближе к пояснице (таблица 2).

При рассмотрении МАР мышечной системы и их клинических проявлений (таблица 3) отмечено, что диффузная мышечная гипотония встречалась у 100 % подростков основной группы, являясь облигатным и клинически наиболее значимым признаком ДСТ. В частности, в 52,4 % случаев встречался диастаз (расхождение) прямых мышц живота. Пациенты с ДСТ имели астеническое телосложение в 92,7 % случаев, низкий мышечный тонус, сколиотическую осанку вследствие асимметрии мышечного тонуса, а также грудной гиперкифоз.

Среди МАР позвоночника (таблица 4) наиболее часто встречались сколиоз позвоночника (92,7 %), гиперкифоз позвоночника (87,8 %). Подростки с ДСТ предъявляли жалобы на нарушение осанки (разное положение плеч, асимметрию лопаток, подвздошных костей); дискомфорт и болезненные ощущения в области

позвоночника, быструю утомляемость и, как следствие, понижение успеваемости в школе.

Таблица 3 – МАР мышц и их клинические проявления у пациентов с ДСТ, n (%)

МАР	n (%)
Мышечная гипотония	82 (100,0)
Астеническое телосложение	76 (92,7)
Диастаз (слабость) прямых мышц живота	43 (52,4)
Грыжа пупочная	2 (2,4)
Грыжа паховая и/или мошоночная	1 (1,2)

Таблица 4 – МАР позвоночника, грудной клетки и их клинические проявления у пациентов с ДСТ, n (%)

МАР	n (%)
Сколиоз позвоночника	76 (92,7)
Гиперкифоз позвоночника	72 (87,8)
Воронкообразная деформация грудной клетки	41 (50,0)
Легкое вдавление на груди	25 (30,5)
Плоская деформация грудной клетки	15 (18,3)
Килевидная деформация грудной клетки	5 (6,1)

У многих пациентов с ДСТ встречались различные варианты деформации грудной клетки (таблица 4). У половины пациентов основной группы наблюдалась воронкообразная деформация грудной клетки, являющаяся заметным косметическим дефектом; легкое вдавление на груди – у 30,5 % пациентов ОГ. Плоская грудная клетка, проявляющаяся ее деформацией с уменьшением переднезадних размеров, встречалась у 18,3 % пациентов ОГ. Следующим вариантом деформации грудной клетки, который в рамках данного

исследования встречался реже, – у 6,1 % пациентов ОГ, является килевидная деформация грудной клетки.

Следует отметить, что видимые анатомические дефекты позвоночника и грудной клетки негативно отражались на функциональном состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма. Подростки с ДСТ предъявляли жалобы на быструю утомляемость при незначительных физических нагрузках, ощущение сердцебиения в покое, одышку и другие нарушения дыхания, иногда – дисфагические нарушения, связанные со степенью деформации грудино-реберного комплекса. По данным анамнеза, пациенты с выраженной деформацией позвоночника и грудной клетки гораздо чаще были подвержены различным респираторным заболеваниям, чем их относительно здоровые сверстники. Данное обстоятельство обусловлено хроническим сдавлением органов за грудиной пространства, а также течением основного заболевания, поскольку патологические изменения при ДСТ носят полиорганный характер и оказывают влияние не только на костную и хрящевую ткань ребер и грудины, но и непосредственно на бронхолегочную ткань. На фоне ДСТ легочная ткань и бронхи нередко подвергаются развитию такой патологии, как бронхоэктатическая болезнь, трахеобронхомаляция, бронхообструктивный синдром, аномалия развития бронхиального дерева. Кроме того, у данной группы пациентов часто встречались различные МАР сердца.

Для пациентов с ДСТ характерно большое разнообразие МАР конечностей (табл. 5). Клинический осмотр показал, что наиболее ценным с диагностической точки зрения является СГМС. Возможность разгибать мизинец кисти более чем на 90° выявлена у 97,6 % пациентов с соединительнотканной дисплазией; возможность прижимания большого пальца кисти к предплечью встречалось у 92,7 % подростков ОГ; гипермобильность локтевых суставов также была одним из наиболее распространенных проявлений СГМС и встречалась в 97,6 % случаев; избыточное разгибание в коленном суставе более 10° наблюдалось у 82,9 % подростков ОГ, дотронуться ладонями до пола, не сгибая колен, удалось 79,3 % пациентов с ДСТ.

Таблица 5 – МАР конечностей и их клинические проявления у пациентов с ДСТ, n (%)

МАР	n (%)
Плоскостопие	80 (97,6)
Возможность разгибания мизинца кисти более чем на 90°	80 (97,6)
Гипермобильность локтевых суставов более 10°	80 (97,6)
Симптом запястья	79 (96,3)
Преходящие боли в суставах	78 (95,1)
Симптом большого пальца	78 (95,1)
Медиальное смещение медиальной лодыжки с плоскостопием	76 (92,7)
Возможность прижимания большого пальца кисти к предплечью	76 (92,7)
Клинодактилия мизинцев	76 (92,7)
Долихостеномелия	74 (90,2)
Снижение соотношения верхнего и нижнего сегмента туловища	72 (87,8)
Гипермобильность коленных суставов более 10°	68 (82,9)
Возможность касания ладонями пола с выпрямленными ногами	65 (79,3)
Вывихи и подвывихи суставов	18 (21,9)
Hallux valgus (пяточно-вальгусная косолапость)	13 (15,9)
Сандалевидная щель	10 (12,2)
Птеригодактилия	3 (3,7)
Синдактилия 1 и 2 пальцев стопы	2 (2,4)
Полая стопа	2 (2,4)

Пациенты с СГМС предъявляли жалобы на артралгии (95,1 %). Болевые ощущения носили интенсивный тягостный характер, но не сопровождалось видимыми или пальпируемыми изменениями со стороны суставов или мышц. Наиболее частая локализация болей – коленные, голеностопные, мелкие суставы кистей. Ряд пациентов предъявлял жалобы на болевой синдром в области тазобедренного сустава. На степень выраженности боли зачастую влияли эмоциональное состояние и погода.

В анамнезе пациентов с СГМС прослеживалась склонность к повторным вывихам и подвывихам суставов (типичные локализации данной патологии – плечевой, пателло-фemorальный, пястно-фаланговый суставы), а также растяжение связок в области голеностопного сустава. В ответ на непривычную нагрузку или минимальную травму у подростков с СГМС формировались периартикулярные поражения (тендиниты, эпикондилиты, другие энтезопатии, бурситы, туннельные синдромы).

Характерной особенностью пациентов с ДСТ, по данным нашего исследования, являлась долихостеномелия (90,2 %). Подростки ОГ отличались непропорционально длинными тонкими конечностями, за счет чего у 87,8 % пациентов ОГ снижалось соотношение верхнего сегмента туловища к нижнему.

Проявления арахнодактилии разной степени выраженности отмечены у подавляющего числа пациентов ОГ. Арахнодактилия («паучьи» пальцы) – врожденная деформация пальцев кисти, при котором пальцы непропорционально тонкие по сравнению с ладонью, чрезмерно длинные, изогнутые, с типичной деформацией в области межфаланговых суставов. К наиболее распространенным проявлениям арахнодактилии относятся симптом большого пальца и симптом запястья. Симптом большого пальца, который считают положительным в случае выступления дистальной фаланги согнутого (приведенного к ладони) большого пальца за пятую пястную кость при согнутых над ним остальных пальцах, обнаружен у 95,1 % подростков с ДСТ. Симптом запястья, считающийся положительным при возможности легко обхватить свое запястье первым и пятым пальцами противоположной руки, выявлен у 96,3 % пациентов ОГ.

У некоторых пациентов наряду с необычным внешним видом обнаруживалась чрезмерная подвижность пальцев – один или несколько из них могли отклоняться на 180° в тыльную сторону. Также можно отметить, что среди разнообразных МАР кисти пациентов ОГ у 92,7 % встречалась клинодактилия мизинцев, представляющая собой искривление положения пальцев относительно оси конечности (пальцы скошены медиально или латерально).

Плоскостопие – одна из тех МАР нижних конечностей, которая встречалась практически у всех подростков с ДСТ (97,6 %). У большинства пациентов ОГ плоскостопие было сформировано за счет медиального смещения медиальной лодыжки (92,7 %).

Подростки ОГ предъявляли жалобы на усталость, отмечаемую в ногах после перенесения значительных физических нагрузок, например, после длительного бега или пеших прогулок на большие расстояния. При осмотре надавливание на область стопы сопровождалось возникновением болезненных ощущений. Ближе к вечеру симптоматика могла усиливаться и дополняться нарушением плавности походки, а также отечностью стоп.

3.2. Анализ клинических проявлений церебральной венозной недостаточности у подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии

В исследуемых группах проведен анализ клинических жалоб и данных объективного осмотра с целью выявления признаков церебральной венозной недостаточности.

Жалобы на головную боль в ОГ пациентов встречались чаще, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$). В свою очередь ГС также статистически значимо отличалась от ГК по данному показателю ($p < 0,05$) (таблица 6).

В группе подростков с ДСТ выявлены как диффузная, так и локализованная головная боль, причем оба варианта встречались чаще, чем в двух других группах ($p < 0,05$), но в рамках ОГ преобладали жалобы на головные боли диффузного характера (таблица 6). Локализованная головная боль у пациентов с соединительнотканной дисплазией отмечалась преимущественно в теменно-затылочной области.

Таблица 6 – Характер головной боли, n (%)

	Головная боль	Характер головной боли	
		Диффузная	Локализованная
Основная группа (n = 82)	82 (100,0)*#	60 (73,2)*#	26 (31,7)*#
Группа сравнения (n = 74)	42 (56,8)#	26 (35,1)	16 (21,6)
Группа контроля (n = 30)	6 (20,0)	5 (16,7)	1 (3,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

У подростков с ДСТ цефалгия возникала или усиливалась во время работы с наклоненной вниз головой значительно чаще, чем у пациентов других групп ($p < 0,05$). Подростки ОГ чаще других отмечали у себя цефалгии, возникновение которых связано с длительным пребыванием в горизонтальном положении, преимущественно с ночным сном ($p < 0,05$), при этом им было сложно собраться в школу и тяжело воспринимать учебный материал на первых уроках. У пациентов ГС головная боль усиливалась при работе в наклонном положении чаще, чем у пациентов ГК ($p < 0,05$). Также усиление или возникновение головной боли констатировалось у пациентов ОГ при кашле и напряжении ($p < 0,05$) (таблица 7).

Выраженность головной боли снижалась во второй половине дня у большего числа пациентов ОГ по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,05$) (таблица 7). Пациенты с ДСТ делились наблюдениями, что ближе к третьему уроку интенсивность головных болей, возникших после сна, постепенно снижается и им становится легче усваивать школьный материал.

Физическая нагрузка значительно снижала интенсивность головных болей у пациентов ОГ по сравнению с ГК ($p < 0,05$) (таблица 7). Подростки с ДСТ

отмечали, что после урока физкультуры с умеренной, постепенно нарастающей динамической нагрузкой интенсивность головных болей снижается. Пациенты ГС в свою очередь также заявляли, что после физических упражнений головная боль беспокоит меньше.

Таблица 7 – Динамика головной боли, n (%)

	Появляется или усиливается			Интенсивность уменьшается	
	При наклоне	Во сне	При кашле и напряжении	Во второй половине дня	После физической нагрузки
Основная группа (n = 82)	26 (31,7)*#	30 (36,6)*#	14 (17,1)*#	24 (29,3)*#	8 (9,8)#
Группа сравнения (n = 74)	12 (16,2)#	8 (10,8)	6 (8,1)	12 (16,2)	10 (13,5)#
Группа контроля (n = 30)	3 (10,0)	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Жалобы на головокружение как системного, так и несистемного характера у пациентов ОГ наблюдались чаще, чем у пациентов ГС и ГК ($p < 0,05$), но несистемное головокружение встречалось значительно чаще, чем системное (табл. 8). В большинстве случаев подростки с ДСТ предъявляли жалобы на головокружение, которое воспринималось ими как субъективное ощущение «вращения» внутри головы, неустойчивости при ходьбе, чувство «дурноты». ГС превосходила ГК по частоте жалоб на несистемное головокружение ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Головокружение, n (%)

	Головокружение	Характер головокружения	
		Системное	Несистемное
Основная группа (n = 82)	46 (56,1)*#	60 (73,2)*#	26 (31,7)*#
Группа сравнения (n = 74)	16 (21,6)#	26 (35,1)	16 (21,6)
Группа контроля (n = 30)	2 (6,7)	5 (16,7)	1 (3,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Головокружение становилось более интенсивным при перемене положения тела, поворотах головы и наклоне в ОГ намного чаще, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$) (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика головокружения, n (%)

	Появляется или усиливается		
	При перемене положения тела	При поворотах головы	При наклоне
Основная группа (n = 82)	30 (36,6)*#	12 (14,6)*#	26 (31,7)*#
Группа сравнения (n = 74)	12 (16,2)#	4 (5,4)	12 (16,2)#
Группа контроля (n = 30)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Подростки с ДСТ отмечали, что головокружение усиливается, когда во время урока приходится вставать из-за парты и отвечать стоя у доски, а также при резких поворотах головы и наклонах на уроках физкультуры. В ГС усиление головокружения при перемене положения тела и наклонах встречалось чаще, чем в ГК ($p < 0,05$) (таблица 9).

Жалобы на отечность лица и век по утрам были более характерны для подростков ОГ, чем ГС и ГК ($p < 0,05$). Некоторые подростки с ДСТ отмечали ухудшение внешнего вида в утренние часы из-за пастозности лица и отечности век, которые постепенно полностью исчезали. ГС также превосходила ГК по частоте встречаемости данной жалобы ($p < 0,05$) (таблица 10).

Таблица 10 – «Венозные» жалобы, n (%)

	Отечность или пастозность лица утром	Симптом «высокой» подушки	Симптом «тугого» воротника	Ощущение «засыпанности глаз песком» утром
Основная группа (n = 82)	26 (35,1)*#	12 (14,6)*#	24 (29,3)*#	20 (27,1)*#
Группа сравнения (n = 74)	14 (17,1)#	4 (5,4)	4 (5,4)	14 (17,1)#
Группа контроля (n = 30)	4 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Симптом «высокой» подушки был выявлен у большего числа пациентов ОГ по сравнению с двумя другими ($p < 0,05$) (таблица 10). Подростки с ДСТ часто предъявляли жалобы на увеличение интенсивности цефалгии,

головокружения, шума в голове во время сна без подушки, что приводило к снижению качества ночного сна, общего самочувствия и успеваемости в школе.

Симптом «тугого» воротника встречался статистически значимо чаще в группе подростков с ДСТ ($p < 0,05$) (таблица 10). У пациентов ОГ возникал дискомфорт при ношении школьной формы с тугим воротником и галстуков, который проявлялся возникновением или усилением «венозных» жалоб, что отражалось на общем самочувствии и качестве усвоения школьной программы.

Ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы у пациентов ОГ встречалось чаще, чем у пациентов ГС и ГК ($p < 0,05$) (табл. 10). Подростки с ДСТ отмечали, что после пробуждения часто испытывают дискомфорт в глазах, который может сохраняться в течение первых двух уроков. Это приводило к напряжению глаз при чтении и списывании учебного материала с доски даже у подростков с нормальной остротой зрения. Пациенты ГС также статистически значимо чаще, чем пациенты ГК, предъявляли жалобы на ощущение «засыпанности глаз песком» после ночного сна ($p < 0,05$) (таблица 10).

По данным нашего исследования, для подростков с ДСТ довольно характерны нарушения сна (таблица 11). Пациенты ОГ чаще, чем пациенты других групп ($p < 0,05$) предъявляли жалобы на кошмарные сновидения, которые приводили к пробуждениям ночью с чувством тревоги, которое затем не давало уснуть в течение нескольких часов. Другим вариантом нарушения сна у подростков с ДСТ были частые ночные пробуждения из-за головной боли, которые также статистически значимо чаще встречались у пациентов ОГ по сравнению с ГС и ГК ($p < 0,05$). Инсомнический синдром довольно тяжело переносился школьниками и сильно снижал мотивацию к обучению, скорость выполнения заданий и общую успеваемость. Пациенты ГС также значительно чаще, чем пациенты ГК, испытывали проблемы с ночным сном ($p < 0,05$).

В ОГ пациентов жалобы на шум в ушах встречались значительно чаще, чем в ГК ($p < 0,05$). В ГС шум в ушах также встречался чаще, чем в ГК ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий между ОГ и ГС по данному показателю получено не было ($p > 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 – Нарушения сна, шум в ушах, чувство заложенности носа,
n (%)

	Сон		Шум в ушах	Заложенность носа
	Ночные кошмары	Пробуждения из-за головной боли		
Основная группа (n = 82)	38 (46,3)*#	20 (24,4)*#	36 (43,9)#	31 (37,8)*#
Группа сравнения (n = 74)	12 (16,2)	10 (13,5)#	30 (40,5)#	23 (31,1)#
Группа контроля (n = 30)	4 (13,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Чувство заложенности носа вне симптомов ОРЗ – довольно распространенная жалоба в группе пациентов с ДСТ, которая в ОГ встречалась значительно чаще, чем в двух других ($p < 0,05$) (таблица 11). Подростки с ДСТ часто испытывали затруднение носового дыхания, что приводило к быстрой утомляемости на школьных занятиях, возникновению головных болей, снижению фона настроения. Такие пациенты испытывали необходимость ежедневно пользоваться сосудосуживающими каплями, что часто приводило к формированию нафтизиновой зависимости. По данным анамнеза, многие подростки с ДСТ наблюдались у оториноларинголога с диагнозом «вазомоторный ринит». Пациенты ГС также значительно чаще, чем пациенты ГК, испытывали проблемы с носовым дыханием вне симптомов ОРЗ ($p < 0,05$) (таблица 11).

При клиническом осмотре выявлен ряд симптомов церебральной венозной недостаточности, характерных для подростков с ДСТ. У пациентов ОГ чаще

($p < 0,05$), чем в двух других, встречались отечность лица и век, в большей степени выраженная в утренние часы; инъекцирование склер, которое также было более выраженным утром; видимая венозная сеточка на коже передней поверхности грудной клетки и/или шеи, которая некоторыми подростками воспринималась как косметический дефект и вызывала ощущение психологического дискомфорта; цианотичность губ или носогубного треугольника (таблица 12).

Таблица 12 – Клинические признаки церебральной венозной недостаточности, n (%)

	Отечность лица	Инъекцирование склер	Видимая венозная сеть на коже груди/шеи	Цианоз носогубного треугольника
Основная группа (n = 82)	26 (31,7)*#	14 (17,1)*#	26 (31,7)*#	14 (17,1)*#
Группа сравнения (n = 74)	6 (8,1)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)
Группа контроля (n = 30)	2 (6,7)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

При исследовании неврологического статуса отмечено, что в группе пациентов с ДСТ чаще, чем в ГС и ГК, выявлялись болезненность при пальпации точек проекции выхода тройничного нерва и снижение чувствительности в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва ($p < 0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Неврологические симптомы церебральной венозной недостаточности, n (%)

	Снижение корнеальных рефлексов	Болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва	Диссоциация сухожильных рефлексов
Основная группа (n = 82)	2 (2,4)	10 (12,2)*#	2 (2,4)
Группа сравнения (n = 74)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)
Группа контроля (n = 30)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Другие неврологические симптомы церебральной венозной недостаточности встречались редко, и статистически подтвержденных различий по данным симптомам между исследуемыми группами выявить не удалось.

3.3. Изучение вегетативного статуса подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии

Исследование вегетативного статуса выявило большое разнообразие симптомов вегетативного расстройства у подростков с ДСТ, которые наблюдались у подавляющего большинства пациентов ОГ (таблица 14).

Таблица 14 – Вегетативный статус, Ме [25 %; 75 %] (баллы)

Вегетативные анкеты	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 74)	Группа контроля (n = 30)
Субъективная	24,0 [19,0;39,0]*#	17,5 [9,0;28,0]	16,0 [8,0;24,0]
Объективная	40,0 [29,0;56,0]*#	27,0 [16,0;37,0]	23,0 [14,0;31,0]

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Опрос пациентов трех групп показал, что субъективные жалобы, свидетельствующие о наличии вегетативного расстройства, в ОГ встречались чаще, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$).

Пациенты с ДСТ чаще отмечали у себя гиперемия или бледность лица; онемение или зябкость кистей и стоп; побледнение, гиперемия или цианотичность кистей и стоп; повышенную потливость, которая беспокоила постоянно и усиливалась при волнении. Подростки предъявляли жалобы на ощущение усиленного сердцебиения, «замирания, остановки сердца», колющие боли в области сердца; нарушения дыхания: чувство нехватки воздуха, ощущение «кома» в горле, учащенное дыхание при волнении или в душном помещении. Жалобы на синкопальные и липотимические состояния также звучали достаточно часто, пациенты отмечали у себя внезапные потери сознания или чувство, что сейчас произойдет потеря сознания в душном помещении, при эмоциональном напряжении, при длительном пребывании в вертикальном положении. Кроме того, довольно распространенными являлись жалобы на боли в животе, метеоризм, склонность к запорам или диарее. Больные ОГ отмечали у себя приступообразные головные боли диффузного характера или в виде гемикрании, сжимающие или пульсирующие по характеру; выраженную утомляемость, низкую работоспособность. Различные расстройства сна также являлись одними из основных жалоб подростков с ДСТ. Пациенты ОГ

предъявляли жалобы на трудность засыпания, тревожный поверхностный сон с частыми пробуждениями, ощущение усталости и разбитости в утренние часы (рисунок 2).

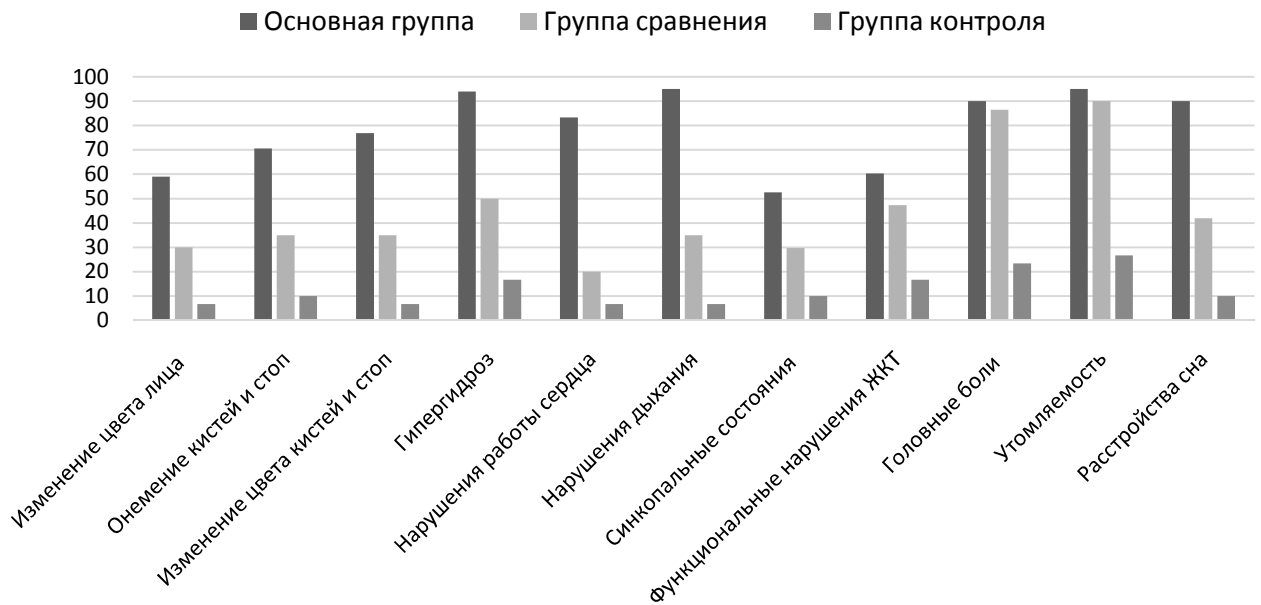


Рисунок 2 – Жалобы, свидетельствующие о наличии расстройства вегетативной нервной системы (%)

Объективный осмотр подростков выявил статистически значимое преобладание проявлений вегетативной дисфункции у пациентов с ДСТ по сравнению с двумя другими ($p < 0,05$). У подростков с ДСТ при объективном осмотре чаще встречались «сосудистое ожерелье» – гиперемия в виде пятен на лице, шее и груди; стойкий (более 10 мин), возвышающийся красный, розовый или белый дермографизм; изменение окраски кистей и стоп: бледность, гиперемия, цианотичность или «мраморность». Обращал на себя внимание акрогипергидроз, гипергидроз подмышечных впадин, а также генерализованный гипергидроз. Данные термометрии свидетельствовали о повышении температуры тела в виде перманентного субфебрилитета либо в виде неожиданно возникающих эпизодов подъема температуры при отсутствии инфекционных заболеваний. Характерной особенностью подростков с ДСТ являлась

лабильность АД и пульса. У пациентов ОГ отмечалась повышенная нервно-мышечная возбудимость: непроизвольное подергивание века и уголка верхней губы при легком поколачивании перкуссионным молоточком или пальцами по месту выхода тройничного нерва над скуловой дугой (симптом Хвостека), склонность к спазмам мышц в форме карпепедальных судорог, представляющих собой «сведение» пальцев кистей и стоп в виде так называемых руки «акушера» и ноги «балерины», а также синдрома крампи (рисунок 3).

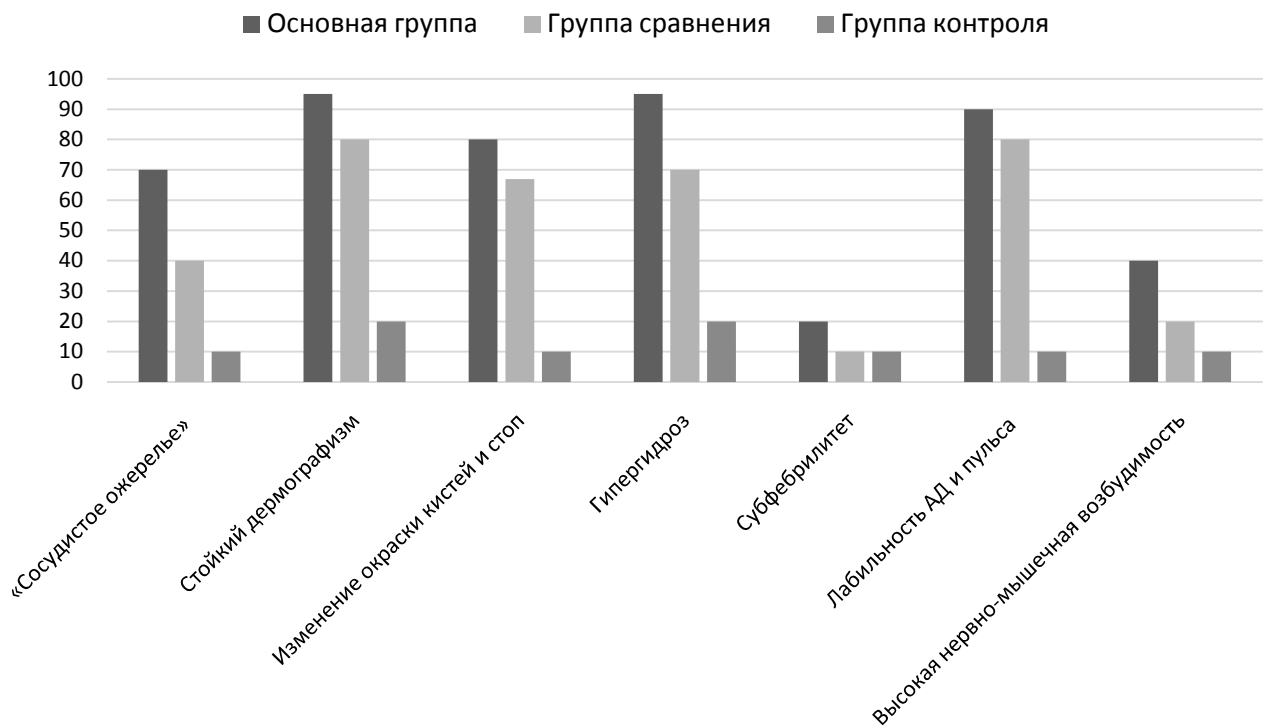


Рисунок 3 – Данные объективного осмотра, свидетельствующие о наличии расстройства вегетативной нервной системы (%)

При изучении анамнеза подростков выявлен ряд симптомов вегетативного расстройства, которые в ОГ пациентов встречались чаще, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$). К ним относятся метеочувствительность, а также плохая переносимость холодной или жаркой погоды, душных помещений; гипервентиляционный синдром; функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта; вегетососудистые кризы, синкопальные и липотимические состояния, мигренозные приступы (рисунок 4).

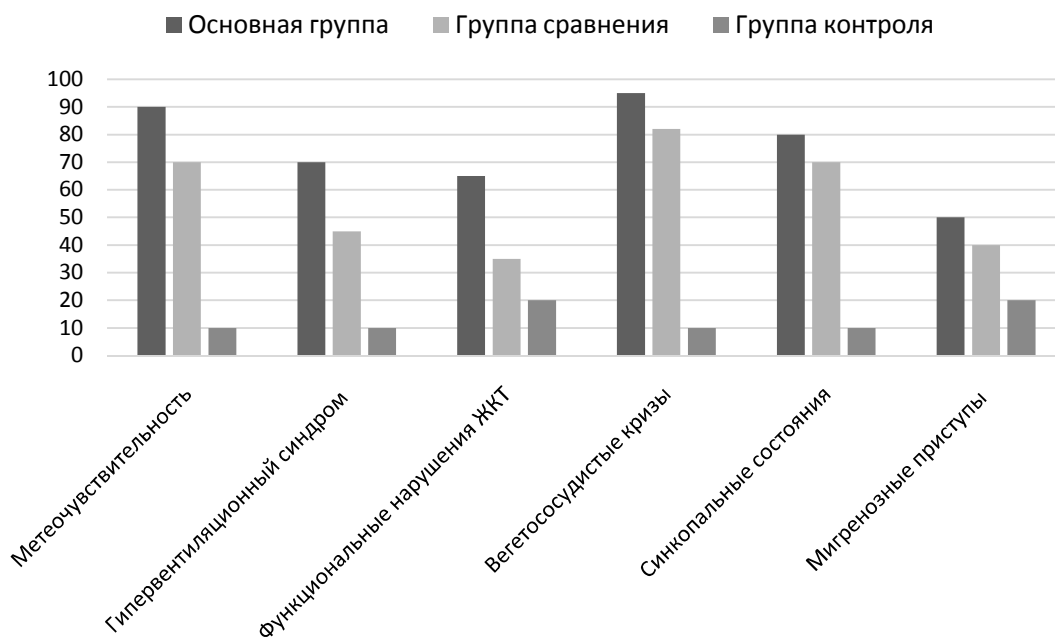


Рисунок 4 – Данные анамнеза, свидетельствующие о наличии расстройства вегетативной нервной системы (%)

Необходимо добавить, что у подростков с ДСТ отмечены повышенная тревожность, раздражительность, гневливость, эмоциональная лабильность, а также несдержанность, беспокойство, различные фобии и астения.

3.4. Изучение психологического статуса подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия соединительнотканной дисплазии

В группе подростков с ДСТ отмечался более высокий уровень общей астении по сравнению с ГК ($p < 0,05$). Пациенты утверждали, что не чувствуют себя здоровыми и отдохнувшими, быстро утомляются и постоянно чувствует себя уставшими. Статистически значимых отличий между ОГ и ГК по данному показателю получено не было ($p > 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 – Астенический синдром по шкале MFI-20, Me [25 %; 75 %]

(баллы)

Шкалы	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 74)	Группа контроля (n = 30)
Общая астения	12,0 [10,0; 15,0]#	11,0 [9,0; 15,0]	9,0 [8,0; 12,0]
Пониженная активность	11,0 [9,0; 13,2]*#	9,0 [7,0; 12,0]	7,0 [4,75; 9,25]
Снижение мотивации	9,0 [7,0; 13,0]#	9,0 [7,0; 11,0]	8,0 [5,0; 9,0]
Физическая астения	11,0 [8,75; 14,0]*#	10,0 [8,0; 12,0]	8,0 [6,0; 12,0]
Психическая астения	11,0 [8,0; 15,0]*#	9,0 [7,0; 11,0]	8,0 [6,0; 11,0]
Общая сумма баллов	56,0 [47,0; 66,0]*#	48,0 [41,0; 52,0]	43,0 [33,0; 46,75]

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС;
– $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Также пациенты ОГ отмечали понижение активности относительно ГС и ГК ($p < 0,05$) (таблица 15). Подростки с ДСТ не чувствовали себя активными и утверждали, что за день успевают выполнить очень мало дел.

Мотивация подростков с ДСТ была пониженной по сравнению с ГК ($p < 0,05$) (таблица 15). Многие пациенты ОГ утверждали, что испытывают страх перед предстоящими делами, не строят планов на будущее, что их деятельность в школе и дома не приносит им удовольствия, либо им казалось, что они вообще ничего не делают в течение дня. Статистически значимых отличий между ОГ и ГС по данному показателю получено не было ($p > 0,05$) (табл. 15).

Физическая астения также была более выраженной в ОГ пациентов по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,05$) (таблица 15). Подростки с ДСТ отмечали, что находятся в плохой физической форме, не чувствовали в себе физических сил для совершения необходимых повседневных дел в школе и дома.

Подростки с ДСТ имели более выраженные признаки психической астении, чем пациенты ГС и ГК ($p < 0,05$) (таблица 15); предъявляли жалобы на

то, что им требуется много усилий для концентрации внимания, их мысли легко рассеиваются.

Изучение степени выраженности ситуативной тревожности в трех группах подростков показало, что пациенты с ДСТ в большей степени, чем пациенты других групп, подвержены чувству тревоги ($p < 0,05$) (таблица 16). Подростки с ДСТ часто ощущали беспокойство, напряжение, внутреннюю скованность, были расстроены, взволнованы возможными неудачами, встревожены, испытывали чувство внутренней неудовлетворенности, неуверенности в себе, не находили себе места, были «взвинчены».

Таблица 16 – Тревожность, депрессия, нейротизм и экстра-/интроверсия, Me [25 %; 75 %] (баллы)

Шкалы	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 74)	Группа контроля (n = 30)
STAI ситуативная тревожность	45,5 [39,0; 52,0]*#	37,0 [35,0; 42,5]	35,5 [35,0; 36,75]
STAI личностная тревожность	48,0 [42,0; 52,0]*#	39,5 [36,25; 45,0]	40,5 [39,0; 41,75]
CES-D депрессия	17,0 [13,0; 22,0]*#	12,0 [10,0; 15,0]	11,5 [10,0; 13,0]
EPI нейротизм	16,0 [13,0; 17,0]*#	13,0 [10,0; 15,25]	11,0 [6,5; 14,75]
EPI экстра-/интроверсия	14,0 [10,5; 17,0]*#	19,0 [16,0; 20,5]	20,0 [16,0; 23,5]

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

Личностная тревожность также была более выраженной у подростков с ДСТ ($p < 0,05$) (таблица 16). Подростки ОГ редко отмечали у себя приподнятое настроение, напротив часто были раздражены, часто расстраивались,

испытывали чувство зависти к другим, более удачливым, на их взгляд, сверстникам. Многие подростки ОГ считали себя неуравновешенными людьми, жаловались на возникающее чувство беспокойства при мысли о предстоящих делах.

При помощи самоопросника депрессии CES-D изучена выраженность депрессии в трех группах пациентов (таблица 16). У пациентов с ДСТ уровень депрессии был выше по сравнению с пациентами двух других групп ($p < 0,05$). Подростки ОГ утверждали, что нервничают по поводу того, что раньше их не беспокоило, не получают удовольствия от еды, чувствуют снижение аппетита. Несмотря на моральную поддержку родственников и друзей, многим из них не удается избавиться от чувства подавленности, им кажется, что они хуже других. Пациентам с ДСТ часто было трудно сконцентрироваться на том, чем им приходится заниматься, от чего они чувствовали подавленность. Все, что они делали, требовало от них дополнительных усилий. Многие из них говорили о том, их жизнь сложилась неудачно, и они не надеются на хорошее будущее. Для пациентов ОГ было характерно чувство беспокойства, страхи, нарушение ночного сна, ощущение себя одиноким и несчастным человеком, немногословность. Многим из них казалось, что окружающие настроены к ним недружелюбно, жизнь не доставляет им удовольствия. Пациенты с ДСТ говорили о том, что могут легко заплакать, часто испытывают грусть, что у них нет сил и желания начинать что-либо делать.

При помощи подросткового теста Айзенка изучены нейротизм и общительность подростков (табл. 16). У подростков ОГ отмечалась склонность к интроверсии по сравнению с двумя другими группами пациентов без признаков ДСТ ($p < 0,05$). Пациенты ОГ не любили шум и суету вокруг себя; с трудом находили быстрый ответ, когда им задавали вопрос, выходящий за пределы выученного урока, долго не могли принять решение; не любили подшучивать над кем-нибудь и когда подшучивают над ними; старались избегать такой работы, где все нужно делать быстро; обычно не могли первыми предложить

дружбу; не любили разговаривать и играть с другими ребятами, редко ходили в гости, в обществе незнакомых людей чаще всего сидели и молчали.

У пациентов с ДСТ степень нейротизма более значительна, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$). Подростки с ДСТ часто нуждались в теплых доверительных отношениях, близких людях, которые могли бы принять их такими, какие они есть, поддержать и утешить; часто раздражались, сердились, злились на окружающих или на самих себя; у них часто менялось настроение; им мешали уснуть разные мысли, беспокоили кошмарные сновидения; иногда они чувствовали себя несчастными, несмотря на отсутствие веских оснований для этого; редко нарушали правила поведения в школе, никогда не поднимали шум в классе, даже во время отсутствия учителя; легко расстраивались, когда подвергали критике их или их работу, были обидчивы; не всегда выполняли свои домашние обязанности; иногда волновались так, что не находили себе места; не могли ответить «нет», когда их о чем-нибудь просили.

При помощи корреляционного анализа выявлена умеренная прямая статистически значимая корреляция между степенью ДСТ и данными объективной и субъективной вегетативных анкет, шкалы личностной тревожности ($p < 0,05$). Отмечена статистически значимая умеренная обратная корреляция между степенью ДСТ и склонностью к интроверсии ($p < 0,05$). Также выявлена слабая прямая статистически значимая корреляция между пониженной активностью, физической и психической астенией, уровнем ситуативной тревожности, выраженностью депрессии и нейротизма ($p < 0,05$). Корреляции между общей астенией, снижением мотивации и ДСТ получено не было ($p > 0,05$) (таблица 17).

Пошаговый дискриминантный анализ психовегетативных характеристик пациентов ОГ и ГС выявил статистически значимые показатели, по которым две группы пациентов наиболее значимо отличаются друг от друга. К ним относятся психическая астения, общая астения, субъективная вегетативная анкета, шкала ситуативной тревожности, шкала личностной тревожности, экстра-интроверсия (таблица 18).

Таблица 17 – Корреляционный анализ выраженности ДСТ
и психовегетативных показателей пациентов основной группы

Психовегетативные показатели	ДСТ	
	Коэффициент корреляции Спирмена – R	p
Общая астения	0,016662	0,831785
Пониженная активность	0,219562*	0,003909
Снижение мотивации	0,078553	0,304281
Физическая астения	0,288146*	0,000159
Психическая астения	0,274032*	0,000401
Сумма	0,309102*	0,000070
Объективная вегетативная анкета	0,483254*	0,000000
Субъективная вегетативная анкета	0,375570*	0,000000
Шкала ситуативной тревожности	0,293795*	0,000276
Шкала личностной тревожности	0,412226*	0,000000
Самоопросник депрессии CES-D	0,302754*	0,000777
Экстра-интроверсия	-0,473816*	0,000000
Нейротизм	0,291817*	0,007811

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически значимая корреляция.

Таблица 18 – Пошаговый дискриминантный анализ психовегетативных
показателей пациентов основной группы

	F-критерий	p
Психическая астения	42,77641	0,000000
Общая астения	60,03336	0,000000
Субъективная вегетативная анкета	25,39669	0,000010
Шкала ситуативной тревожности	14,32155	0,000506
Шкала личностной тревожности	14,18730	0,000533
Экстра-/интроверсия	6,55082	0,014369

На категоризованной диаграмме рассеяния (рисунок 5) представлены отличия ОГ от ГС по наиболее значимым дискриминирующим переменным: психической и общей астении. Два облака точек, соответствующие двум группам пациентов, в основном перекрывают друг друга, тем не менее по оси x можно видеть смещение облака точек ОГ влево относительно ГС, что свидетельствует о более выраженной психической астении у пациентов с ДСТ. Также по оси y облако точек ОГ несколько смещено вверх относительно ГС, что говорит о более выраженной общей астении у пациентов с ДСТ.

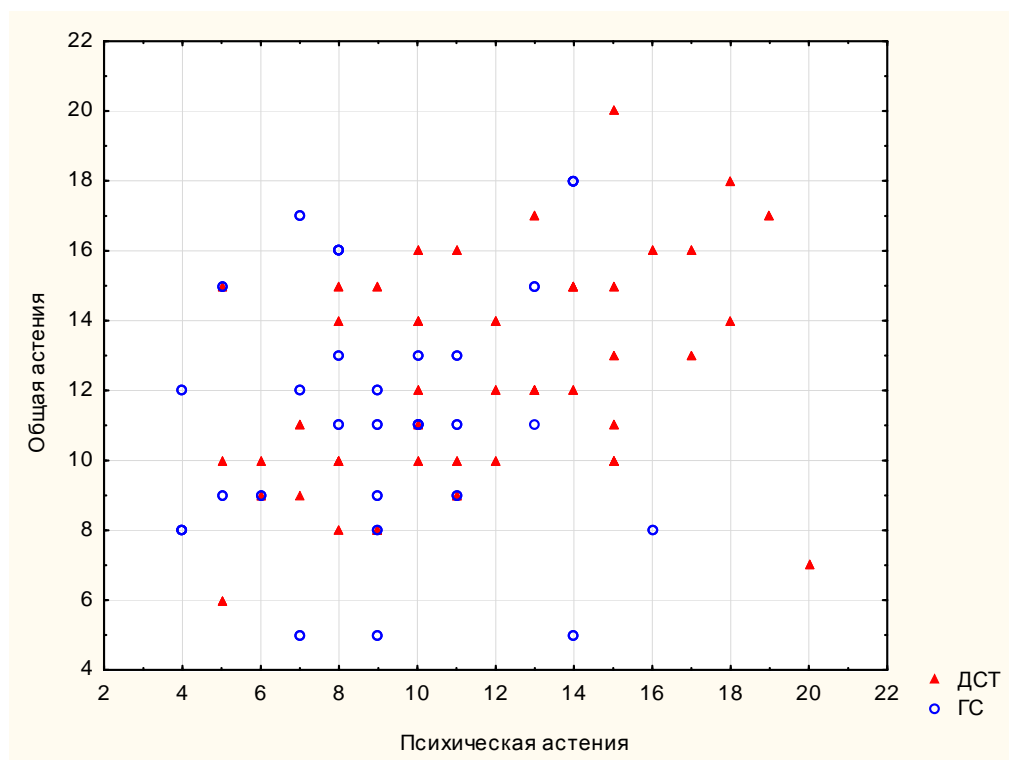


Рисунок 5. Диаграмма рассеяния данных шкалы психической и общей астении

Следующая категоризованная диаграмма рассеяния (рисунок 6) отображает отличия ОГ от ГС по показателям субъективной вегетативной анкеты и уровню ситуативной тревожности. Можно видеть, что по оси x облако точек ОГ несколько смещено влево относительно ГС, что говорит о более выраженных проявлениях вегетативной дисфункции у пациентов с ДСТ. По оси y облако

точек ОГ смещено вверх относительно ГС, что показывает более высокий уровень ситуативной тревожности у пациентов с ДСТ.

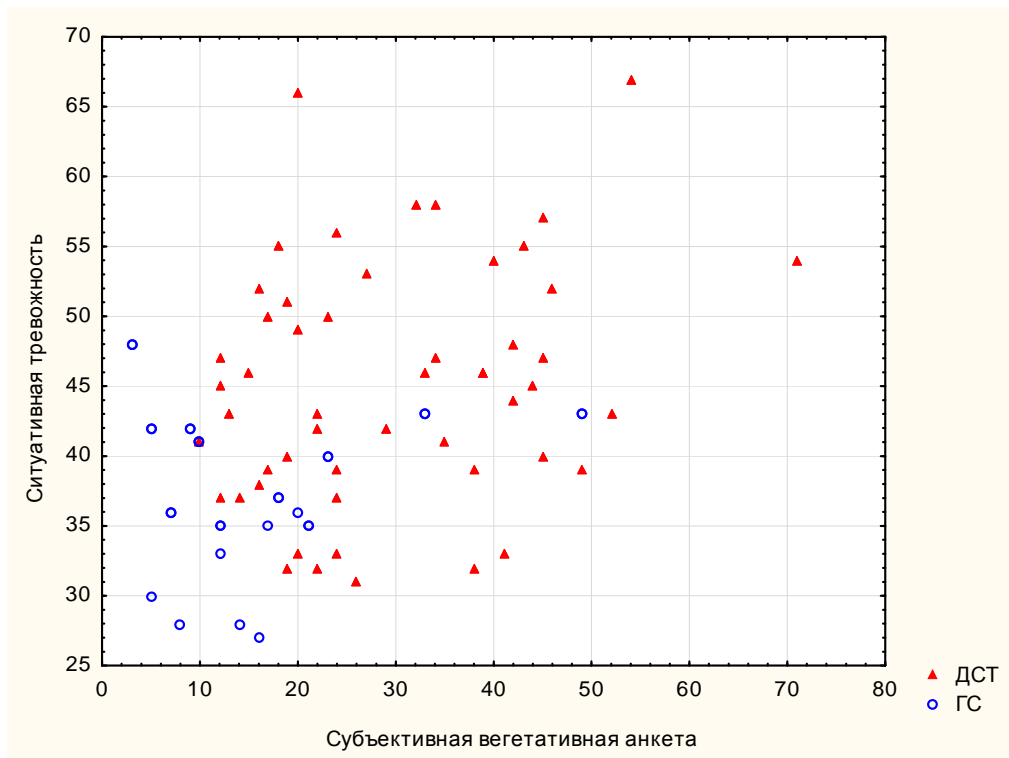


Рисунок 6 – Диаграмма рассеяния данных субъективной вегетативной анкеты и шкалы ситуативной тревожности

Категоризованная диаграмма рассеяния на рисунке 7 показывает различия основной группы пациентов и группы сравнения по уровню личностной тревожности и экстра-/интроверсии. Облако точек основной группы смещено вправо по оси x относительно группы сравнения, что свидетельствует о более выраженной личностной тревожности пациентов с ДСТ. Облако точек основной группы расположено ниже по оси y относительно группы сравнения, что отражает большую склонность к интроверсии пациентов с ДСТ.

Таким образом, по данным корреляционного анализа, наиболее выраженное и статистически значимое сродство обнаружено между ДСТ и проявлениями вегетативного расстройства, личностной тревожностью и интроверсией. В свою очередь дискриминантный анализ показал, что пациенты с ДСТ наиболее сильно отличаются от ГС более высоким уровнем психической и

общей астении, более выраженными проявлениями вегетативной дисфункции (по данным субъективной вегетативной анкеты), более высокой ситуативной и личностной тревожностью, склонностью к интроверсии.

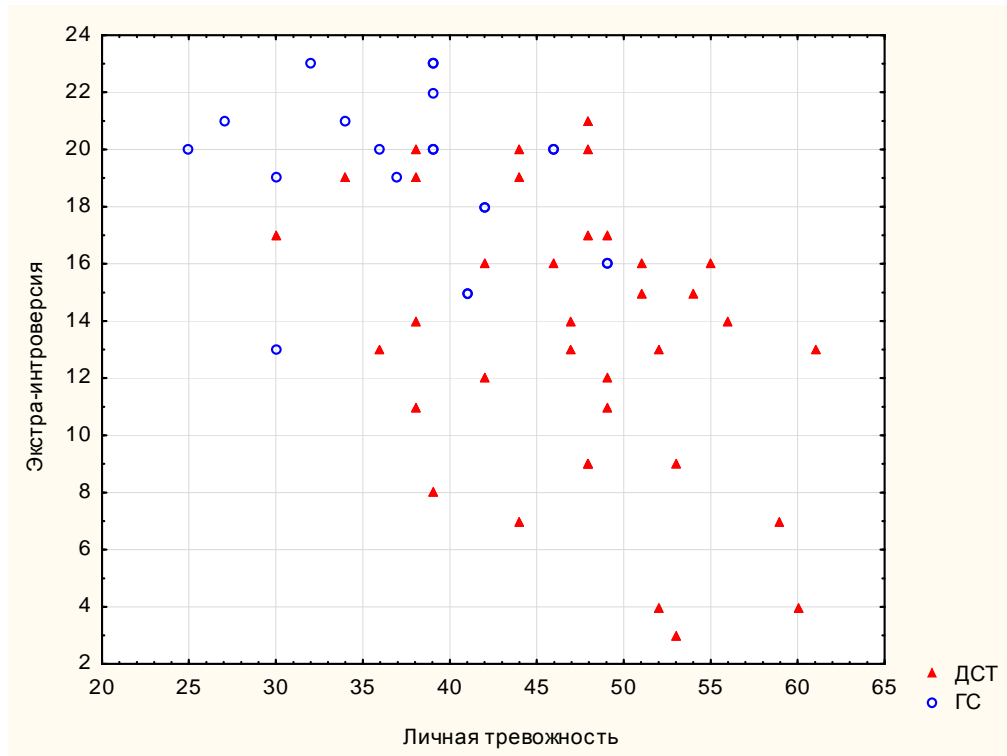


Рисунок 7 – Диаграмма рассеяния данных шкалы личностной тревожности и экстра-/интроверсии

Оба статистических метода показали, что вегетативная дисфункция, личностная тревожность и интроверсия характерны для пациентов с ДСТ. Тот факт, что проявления вегетативного расстройства типичны для пациентов с ДСТ, подтверждает целесообразность подхода к изучению клинических особенностей подростков с вегетативной дисфункцией на фоне ДСТ, при котором ДСТ рассматривается как состояние, усугубляющее течение вегетативного расстройства, которое в свою очередь является одним из облигатных состояний при ДСТ.

ГЛАВА 4. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ВЕН И МИКРОСКОПИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

4.1. Структура поперечных и сигмовидных синусов у подростков с расстройством вегетативной нервной системы в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани

Поскольку опрос и клинический осмотр пациентов выявил симптомы церебральной венозной недостаточности у подростков с ДСТ, проведена МРВ с целью поиска анатомических особенностей интракраниальных вен, которые могли бы являться вероятной причиной или фактором, способствующим развитию данной симптоматики.

У подавляющего большинства подростков с ДСТ визуализировались особенности строения поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки в виде анатомических вариантов ($p < 0,05$): гипоплазии и асимметрии. При этом гипоплазия венозных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с ДСТ выявлялась чаще, чем асимметрия данных структур ($p < 0,05$) (рисунок 8).

В ГС анатомические варианты строения синусов твердой мозговой оболочки по частоте встречаемости также превосходили симметричное строение ($p < 0,05$), как и в ОГ, но в данной группе чаще диагностировалась асимметрия, чем гипоплазия синусов твердой мозговой оболочки ($p < 0,05$) (рисунок 9).

При сравнении показателей МРВ трех групп пациентов получены данные о том, что анатомические варианты строения венозных синусов твердой мозговой оболочки, такие как асимметрия и гипоплазия, статистически значимо чаще визуализировались в группе пациентов с ДСТ, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$) (таблица 19).

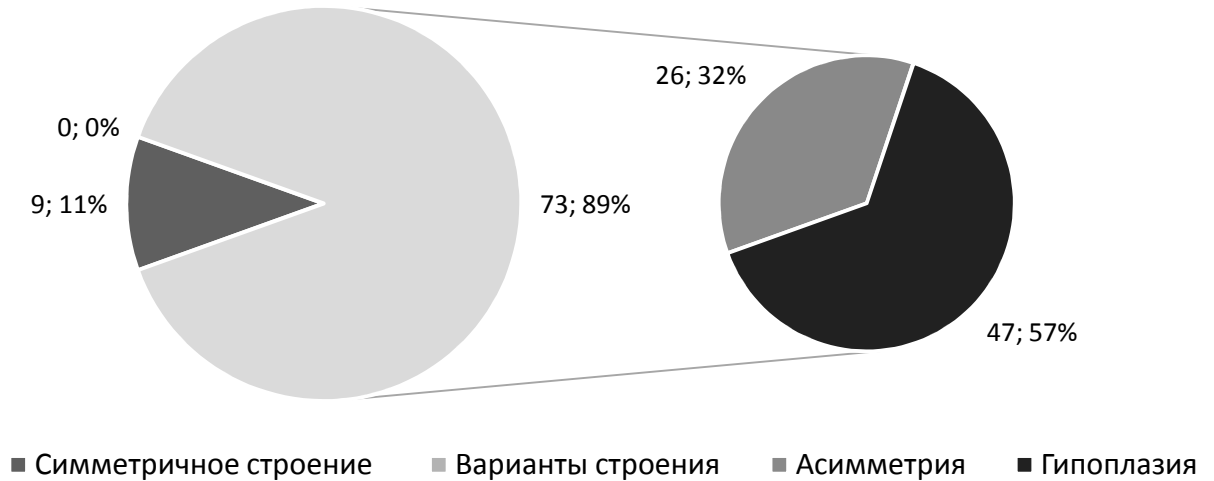


Рисунок 8 – Строение поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с СВД и ДСТ

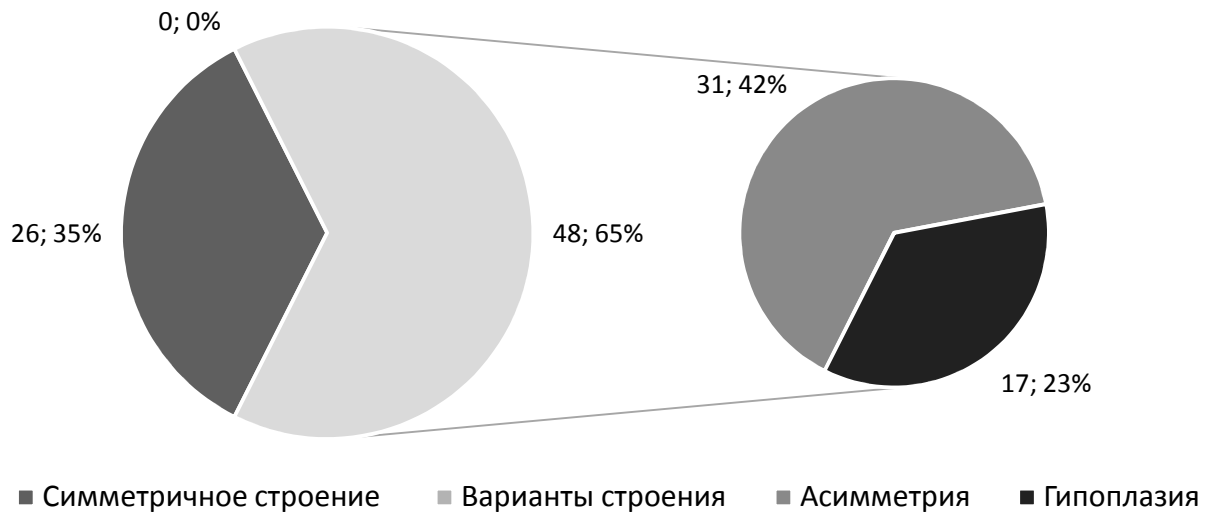


Рисунок 9 – Строение поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с СВД без ДСТ

Гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки во всех группах чаще встречалась слева, но статистическая значимость данного наблюдения была подтверждена только в группе подростков с ДСТ ($p < 0,05$) (таблица 19).

Таблица 19 – Структура поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с расстройством вегетативной нервной системы на фоне ДСТ, n (%)

	Асимметрия синусов			Гипоплазия синусов		
	Всего	Dex > Sin	Dex < Sin	Всего	Правых	Левых
Основная группа (n = 82)	26 (31,7)*#	16 (19,5)	10 (12,2)	47 (57,4)*#	19 (23,2)	28 (34,2)"
Группа сравнения (n = 74)	31 (41,9)	17 (23,0)	14 (18,9)	17 (23,0)	7 (9,5)	10 (13,5)
Группа контроля (n = 30)	13 (43,3)	8 (26,6)	5 (16,7)	5 (16,7)	2 (6,7)	3 (10,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК.

ГС и ГК были сопоставимы по процентному соотношению симметричного строения и различных вариантов строения сигмовидных и поперечных венозных синусов ($p > 0,05$) (таблица 19).

4.2. Упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов

В результате сканирования образцов получены изображения топографии поверхности мембран нормальных эритроцитов, представляющих собой гладкие двояковогнутые диски. Эритроциты пациентов с ДСТ не имели визуальных отличий от эритроцитов пациентов без признаков ДСТ (рисунки 10, 11).

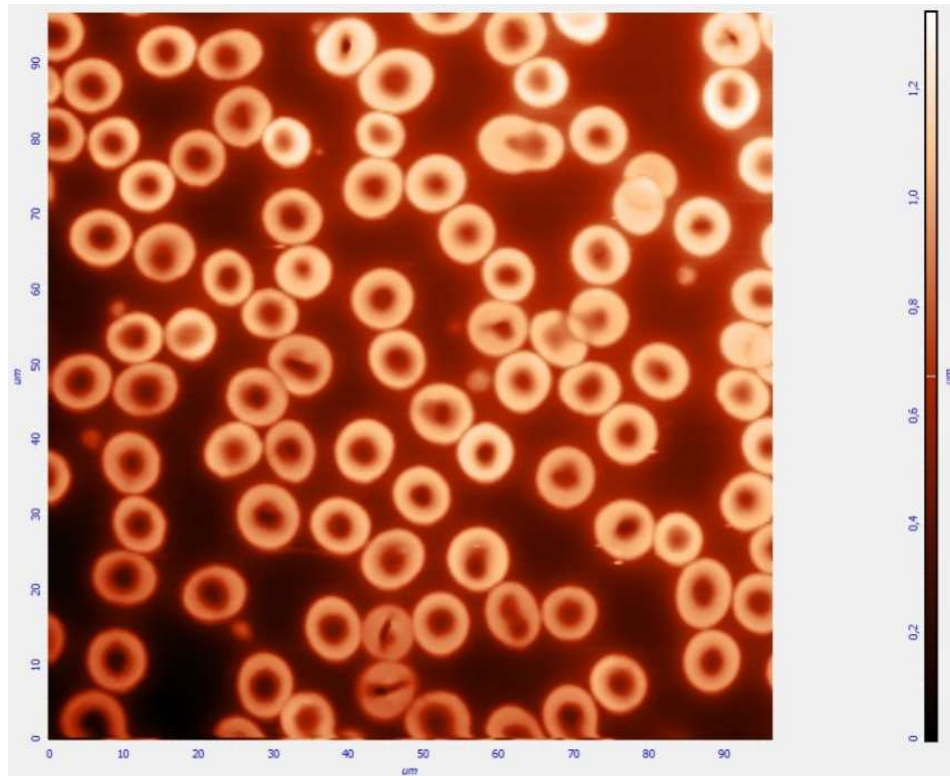


Рисунок 10 – АСМ-изображение эритроцитов пациента с ДСТ

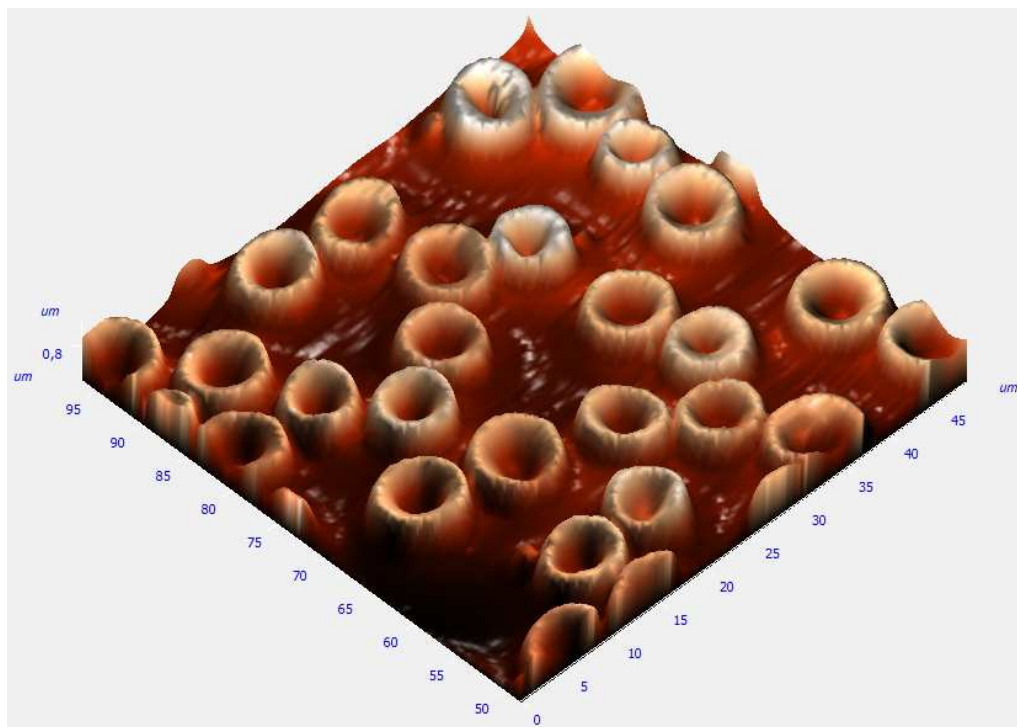


Рисунок 11 – Пространственное АСМ-изображение эритроцитов пациента с ДСТ

Эритроциты пациентов трех групп были сопоставимы по диаметру. Статистически значимых отличий получено не было ($p > 0,05$) (рисунок 12).

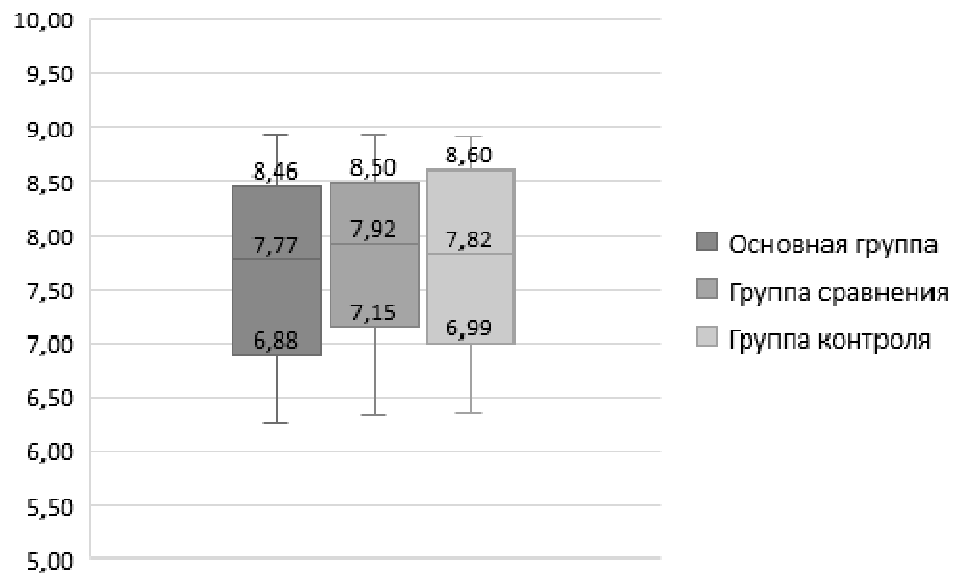


Рисунок 12 – Диаметр эритроцитов, Me [25 %; 75 %] (мкм)

По высоте эритроциты пациентов трех групп также практически не имели отличий ($p > 0,05$) (рисунок 13).

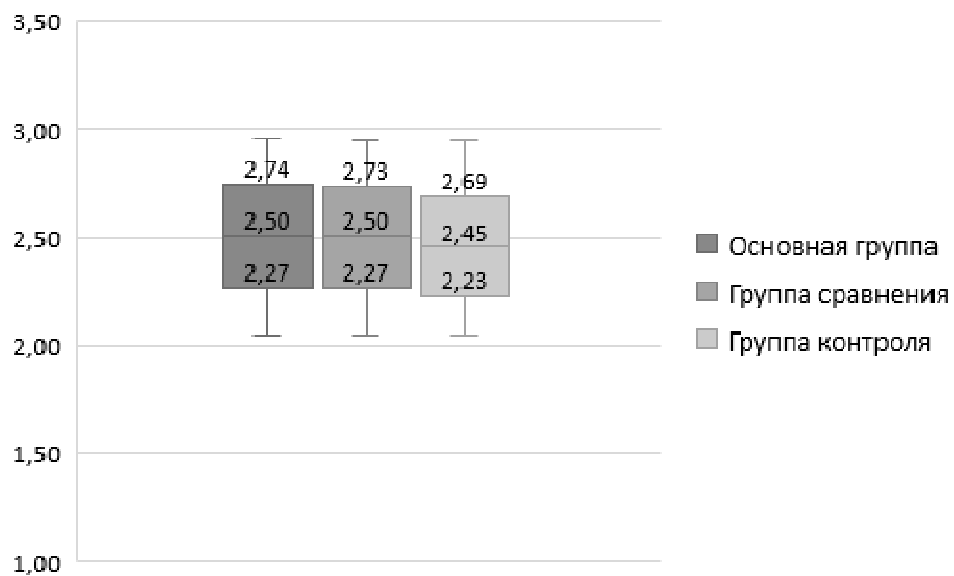


Рисунок 13 – Высота эритроцитов, Me [25 %; 75 %] (мкм)

Таким образом, морфометрические показатели эритроцитов не зависели от наличия ДСТ и были сопоставимы во всех трех группах пациентов.

Сравнительный статистический анализ значений модуля Юнга поверхности цитоплазматической мембраны эритроцитов выявил преобладание данного показателя в группе подростков с ДСТ по сравнению с двумя другими ($p < 0,05$) (рисунок 14).

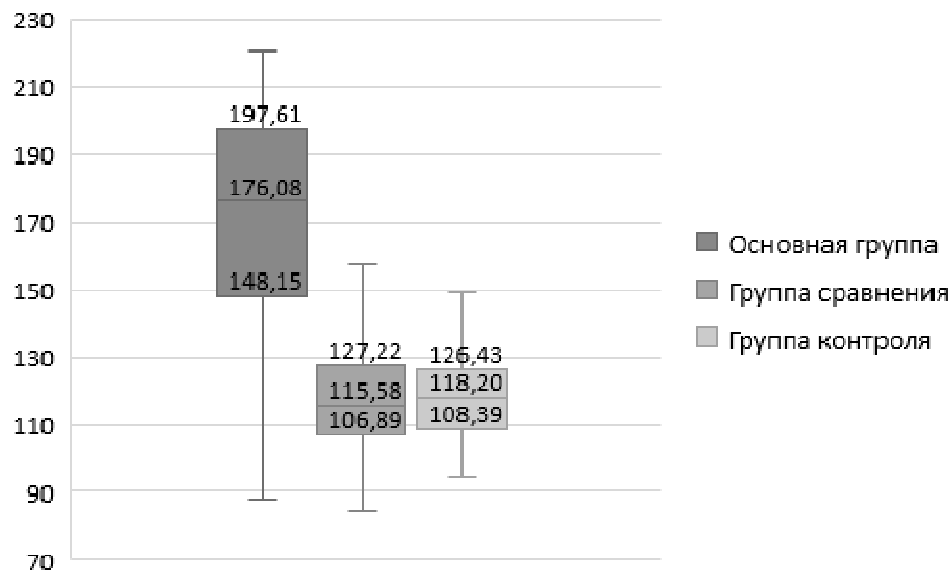


Рисунок 14 – Показатели модуля Юнга (E), характеризующие упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов, Me [25 %; 75 %] (MPa)

Проведено исследование модуля Юнга периферической части и в области центрального углубления эритроцитов трех групп пациентов (таблица 20).

Во всех трех исследуемых группах значение модуля изометрического сжатия периферической части поверхности эритроцита было статистически значимо выше, чем в области центрального углубления ($p < 0,05$).

Модуль Юнга периферической части поверхности эритроцитов подростков с ДСТ статистически значимо выше, чем в двух других группах ($p < 0,05$). В области центрального углубления поверхности эритроцита значение модуля Юнга также статистически значимо выше в ОГ пациентов ($p < 0,05$).

Таблица 20 – Значение модуля Юнга (E), характеризующее упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов, Me [25 %; 75 %] (MPa)

	Основная группа (n = 82)	Группа сравнения (n = 74)	Группа контроля (n = 30)
Поверхность эритроцита	176,08 [148,15; 197,61]*#	115,58 [106,89; 127,22]	118,20 [108,39; 126,43]
Периферическая часть поверхности эритроцита	185,01 [149,66; 197,71]*#"	118,55 [106,14; 134,23]"	123,07 [114,68; 129,36]"
Центральное углубление поверхности эритроцита	173,02 [145,37; 196,07]*#	113,23 [107,46; 121,33]	114,14 [108,07; 119,93]

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГС; # – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от ГК; " – $p < 0,05$ – статистически подтвержденное отличие от центрального углубления поверхности эритроцита.

У пациентов ГС и ГК статистически значимых отличий модуля Юнга получено не было ($p > 0,05$) (рисунок 14).

Категоризованная диаграмма рассеяния отражает смещение облака точек группы пациентов с ДСТ вверх по оси у, что также свидетельствует о более высоком значении модуля изометрического сжатия клеточной мембраны эритроцитов крови у пациентов ОГ (рисунок 15).

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую умеренную статистически подтвержденную корреляцию между выраженностью ДСТ и значением модуля упругости цитоплазматических мембран эритроцитов. Коэффициент корреляции $r = 0,56375$ ($p < 0,05$) (рисунок 16).

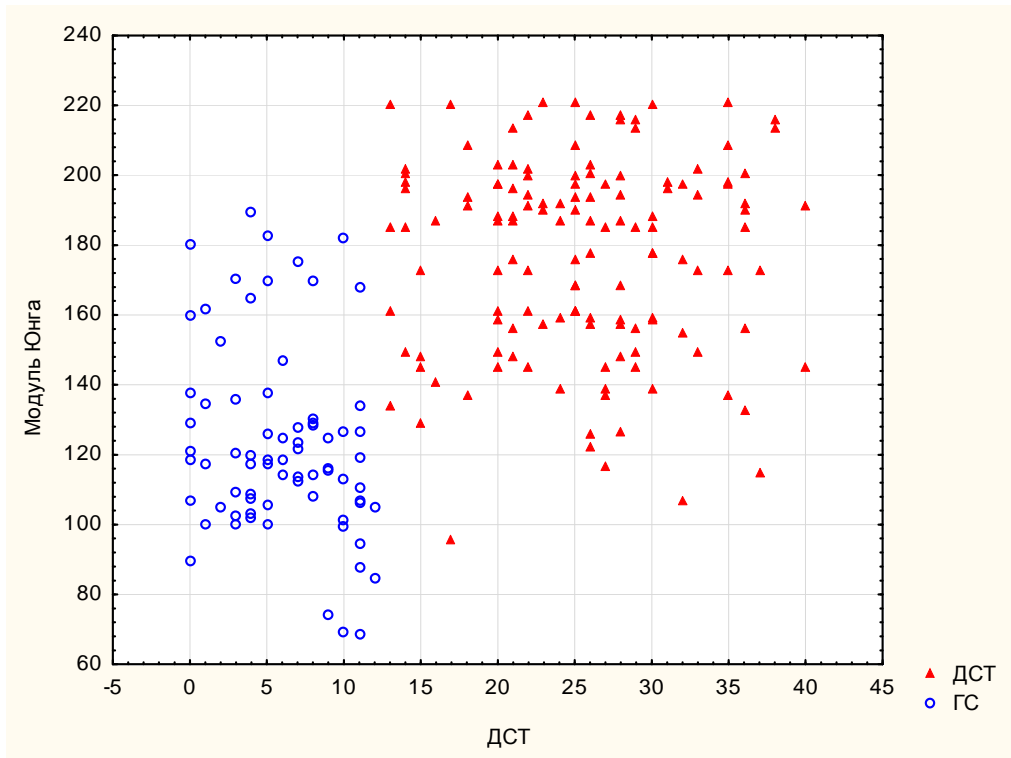


Рисунок 15 – Диаграмма рассеяния данных шкалы DST и значений модуля Юнга

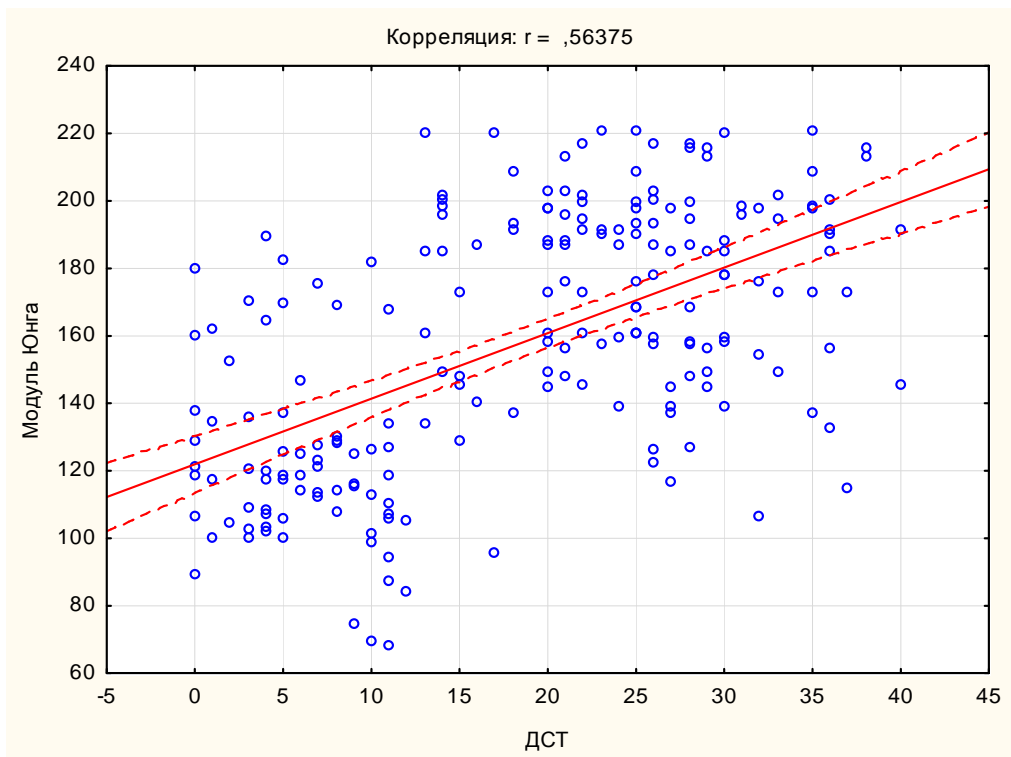


Рисунок 16 – График корреляции между DST и модулем Юнга

Проведенные исследования указывают на прямую статистически значимую связь между степенью выраженности ДСТ и упруго-вязкостными свойствами клеточных мембран эритроцитов, которые являются одним из факторов, влияющих на реологические свойства крови. Таким образом, по данным нашего исследования, более выраженная степень ДСТ характеризуется более высоким значением модуля Юнга клеточных мембран эритроцитов, что в свою очередь проявляется снижением, по сравнению с общей популяцией, способности красных клеток крови деформироваться, чтобы иметь возможность продвигаться в капиллярном русле.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Венозная система является предметом изучения современных исследователей, которые единогласно утверждают, что она играет значительную роль как в формировании патологии нижних конечностей, так и в развитии заболеваний внутренних органов и нервной системы [Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др., 2020; Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., 2022; Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al., 2009]. Данное утверждение является обоснованным, если учитывать, что вены составляют 85 % объема сосудистого русла, следовательно, даже незначительное нарушение венозной гемодинамики имеет яркое проявление в клинической картине любой патологии [Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др., 2020; Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., 2022].

Известно, что конституциональный и наследственный факторы являются основополагающими при формировании церебральных венозных дисгемий [Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И., 2018].

По данным литературы, венозная патология часто развивается на фоне ДСТ. Диспластикозависимая патология вен может проявляться ранней варикозной трансформацией вен нижних конечностей, варикоцеле, геморроем, варикозным расширением вен пищевода, церебральной венозной недостаточностью, формированием артериовенозных мальформаций, патологической извитостью, удлинением и другими аномалиями венозных сосудов, а также клиническими проявлениями венозной недостаточности [Смяловский В.Э., Друк И.В., Смяловский Д.В., 2014; Царев О.А., Анисимов А.Ю., Прокин Ф.Г. и др., 2019; Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Глоба И.В. и др., 2019; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019; Севергина Л.О., Студенникова В.В., Рапопорт Л.М. и др., 2020].

Современные научные исследования в большей степени посвящены патологии вен нижних конечностей, развивающейся на фоне ДСТ, в то время как информация об особенностях строения интракраниальных вен и синусов твердой мозговой оболочки, а также симптомах церебральной венозной недостаточности у подростков с ДСТ практически не встречается.

С целью изучения клинических проявлений церебральной венозной недостаточности у подростков с расстройством вегетативной нервной системы на фоне ДСТ проведено обследование 156 подростков, проходящих лечение в психоневрологическом отделении № 2 ГУЗ «Детская городская клиническая больница г. Ульяновска» с диагнозом «Расстройство вегетативной нервной системы».

Наличие ДСТ у подростков устанавливалось с помощью шкалы Л.Н. Аббакумовой (2006) на основании наличия МАР и их клинических проявлений, выявляемых при осмотре и сборе анамнеза. По данным, полученным в ходе исследования, встречаются чаще остальных и, следовательно, представляют наибольшую диагностическую ценность следующие МАР и их клинические проявления: долихоцефалия (79,3 %) и ретрогнатия нижней челюсти (52,4 %), миопия более 3 диоптрий (68,3 %), частые носовые кровотечения (64,6 %) и асимметрия носовой перегородки (41,5 %), приросшие мочки ушей (54,9 %) и оттопыренные уши (40,2 %), различные аномалии прорезывания зубов (89,1 %), пигментные пятна (95,1 %), выраженный венозный рисунок кожи (78,1 %), телеангиоэктазии (87,8 %), бледная кожа (87,8 %), гиперпигментации кожи над остистыми отростками позвонков (79,3 %), склонность к быстрому формированию «натоптышей» на тыльной поверхности стоп (69,5 %), диффузная мышечная гипотония (100 %), диастаз прямых мышц живота (52,4 %), астеническое телосложение (92,7 %), сколиоз позвоночника (92,7 %), кифоз позвоночника (87,8 %), воронкообразная деформация грудной клетки (50,0 %), синдром гипермобильности суставов (90,0 %), артралгии (95,1 %), долихостеномелия (90,2 %), арахнодактилия (95,0 %), клинодактилия мизинцев (92,7 %), плоскостопие (97,6 %), медиальное смещение медиальной

лодыжки, приводящее к плоскостопию (92,7 %), что согласуется с литературными данными [Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С., 2009; Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др., 2019].

В исследуемых группах проведен анализ клинических жалоб и показателей объективного осмотра с целью выявления симптомов церебральной венозной недостаточности, одним из характерных симптомов которой является «венозная» головная боль. В группе подростков с ДСТ жалобы на головную боль встречались статистически значимо чаще, чем в двух других, причем для большинства пациентов ОГ характерна симметричная диффузная головная боль ($p < 0,05$). Для пациентов с ДСТ, предъявляющих жалобы на локализованную головную боль, наиболее характерна боль в теменно-затылочной области.

У большинства подростков с ДСТ цефалгии начинали беспокоить на фоне работы с наклоненной вниз головой, во время ночного сна или утром, а также при кашле и напряжении ($p < 0,05$). Интенсивность головных болей снижалась ближе к вечеру, особенно после умеренной динамической физической нагрузки ($p < 0,05$).

Характеристики головной боли пациентов ОГ соответствуют описанию «венозной» головной боли, которое представлено в ряде научных публикаций [Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Дибиров М.Д. и др., 2017; Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И., 2018; Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др., 2020; Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., 2022]. В группе подростков с ДСТ головная боль «венозного» характера встречалась чаще, чем в группах пациентов без признаков ДСТ.

Другой жалобой, которую часто предъявляют пациенты с ХЦВН, является головокружение. По литературным данным, в большинстве случаев головокружение при ХЦВН носит несистемный характер, хотя в ряде случаев является системным [Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И., 2018]. У подростков с ДСТ жалобы на головокружение как системного, так и несистемного характера отмечались чаще, чем у пациентов других групп, но несистемное головокружение встречалось значительно чаще ($p < 0,05$).

Головокружение у пациентов ОГ усиливалось при перемене положения тела, поворотах головы и наклоне.

Кроме того, при опросе пациентов установлено, что в группе подростков с ДСТ статистически значимо чаще, чем в других группах, встречаются следующие жалобы и симптомы: отечность или пастозность лица и век утром, симптомы «тугого» воротника и «высокой» подушки, ощущение «засыпанности глаз песком» по утрам ($p < 0,05$). Данные клинические проявления являются весьма характерными для ХЦВН, о чем свидетельствует ряд литературных источников [Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Дибиров М.Д. и др., 2017; Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И., 2018; Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др., 2020; Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., 2022].

При клиническом осмотре выявлен ряд симптомов церебральной венозной недостаточности, характерных для подростков с ДСТ. У пациентов ОГ чаще ($p < 0,05$), чем в двух других группах, встречались отечность лица и век, в большей степени выраженная в утренние часы; инъекцирование склер, которое также было более выраженным утром; цианотичность губ/носогубного треугольника; венозная сеточка на груди и шее.

При изучении неврологического статуса отмечено, что в группе пациентов с ДСТ чаще, чем в других группах, встречается болезненность точек выхода тройничного нерва на лицо и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва ($p < 0,05$). Снижение корнеальных рефлексов, диссоциация коленных и ахилловых рефлексов встречались довольно редко и статистически подтвержденных различий между исследуемыми группами по данным показателям выявлено не было.

Таким образом, установлено, что у подростков с ДСТ ряд симптомов церебральной венозной недостаточности встречается достоверно чаще, чем у подростков без проявлений или с минимальными проявлениями ДСТ.

Наряду с клиническими проявлениями церебральной венозной недостаточности для пациентов с ДСТ характерны проявления вегетативного расстройства. По данным литературы, ДСТ имеет конституциональную природу

и обычно проявляется с детского возраста, причем наиболее часто встречающейся патологией у данной группы пациентов является СВД, характеризующийся лабильностью вегетативных параметров. Известно, что синдром вегетативной дистонии формируется при нарушении функции глубинных систем мозга (ствола, гипоталамуса и ринэнцефалона), представляющих собой важные структурные звенья лимбико-ретикулярного комплекса [Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019].

Вегетативный статус изучен с использованием субъективной и объективной вегетативных анкет [Вейн А.М. и др., 2003]. Исследование вегетативного статуса пациентов с ДСТ выявило многочисленные симптомы вегетативной дисфункции у подавляющего большинства подростков ОГ.

Пациенты с ДСТ статистически значимо чаще, чем подростки ГС и ГК ($p < 0,05$), предъявляли жалобы на гиперемию или побледнение лица, онемение или зябкость кистей и стоп, побледнение, гиперемию или цианотичность кистей и стоп, гипергидроз, ощущение сердцебиения.

При объективном осмотре пациентов с ДСТ также были выявлены многочисленные проявления расстройства вегетативной нервной системы, которые встречались значительно чаще, чем у подростков других групп ($p < 0,05$). К ним относятся: стойкий возвышающийся дермографизм; гипергидроз; постоянный субфебрилитет либо гипертермия, возникающая без явных причин при отсутствии инфекции; лабильность АД и сердечного ритма; повышенная нервно-мышечная возбудимость; склонность к мышечным спазмам.

По данным анамнеза, пациенты с ДСТ также значительно чаще подростков без проявлений ДСТ имели статистически значимую склонность к расстройствам вегетативной нервной системы ($p < 0,05$). В анамнезе пациентов с ДСТ имели место такие состояния, как ухудшение самочувствия при изменении погоды; плохая переносимость холода, жары, душных помещений; наличие гипервентиляционного синдрома; функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта; синкопальные состояния, вегетативные кризы, головные боли.

Результаты исследования в полной мере соответствуют данным литературы, в которой затрагивается тема вегетативной дисфункции при ДСТ. Гены, кодирующие биохимию процессов обмена веществ и формирование структурных особенностей СТ, приводящих к нарушению функции гипоталамуса, желез внутренней секреции и вегетативной нервной системы, играют определяющую роль в формировании вегетативных нарушений у подростков с соединительнотканной дисплазией [Бабцева А.Ф., Шанова О.В., Бойченко Т.Е. и др., 2010; Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019].

Наряду с вегетативными расстройствами, обязательным компонентом диспластического фенотипа являются психологические нарушения [Бабцева А.Ф., Шанова О.В., Бойченко Т.Е. и др., 2010; Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019].

Изучение нейропсихологический статуса подростков проводилось при помощи шкал и опросников. Для исследования различных форм астении применялась субъективная шкала MFI-20; с целью скринингового выявления депрессивного расстройства – шкала CES-D; для изучения реактивной и личностной тревожности – психологическая экспресс-методика STAI; с целью исследования уровня экстра-/интроверсии и нейротизма – EPI.

В группе подростков с ДСТ наблюдался более высокий уровень общей астении и пониженная мотивация по сравнению с ГК ($p < 0,05$). Также у пациентов с ДСТ отмечались понижение активности, более выраженная физическая и психическая астения по сравнению с двумя другими группами подростков ($p < 0,05$). Сумма баллов по шкале MFI-20 свидетельствовала о более выраженном астеническом синдроме у подростков с ДСТ ($p < 0,05$).

На основании результатов исследования можно констатировать, что пациенты, страдающие ДСТ, в большей степени подвержены ситуативной тревожности, чем подростки других групп, личностная тревожность также была более выраженной у подростков с ДСТ ($p < 0,05$).

У пациентов с ДСТ уровень депрессии был выше по сравнению с пациентами двух других групп ($p < 0,05$).

У подростков ОГ отмечались склонность к интроверсии и более выраженная степень нейротизма по сравнению с двумя другими группами пациентов без признаков ДСТ ($p < 0,05$).

В целом психологическое состояние подростков с признаками ДСТ недостаточно благополучно, поскольку у них наблюдаются различные проявления астено-невротического синдрома.

Таким образом, результаты нейропсихологического исследования соответствуют литературным данным [Заболотских Т.В., Григоренко Г.В., Медведева С.В. и др., 2019] и свидетельствуют о том, что эмоциональное благополучие подростков с признаками ДСТ находится на более низком уровне, чем у их ровесников без ДСТ.

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую статистически значимую корреляцию между степенью ДСТ, данными вегетативных анкет и шкалой личностной тревожности ($p < 0,05$). Кроме того, отмечена статистически значимая умеренная обратная корреляция между степенью ДСТ и склонностью к интроверсии ($p < 0,05$). Также выявлена слабая прямая статистически значимая корреляция между пониженной активностью, физической и психической астенией, уровнем ситуативной тревожности, выраженностью депрессии и нейротизма ($p < 0,05$).

Пошаговый дискриминантный анализ психовегетативных характеристик показал, что пациентов с ДСТ наиболее сильно отличают от пациентов без проявлений ДСТ следующие показатели: психическая астения, общая астения, вегетативная дисфункция (по данным субъективной вегетативной анкеты), ситуативная тревожность, личностная тревожность и склонность к интроверсии ($p < 0,05$).

Таким образом, корреляционный и дискриминантный анализ показал, что среди множества психовегетативных нарушений, которые свойственны

подросткам с ДСТ, вегетативная дисфункция, личностная тревожность и интроверсия являются наиболее свойственными пациентам ОГ.

Подросткам с ДСТ рекомендована работа со школьным психологом с целью нормализации психоэмоционального состояния и улучшения школьной адаптации, а также, при наличии показаний, консультация психотерапевта и психиатра для коррекции имеющихся жалоб, ухудшающих успеваемость и качество жизни подростка.

Поскольку опрос и клинический осмотр пациентов выявил симптомы церебральной венозной недостаточности у подростков с ДСТ, проведена МР-венография с целью исключения структурных изменений интракраниальных вен, способствующих формированию церебральной венозной недостаточности и развитию данной симптоматики.

При сравнении показателей МРВ трех групп пациентов получены данные о том, что анатомические варианты строения венозных синусов твердой мозговой оболочки, такие как асимметрия и гипоплазия, статистически значимо чаще визуализировались в группе пациентов с ДСТ, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$).

При этом у подростков с ДСТ чаще ($p < 0,05$) визуализировалась гипоплазия синусов твердой мозговой оболочки по сравнению с асимметрией венозных синусов.

Гипоплазия синусов твердой мозговой оболочки во всех группах чаще встречалась слева, но статистическая значимость данного наблюдения была подтверждена только в группе подростков с ДСТ ($p < 0,05$).

В научной литературе встречаются сведения об анатомических особенностях синусов твердой мозговой оболочки у пациентов с конституциональной венозной недостаточностью. У данной категории пациентов на МРВ чаще визуализируются анатомические варианты строения синусов твердой мозговой оболочки по сравнению с пациентами без клинических проявлений КВН, причем статистически значимо чаще встречается гипоплазия левых венозных синусов [Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Берулава Д.В. и др.,

2012; Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др., 2020; Моисеев М.Ю., Белова Л.А., Машин В.В., 2022].

Среди этиопатогенетических факторов развития венозных энцефалопатий важную роль играет и механический фактор застоя венозной крови в головном мозге вследствие различных причин, воздействующих на интракраниальные и экстракраниальные пути оттока венозной крови [Шулешова Н.В., Голиков К.В., Чев Л.П., 2015; Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И., 2018; Федин А.И., 2020]. Вероятно, наличие анатомического варианта строения синусов твердой мозговой оболочки может способствовать формированию нарушения венозного оттока из головного мозга.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают литературные данные и свидетельствуют о том, что подростки с ДСТ находятся в группе риска по формированию церебральной венозной недостаточности в молодом возрасте с последующим развитием цереброваскулярной патологии и требуют особого внимания и профилактического подхода в терапии со стороны невролога и педиатра.

Изучены упруго-вязкостные свойства цитоплазматических мембран эритроцитов подростков трех групп путем сканирования сухих препаратов эритроцитов с помощью АСМ.

В результате сканирования образцов получены изображения топографии поверхности мембран нормальных эритроцитов, представляющих собой гладкие двояковогнутые диски. Морфометрические показатели эритроцитов не зависели от ДСТ и были сопоставимы во всех трех исследуемых группах.

Статистический анализ модуля упругости Юнга цитоплазматических мембран эритроцитов выявил более высокие значения данного параметра в группе подростков с ДСТ по сравнению с двумя другими ($p < 0,05$). Проведено исследование модуля Юнга периферической части и в области центрального углубления эритроцитов трех групп пациентов. Модуль Юнга как периферической части, так и в области центрального углубления эритроцитов

подростков с ДСТ статистически значимо выше, чем у пациентов без проявлений ДСТ ($p < 0,05$).

Микроскопическое исследование красных клеток крови показало, что у подростков с ДСТ среднее значение модуля Юнга статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения и группы контроля, не имеющих клинически значимых проявлений ДСТ, что свидетельствует о влиянии ДСТ на структурно-функциональное состояние мембраны эритроцита, а именно на ее упруго-вязкостные свойства. Эластичность цитоплазматических мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией более низкая по сравнению с пациентами других групп, что отражается на способности эритроцитов претерпевать упругую деформацию для прохождения через капиллярное русло, и таким образом негативно сказывается на реологических свойствах крови. Полученные результаты соотносятся с данными исследований, показывающих нарушения поверхностного микрорельефа мембран эритроцитов периферической крови у пациентов с соединительнотканной дисплазией [Пономарёва Д.А., 2008].

По данным нашего исследования, у подростков с ДСТ чаще, чем у пациентов без данной патологии, встречаются анатомические варианты строения синусов твердой мозговой оболочки, такие как асимметрия и гипоплазия, а также особенности структурно-функционального состояния эритроцитов, что негативно отражается на церебральной гемодинамике, преимущественно на уровне микроциркуляторного русла. Нарушения гемодинамики, в свою очередь, могут усугубить дисфункцию лимбическо-ретикулярного комплекса, что способствует формированию и прогрессированию синдрома вегетативной дисфункции, который представляет собой один из наиболее значимых факторов развития первичных форм церебральной венозной дисциркуляции [Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И., 2018].

Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать предположение, что имеющиеся при ДСТ особенности строения синусов твердой мозговой оболочки и пониженная эластичность цитоплазматических мембран эритроцитов, сформированные в процессе эмбриогенеза, т.е. носящие

врожденный, конституциональный характер, являются факторами, способствующими возникновению церебральной венозной недостаточности, и, кроме того, участвуют в формировании и прогрессировании синдрома вегетативной дисфункции в процессе роста и развития организма, что ухудшает функциональные и адаптационные возможности интракраниальных вен. Данные обстоятельства позволяют говорить о том, что соединительнотканная дисплазия является фактором, способствующим возникновению и последующему прогрессированию церебральной венозной недостаточности с последующей манифестацией ее клинических проявлений в более молодом возрасте, чем в общей популяции.

Таким образом, можно ожидать нарастания венозных расстройств у пациентов, страдающих соединительнотканной дисплазией с возрастом, что свидетельствует о необходимости своевременной диагностики симптомов церебральной венозной недостаточности у подростков с соединительнотканной дисплазией с последующим наблюдением и проведением профилактических мероприятий с целью предупреждения манифестации цереброваскулярной патологии в молодом возрасте.

ВЫВОДЫ

1. У подростков с ДСТ выявлены клинические проявления ЦВН: «венозная» головная боль (73,2 %), отечность лица после ночного сна (35,1 %), венозная сеточка на передней поверхности грудной клетки и шеи (31,7 %), симптом «тугого воротника» (29,3 %), ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы (27,1 %), гиперемия склер (17,1 %), цианотичность носогубного треугольника (17,1 %), симптом «высокой подушки» (14,6 %), гипестезия 1 или 2 ветви тройничного нерва (12,2 %), снижение корнеальных рефлексов (2,4 %), диссоциация коленных и ахилловых рефлексов (2,4 %). У подростков с соединительнотканной дисплазией клинические проявления расстройства вегетативной нервной системы были более выраженными, что подтверждалось данными субъективной и объективной вегетативных анкет. Для пациентов с соединительнотканной дисплазией характерны общая и психическая астения, низкая мотивация к учебной деятельности, высокая ситуативная и личностная тревожность, депрессивные черты характера и склонность к интроверсии.

2. По данным корреляционного и дискриминантного анализов, расстройства вегетативной нервной системы, личностная тревожность и склонность к интроверсии являются более характерными для подростков с ДСТ, чем для их здоровых сверстников.

3. Большинство подростков с соединительнотканной дисплазией характеризовалось наличием вариантов развития поперечных и сигмовидных синусов твердой оболочки (99 %). Гипоплазия синусов встречалась статистически значимо чаще (57 %), чем асимметрия данных структур (32 %).

4. У пациентов с соединительнотканной дисплазией наблюдалось более высокое значение модуля продольной упругости Юнга цитоплазматической мембраны эритроцитов, свидетельствующее о нарушении ее структурно-функционального состояния, которое проявляется ухудшением способности эритроцитов упруго деформироваться при продвижении через капиллярное русло.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты и выводы, полученные в ходе исследования, позволяют предложить следующие практические рекомендации:

1. Рекомендовано обращать пристальное внимание на подростков, страдающих ДСТ, с целью профилактики и своевременной коррекции проявлений психовегетативного расстройства, которые являются неблагоприятным фоном для ранней манифестации симптомов церебральной венозной недостаточности.

2. При наличии симптомов церебральной венозной недостаточности у подростков с ДСТ рекомендовано проведение МР-ангиографии с целью исключения аномалий и патологий строения интракраниальных вен, которые являются факторами, способствующими развитию цереброваскулярной патологии в молодом возрасте.

3. Следует применять метод атомно-силовой микроскопии для исследования эритроцитов подростков с ДСТ в клинической практике с целью определения особенностей микроциркуляции и более полного понимания природы развития нарушений мозгового кровообращения у данной категории пациентов, что в дальнейшем позволит разработать новые методы своевременной профилактики и лечения цереброваскулярной патологии у лиц молодого возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВСД – вегетососудистая дистония

ГК – группа контроля

ГС – группа сравнения

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ИАА – интракраниальная артериальная аневризма

МАР – малые аномалии развития

МРВ – магнитно-резонансная венография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

ОГ – основная группа

РВНС – расстройство вегетативной нервной системы

СВД – синдром вегетативной дисфункции

СГМС – синдром гипермобильности суставов

СМ – синдром Марфана

СТ – соединительная ткань

СЭД – синдром Элерса–Данлоса

ФМД – фибромышечная дисплазия

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аббакумова, Л. Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. алгоритмы диагностики. тактика ведения. российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова, В. Г. Арсентьев, С. Ф. Гнусаев [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 5–39.

2. Акатова, Е. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) / Е. В. Акатова, В. В. Аникин, В. Г. Арсентьев [и др.] // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7(33). – С. 9–42.

3. Аникин, В. В. Особенности периферической крови при дисплазии соединительной ткани / В. В. Аникин, Н. С. Беганская, Е. В. Андреева, О. А. Изварина, Т. О. Николаева, Н. И. Громнацкий // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 4. – С. 14–20.

4. Антонова, Н. С. Диагностика и лечение детей с аномалиями развития и приобретёнными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани : дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Антонова. – СПб., 2013. – 206 с.

5. Апенченко, Ю. С. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Ю. С. Апенченко, С. Ф. Гнусаев, О. К. Устинова [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 42–45.

6. Арсентьев, В. Г. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство "СпецЛит"», 2019. – 239 с.

7. Афанасьев, Ю. И. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котофский и др. ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.

8. Бабцева, А. Ф. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков / А. Ф. Бабцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко, К. А. Арутюнян, Е. Б. Романцова. – Благовещенск, 2010. – 101 с.

9. Баркова, Т. В. Внезапная смерть у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Т. В. Баркова, А. В. Акимова, Д. Ф. Хусаинова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование», посвященные 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова (Екатеринбург, 10–12 апреля 2019 г.). Том 1. – Екатеринбург : Уральский государственный медицинский университет, 2019. – С. 280–284.

10. Белова, Л. А. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов / Л. А. Белова, В. В. Машин, А. И. Ситникова, Д. В. Белов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 8–20.

11. Бердигулова, Э. Ф. Особенности ультразвуковой анатомии сосудов у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Э. Ф. Бердигулова, А. Р. Янбарисова, Д. Д. Громенко // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – № 1. – С. 26–29.

12. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн [и др.] / под ред. А. М. Вейна. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.

13. Генова, О. А. Генетические предикторы нарушений костного метаболизма и формирования патологии опорно-двигательного аппарата у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О. А. Генова // Актуальные вопросы здоровья детей и подростков : материалы научно-практической конференции (Хабаровск, 08 октября 2020 г.). – Хабаровск :

Дальневосточный государственный медицинский университет, 2020. – С. 109–116.

14. Гладкова, Ю. К. Особенности иммунных реакций у детей с дисплазией соединительной ткани / Ю. К. Гладкова // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 5. – С. 281.

15. Давлетшина, А. Р. Психологические и когнитивные особенности подростков с соматоформной вегетативной дисфункцией / А. Р. Давлетшина // VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы», посвященный 120-летию студенческого научного общества имени Ирины Андреевны Студенцовой : сборник статей по итогам конференции (Казань, 14–16 апреля 2021 г.). – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2021. – С. 731–732.

16. Данилова, Е. И. Частота встречаемости патологии опорно-двигательного аппарата у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих на урбанизированных и сельских территориях Оренбургской области / Е. И. Данилова, В. В. Суменко, В. М. Боев, О. Е. Челпаченко // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9, № 3(35). – С. 14–16.

17. Делягин, В. М. Геморрагический синдром при дисплазии соединительной ткани / В. М. Делягин, Н. С. Аксенова, Т. Н. Петрениц, С. А. Румянцев // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 26–31.

18. Делягин, В. М. Маточные кровотечения у подростков с дисплазией соединительной ткани / В. М. Делягин, Н. С. Аксенова, С. А. Румянцев // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 41. – С. 8–11.

19. Демидов, Р. О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р. О. Демидов, С. А. Лапшина, С. П. Якупова, Р. Г. Мухина // Практическая медицина. – 2015. – № 4 (89). – С. 37–40.

20. Демин, В. Ф. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста / В. Ф. Демин, С. О. Ключников, М. А. Ключникова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4 (1). – С. 50–56.

21. Дорохов, Н. А. Изменение показателей гемостаза и гомоцистеина на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Н. А. Дорохов, А. В. Трофимова, Е. В. Скударнов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 343.

22. Дорохов, Н. А. Изменение показателей системы гемостаза и уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Н. А. Дорохов, Л. С. Голых, Е. В. Скударнов [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 2. – С. 84-90.

23. Друк, И. В. Диссекция внутренней сонной артерии у пациентки с дисплазией соединительной ткани и носительством потенциально значимых вариантов нескольких полиморфных генов-кандидатов / И. В. Друк, О. В. Дрокина, Д. В. Смяловский [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 12-2. – С. 5-12.

24. Друк, И. В. Особенности психологического статуса лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк, Е. Н. Логинова, М. В. Вершинина [и др.] // Омский психиатрический журнал. – 2019. – № 3(21). – С. 5-9.

25. Евтушенко, С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Руководство для врачей / С. К. Евтушенко, Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко. – Донецк : Заславский, 2009. – 361 с.

26. Елизарова, С. Ю. Реактивность вегетативной нервной системы у детей с дисплазией соединительной ткани / С. Ю. Елизарова, О. В. Сидорович, Е. Е. Просова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 206.

27. Есипова, А. В. Эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови и его клиническое значение при различных заболеваниях у детей (обзор литературы) / А. В. Есипова, Л. Н. Коричкина, М. Н. Калинин // Тверской медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 53–62.

28. Жданова, Л. А. Клинические проявления синдрома вегетативной дисфункции у детей 7–10 лет в процесс обучения в начальной школе /

Л. А. Жданова, А. В. Шишова, Л. Ю. Дерябкина // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 11–18.

29. Заболотских, Т. В. Диагностика и лечение вегетативных нарушений у детей и подростков : учебное пособие / Т. В. Заболотских, Г. В. Григоренко, С. В. Медведева [и др.]. – Благовещенск, 2019. – 106 с.

30. Земцовский, Э. В. Наследственные нарушения соединительной ткани / Э. В. Земцовский, А. И. Мартынов, В. И. Мазуров [и др.] // Национальные клинические рекомендации. – 2-е издание. – Москва : Сицилия-Полиграф, 2009.

31. Иванова, И. И. Структурно-функциональные особенности эритроидного ростка у пациентов с дисплазией соединительной ткани / И. И. Иванова, И. И. Макарова, Ш. М. Ибрагимова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 136-143.

32. Кадурина, Т. И. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения / Т. И. Кадурина, С. Ф. Гнусаев, В. Г. Арсентьев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – Вып. 2. – С. 239–263.

33. Калаева, Г. Ю. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков / Г. Ю. Калаева, А. Х. Зайцева, О. И. Хохлова [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 135–139.

34. Карчевский, А. А. Морфологическая характеристика хронического гастрита у детей с дисплазией соединительной ткани / А. А. Карчевский, Я. Р. Мацюк, Н. С. Парамонова [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 190-196.

35. Коршунов, А. С. Ицевой и стоматологический статус человека с дисплазией соединительной ткани / А. С. Коршунов, В. П. Конев, В. Д. Вагнер [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 11. – С. 95–99.

36. Коршунов, А. С. Макроструктура постоянных зубов при дисплазии соединительной ткани / А. С. Коршунов, В. П. Конев, К. Н. Курятников //

Стоматология Большого Урала : материалы Международного конгресса (04–06 декабря 2019 г.). – Екатеринбург, 2020. – С. 81–84.

37. Костик, И. А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / И. А. Костик. – СПб., 2009. – 22 с.

38. Мамбетова, А. М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей : диссертация ... д-ра мед. наук / А. М. Мамбетова. – СПб., 2012. – 272 с.

39. Мартынов, А. И. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева, Е. В. Акатова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1–2. – С. 137–209.

40. Миндубаева, Ф. А. Патогенетическое значение вегетативной дисфункции в развитии артериальной гипертензии на фоне психологического стресса в выпускных классах / Ф. А. Миндубаева, М. П. Салехова, А. М. Евневич, Д. С. Салехова // International Journal of Medicine and Psychology. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 147–150.

41. Моисеев, М. Ю. МРТ в диагностике конституциональной венозной недостаточности у пациентов с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией / М. Ю. Моисеев, Л. А. Белова, В. В. Машин // Кардиоторакальная радиология : материалы IX Международного конгресса и школа для врачей (Санкт-Петербург, 25–26 марта 2022 г.). – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 36–38.

42. Нестеренко, З. В. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани / З. В. Нестеренко, А. А. Грицай. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство "СпецЛит"», 2021. – 127 с.

43. Нестеренко, З. В. От фенотипа дисплазии соединительной ткани к фенотипу бронхиальной астмы у детей / З. В. Нестеренко // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 6(40). – С. 59-63.

44. Нестеренко, З. В. Семиотика поражений желудочно-кишечного тракта при дисплазии соединительной ткани у детей / З. В. Нестеренко // Вопросы диетологии. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 27-37.

45. Остроухова, И. П. Вегетативная дисфункция – серьезная проблема в школьном возрасте / И. П. Остроухова, Е. В. Куликова, Н. А. Чегодаева, Г. Б. Кузнецов // Московская медицина. – 2020. – № 6(40). – С. 88–89.

46. Перетолчина, Т. Ф. Профиль суточного артериального давления и некоторые патогенетические механизмы артериальной гипертензии в сочетании с дисплазией соединительной ткани у пациентов молодого возраста / Т. Ф. Перетолчина, И. Г. Черников, Е. П. Кокотова, Е. Г. Смирнова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 7(175). – С. 95–103.

47. Петрухин, А. С. Этиология инсульта у детей / А. С. Петрухин, М. Ю. Бобылова, С. В. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 64–74.

48. Пиголкин, Ю. И. Патология экстра- и интрацеребральных сосудов у лиц молодого возраста в аспекте внезапной смерти / Ю. И. Пиголкин, М. А. Шилова, И. В. Глоба [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1. – С. 64–68.

49. Плескова, С. Н. Атомно-силовая микроскопия в биологических и медицинских исследованиях : учебное пособие / С. Н. Плескова. – Долгопрудный, Московская обл. : Интеллект, 2011. – 183 с.

50. Подтынных, Е. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития кератоконуса и патологических изменений зрительного нерва и сетчатки / Е. В. Подтынных, Е. Н. Комаровских, В. Г. Трегубов // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 43–53.

51. Пономарева, Д. А. Морфологическая характеристика эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Д. А. Пономарева, Т. А. Нагаева, И. И. Балашева, Н. М. Шевцова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 63–65.

52. Пономарёва, Д. А. Состояние периферического звена эритрона при дисплазии соединительной ткани у детей / Д. А. Пономарёва // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С. 56–59.

53. Румянцева, Г. Н. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хирургической патологии в детском возрасте (обзор литературы) / Г. Н. Румянцева, А. Ф. Виноградов, Л. В. Рассказов [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 27–32.

54. Садикова, Р. Р. Аспекты синдрома дисплазии соединительной ткани сердца / Р. Р. Садикова // Medicus. – 2019. – № 3(27). – С. 31–33.

55. Саидов, Б. И. Взаимосвязь респираторных инфекций с дисплазией соединительной ткани / Б. И. Саидов, К. О. Князькина // Современные медицинские исследования : сборник статей XXXIII Международной научной медицинской конференции (Кемерово, 24 июня 2019 г.). – Кемерово : Издательский дом «Плутон», 2019. – С. 4–10.

56. Севергина, Л. О. Клинические стигмы синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани как предикторы развития варикоцеле / Л. О. Севергина, В. В. Студенникова, Л. М. Рапопорт [и др.] // Урология. – 2020. – № 2. – С. 71–75.

57. Сесорова, И. С. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития зубочелюстных аномалий [Электронный ресурс] / И. С. Сесорова, Е. В. Шниткова, Т. В. Лазоренко, М. А. Здорикова, А. А. Подосенкова // Современные проблемы науки и образования. – М., 2016. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25789>.

58. Сидорович, О. В. Дисплазия соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой / О. В. Сидорович, Ю. М. Спиваковский, И. А. Глушаков

[и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 309.

59. Ситникова, А. И. Варианты строения венозных синусов у пациентов с церебральными венозными тромбозами / А. И. Ситникова, Л. А. Белова, В. В. Машин [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 4. – С. 19–29.

60. Сметанин, М. Ю. Малые аномалии сердца как проявление дисплазии соединительной ткани: современные методы диагностики / М. Ю. Сметанин, С. Ю. Нургалиева, Н. Ю. Кононова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 28–31.

61. Смяловский, В. Э. Особенности течения интракраниальных артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций у пациентов с дисплазией соединительной ткани / В. Э. Смяловский, И. В. Друк, Д. В. Смяловский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 304–305.

62. Статовская, Е. Е. Обоснование схемы лечения патологических состояний зубочелюстной системы у больных с дисплазией соединительной ткани / Е. Е. Статовская // Институт стоматологии. – 2009. – № 3. – С. 44–45.

63. Стулин, И. Д. Хроническая экстра-интракраниальная венозная недостаточность / И. Д. Стулин, Ф. А. Селезнев, М. Д. Дибиров [и др.] // Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта : материалы конгресса (Москва, 25–27 октября 2017 г.). – Москва, 2017. – С. 357–363.

64. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани как проблема XXI века / С. Н. Стяжкина, А. М. Емельянова, Ю. А. Черепанова [и др.] // Актуальные проблемы современного образования: опыт и инновации : материалы Всероссийской научно-практической конференции с дистанционным и международным участием (Ульяновск, 21–22 декабря 2022 г.). Часть 2. – Ульяновск : ИП Кеньшенская Виктория Валерьевна (Издательство «Зебра»), 2022.

65. Такушинова, Ф. М. Клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани : дис. ... канд. мед. наук / Ф. М. Такушинова. – Ставрополь, 2013. – 119 с.

66. Тимофеев, Е. В. Распространенность признаков вегетативной дисфункции у лиц молодого возраста и их связь с наследственными нарушениями соединительной ткани / Е. В. Тимофеев, С. В. Реева, Э. В. Земцовский // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 21–29.

67. Тимофеева, Л. В. Особенности вегетативной регуляции при первичной артериальной гипертензии у подростков / Л. В. Тимофеева // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 79-1. – С. 49–52.

68. Ткачева, А. А. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития ишемического инсульта / А. А. Ткачева // Молодёжь XXI века: шаг в будущее : материалы XXIII Региональной научно-практической конференции : в 4 т. (Благовещенск, 24 мая 2022 г.). Том 3. – Благовещенск : Дальневосточный государственный аграрный университет, 2022. – С. 104–106.

69. Тодуа, Ф. И. Особенности церебральной венозной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения / Ф. И. Тодуа, Д. Г. Гачечиладзе, Д. В. Берулава [и др.] // Медицинская визуализация. – 2012. – № 4. – С. 104–112.

70. Тябут, Т. Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т. Д. Тябут, О. М. Каратыш // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19–23.

71. Федин, А. И. Венозная энцефалопатия / А. И. Федин // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 3(37). – С. 137-148.

72. Халисов, М. М. Применение атомно-силовой микроскопии для детектирования отклика нативных клеток на внешние воздействия : дис. ... канд. технических наук / М. М. Халисов. – СПб., 2017. – 200 с.

73. Холматов, Д. Н. Факторы риска и их роль в формировании соединительной дисплазии сердца / Д. Н. Холматов, О. В. Ефименко,

М. Ш. Ганиева, Х. М. Нуьмонов // Экономика и социум. – 2022. – № 3-2(94). – С. 928–933.

74. Царев, О. А. Значение дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе варикозной болезни и острого варикотромбофлебита / О. А. Царев, А. Ю. Анисимов, Ф. Г. Прокин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 302–307.

75. Чемоданов, В. В. Принципы диагностики и тактика сопровождения детей с соединительнотканными дисплазиями / В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 5–14.

76. Черкасов, Н. С. Современные проблемы патогенеза дисплазии соединительной ткани у детей / Н. С. Черкасов, Л. А. Луценко, М. Я. Ледяев [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 4(76). – С. 16–23.

77. Чуканова, Е. И. Хроническая церебральная венозная недостаточность. Этиология, клиника, лечение / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, Х. И. Мамаева // Поликлиника. – 2018. – № 1-1. – С. 23–27.

78. Чухловина, М. Л. Факторы риска сосудистой патологии головного мозга при наследственной дисплазии соединительной ткани / М. Л. Чухловина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 119–122.

79. Шулешова, Н. В. Острая и хроническая венозная патология головного мозга : учебно-методическое пособие / Н. В. Шулешова, К. В. Голиков, Л. П. Чев. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 64 с.

80. Щедеркина, И. О. Инсульт и цереброваскулярная патология у детей и подростков : Руководство для врачей / И. О. Щедеркина, И. Е. Колтунов, М. И. Лившиц [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2022. – 448 с.

81. Ягода, А. В. Гены тромбофилии при внешних признаках дисплазии соединительной ткани и малых аномалиях развития / А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 21–26.

82. Яковлев, В. М. Терминология, определения с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев // Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. – Омск : ОмГМА, 1990. – С. 3–5.

83. Adham, S. Pathophysiology of carotid-cavernous fistulas in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective cohort and comprehensive review / S. Adham, D. Trystram, J. Albuissou [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 100.

84. Alberts, B. Molecular biology of the cell. 6th edition / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis [et al.] // Garland Science. – 2015. – 1465 p.

85. Anderson, Charles M. Clinical Magnetic Resonance Angiography / M. Anderson Charles, R. Edelman Robert, A. Turski Patrik. – New York : Raven Press, 1993. – P. 1–41, 359–398.

86. Aranda-Michel, E. National trends in thoracic aortic aneurysms and dissections in patients with Marfan and Ehlers Danlos syndrome / E. Aranda-Michel, V. Bianco, S. Yousef [et al.] // J Card Surg. – 2022. – Vol. 37, N 10. – P. 3313–3321.

87. Arnold, M. Triple and quadruple spontaneous cervical artery dissection / M. Arnold, G. M. Marchis, C. Stapf, R. W. Baumgartner // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2009. – Vol. 80, N 2. – P. 171–174.

88. Beighton, P. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 / P. Beighton, A. De Paepe, D. Danks [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1988. – Vol. 29, N 3. – P. 581–594.

89. Buyck, J. F. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study / J. F. Buyck, C. Dufouil, B. Mazoyer, P. Maillard, P. Ducimetiere, A. Alperovitch [et al.] // Stroke. – 2009. – N 40. – P. 2327–2331.

90. Davis, F. M. Pediatric nonaortic arterial aneurysms / F. M. Davis, J. L. Eliason, S. K. Ganesh [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2016. – Vol. 63, N 2. – P. 466–476.

91. Diletta, L. Thoracoabdominal aortic aneurysm in connective tissue disorder patients / L. Diletta, R. Enrico, M. Germano // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 38, Suppl 1 – P. 146–156.
92. Erhart, P. Multiple Arterial Dissections and Connective Tissue Abnormalities / P. Erhart, D. Körfer, S. Dihlmann [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, N 12. – P. 3264.
93. Gerstl, L. Arteriell ischämischer Schlaganfall im Kindes- und Jugendalter: Zeitkritischer Notfall in der Pädiatrie / L. Gerstl, I. Borggräfe, F. Heinen, M. Olivieri // *Nervenarzt.* – 2022. – Vol. 93, N 12. – P. 1258–1270.
94. Gorcan, A. A new risk factor for predicting stroke in patients with atrial fibrillation: morning blood pressure surge / A. Gorcan, O. Argan, E. Avci [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2023. – Vol. 28, N 2. – P. 273–78.
95. Guglielmi, V. Triple and quadruple cervical artery dissections: a systematic review of individual patient data / V. Guglielmi, J. Visser, M. Arnold [et al.] // *J Neurol.* – 2019. – Vol. 266, N 6. – P. 1383–1388.
96. Henskens, L. H. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients / L. H. Henskens, R. J. Van Oostenbrugge, A. A. Kroon, P. A. Hofman, J. Lodder, P. W. De Leeuw // *J Hypertens.* – 2009. – N 27. – P. 846–853.
97. Hertz, H. Über die Berührung fester elastischer Körper / H. Hertz // *Journal für die reine und angewandte Mathematik.* – 1881. – N 92. – P. 156–171.
98. Jahnlova, D. Fibromuscular dysplasia of renal and carotid arteries / D. Jahnlova, J. Veselka // *Int. J. Angiol.* – 2015. – Vol. 24, N 3. – P. 241–243.
99. Kearney-Schwartz, A. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints / A. Kearney-Schwartz, P. Rossignol, S. Bracard, J. Felblinger, R. Fay, J. M. Boivin [et al.] // *Stroke.* – 2009. – N 40. – P. 1229–1236.
100. Kiando, S. R. Exome sequencing in seven families and gene-based association studies indicate genetic heterogeneity and suggest possible candidates for

fibromuscular dysplasia / S. R. Kiando, C. Barlassina, D. Cusi [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 33, N 9. – P. 1802–1810.

101. Kythreotou, A. A Retrospective Cohort Study of Cerebrovascular Fibromuscular Dysplasia / A. Kythreotou, R. A. Weerakkody, K. Koysombat [et al.] // *Ann Vasc Surg*. – 2023. – S. 0890–5096, N 23. – P. 00010-9.

102. Loeys, B. L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B. L. Loeys, H. C. Dietz, A. C. Braverman [et. al.] // *J. Med. Genet*. – 2010. – Vol. 47, N 7. – P. 476–485.

103. Margaritis, M. Vascular histopathology and connective tissue ultrastructure in spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological and clinical implications / M. Margaritis, F. Saini, A. A. Baranowska-Clarke [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2022. – Vol. 118, N 7. – P. 1835–1848.

104. Martinez, K. L. Subtle differences in autonomic symptoms in people diagnosed with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders / K. L. Martinez, C. Mauss, J. Andrews [et al.] // *Am J Med Genet A*. – 2021. – Vol. 185, N 7 – P. 2012–2025.

105. Mu, W. Factors affecting quality of life in children and adolescents with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome/hypermobility spectrum disorders / W. Mu, M. Muriello, J. L. Clemens [et al.] // *Am J Med Genet A*. – 2019. – Vol. 179, N 4. – P. 561–569.

106. Rezende, S. M. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk / S. M. Rezende, W. M. Lijfering, F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99, N 1. – P. 194–200.

107. Riedl, J. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality / J. Riedl, F. Posch, O. Königsbrügge [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 10.

108. Rutten, D. W. E. Comparability of different Z-score equations for aortic root dimensions in children with Marfan syndrome / D. W. E. Rutten, I. J. H. Aarts-

Janssen, M. J. E. Kempers [et al.] // *Cardiol Young*. – 2021. – Vol. 31, N 12. – P. 1962–1968.

109. Stewart, R. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study / R. Stewart, Q. L. Xue, K. Masaki [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, N 2. – P. 233–240.

110. Virchow, R. L. K. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin / R. L. K. Virchow. – Frankfurt am Main : Von Meidinger & Sohn. – 1856. Contains : Thrombose und Embolie. Gefaessentzuendung und septische Infektion. – P. 219–732

111. Warnink-Kavelaars, J. Heritable Connective Tissue Disorders in Childhood: Increased Fatigue, Pain, Disability and Decreased General Health / J. Warnink-Kavelaars, L. E. de Koning, L. Rombaut [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2021. – Vol. 12, N 6. – P. 831.

112. Westerland, O. Vascular manifestations of syndromic aortopathies: role of current and emerging imaging techniques / O. Westerland, A. Frigiola, L. Robert [et al.] // *Clin. Radiol*. – 2015. – Vol. 70, N 12. – P. 1344–1354.

113. Yock-Corrales, A. Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department / A. Yock-Corrales, M. Mackay, I. Mosley // *Ann Emerg Med*. – 2011. – Vol. 58, N 2. – P. 156–163.

114. Zamboni, P. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis / P. Zamboni, R. Galeotti, E. Menegatti [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. – 2009. – Vol. 80, N 4. – P. 392–399.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

115. Белова, Л. А. Изучение воздействия препарата вазонит на структурно-функциональное состояние цитоплазматической мембраны эритроцитов больных с ишемическим инсультом методом атомно-силовой микроскопии *in vitro* / Л. А. Белова, В. В. Машин, А. Н. Прошин, Б. Б. Костишко // **Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова**. – 2015. – № 3. – С. 83–85.

116. Машин, В. В. Клинико-неврологическая и патопсихологическая характеристика подростков с соединительнотканной дисплазией / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин [и др.] // **Материалы II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов**. – Ульяновск, 2016. – С. 100–101.

117. Машин, В. В. Психовегетативный статус у подростков с дисплазией соединительной ткани / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин // **Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова**. **Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом**. – СПб., 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 113.

118. Машин, В. В. Симптомы церебральной венозной недостаточности у подростков с дисплазией соединительной ткани / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин // **Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова**. **Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом**. – СПб., 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 112.

119. Машин, В. В. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов у подростков с дисплазией соединительной ткани / В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин // **Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова**. **Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом**. – СПб., 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 113–114.

120. Машин, В. В. Структура интракраниальных сосудов и эластические свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией /

В. В. Машин, Л. А. Белова, А. Н. Прошин [и др.] // Материалы II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов. – Ульяновск, 2016. – С. 101.

121. Прошин, А. Н. Вегетативный статус и психологическая характеристика подростков с дисплазией соединительной ткани / А. Н. Прошин, В. О. Гурбанов // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов : материалы 52-й Межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2019. – С. 298–299.

122. Прошин, А. Н. Особенности интракраниальных вен и структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов у подростков с дисплазией соединительной ткани / А. Н. Прошин, В. О. Гурбанов // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов : материалы 52-й Межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2019. – С. 299–301.

123. Прошин, А. Н. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова, Д. В. Белов // **Ульяновский медико-биологический журнал.** – 2021. – № 3. – С. 47-60.

124. Прошин, А. Н. Симптомы нарушения церебральной венозной гемодинамики у подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова, Д. В. Белов // **Ульяновский медико-биологический журнал.** – 2022. – № 1. – С. 6-17.

125. Прошин, А. Н. Структура синусов твердой мозговой оболочки и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов у подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова // *Forcipe.* – 2021. – Т. 4, № S2. – С. 122.

126. Прошин, А. Н. Церебральная венозная недостаточность у подростков с соединительнотканной дисплазией / А. Н. Прошин, В. В. Машин, Л. А. Белова, Д. В. Белов // Неврология: тезисы конференции «Актуальные проблемы неврологии», посвященной 90-летию академика Н. М. Маджидова. – Ташкент, 2019. – С. 145.

127. Прошин, А. Н. Церебральная венозная недостаточность у подростков с дисплазией соединительной ткани / А. Н. Прошин, В. О. Гурбанов // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов : материалы 52-й Межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2019. – С. 301–303.

128. Mashin, V. Clinical manifestations of cerebral venous insufficiency in children with connective tissue dysplasia / V. Mashin, L. Belova, A. Proshin [et al.] // International Angiology. – 2016. – Vol. 35, Suppl. 1 to N 2. – P. 94–95.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Список таблиц

Таблица 1. МАР головы и их клинические проявления у пациентов с ДСТ	38
Таблица 2. Эктодермальные МАР и их клинические проявления у пациентов с ДСТ	40
Таблица 3. МАР мышц и их клинические проявления у пациентов с ДСТ	42
Таблица 4. МАР позвоночника, грудной клетки и их клинические проявления у пациентов с ДСТ	42
Таблица 5. МАР конечностей и их клинические проявления у пациентов с ДСТ	44
Таблица 6. Характер головной боли.....	47
Таблица 7. Динамика головной боли	48
Таблица 8. Головокружение.....	49
Таблица 9. Динамика головокружения	49
Таблица 10. «Венозные» жалобы	50
Таблица 11. Нарушения сна, шум в ушах, чувство заложенности носа.....	52
Таблица 12. Клинические признаки церебральной венозной недостаточности	53
Таблица 13. Неврологические симптомы церебральной венозной недостаточности	54
Таблица 14. Вегетативный статус.....	55
Таблица 15. Астенический синдром по шкале MFI-20	59
Таблица 16. Тревожность, депрессия, нейротизм и экстра-/интроверсия	60
Таблица 17. Корреляционный анализ выраженности ДСТ и психовегетативных показателей пациентов основной группы	63

Таблица 18. Пошаговый дискриминантный анализ психовегетативных показателей пациентов основной группы	63
Таблица 19. Структура поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с расстройством вегетативной нервной системы на фоне ДСТ	69
Таблица 20. Значение модуля Юнга (E), характеризующее упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов	73

Список рисунков

Рисунок 1. Дисплазия соединительной ткани	37
Рисунок 2. Жалобы, свидетельствующие о наличии расстройства вегетативной нервной системы	56
Рисунок 3. Данные объективного осмотра, свидетельствующие о наличии расстройства вегетативной нервной системы	57
Рисунок 4. Данные анамнеза, свидетельствующие о наличии расстройства вегетативной нервной системы	58
Рисунок 5. Диаграмма рассеяния данных шкалы психической и общей астении	64
Рисунок 6. Диаграмма рассеяния данных субъективной вегетативной анкеты и шкалы ситуативной тревожности	65
Рисунок 7. Диаграмма рассеяния данных шкалы личностной тревожности и экстра-/интроверсии	66
Рисунок 8. Строение поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с СВД и ДСТ	68
Рисунок 9. Строение поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с СВД без ДСТ	68
Рисунок 10. АСМ-изображение эритроцитов пациента с ДСТ	70

Рисунок 11. Пространственное АСМ-изображение эритроцитов пациента с ДСТ	70
Рисунок 12. Диаметр эритроцитов.....	71
Рисунок 13. Высота эритроцитов.....	71
Рисунок 14. Показатели модуля Юнга (E), характеризующие упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов	72
Рисунок 15. Диаграмма рассеяния данных шкалы ДСТ и значений модуля Юнга	74
Рисунок 16. График корреляции между ДСТ и модулем Юнга	74