

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

**Н.С. Черкасов¹, Л.А. Луценко¹, М.Я. Ледяев³, Т.Н. Доронина¹,
А.В. Прахов², Я.М. Ледяев³**

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии
с курсом последипломного образования;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра госпитальной педиатрии;

³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра детских болезней

Патогенез дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является важной проблемой педиатрии. ДСТ характеризуется полиморфизмом фенотипических и висцеральных признаков. Особое внимание заслуживают патогенетические аспекты, связанные с дисбалансом коллагеновых и неколлагеновых белков, при ненаследственных формах ДСТ у детей. Малоизученной остается роль дисбаланса эластина, ламинина и генома «мажорных» белков, участвующих в формировании тканых структур.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, патогенез, фенотипические, висцеральные признаки дисплазии, коллагеновые и неколлагеновые белки, эластин, ламинин, дети.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-16-23

MODERN PROBLEMS OF NISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN PATHOGENESIS OF CONNECTIVE

**N.S. Cherkasov¹, Y.A. Lutsenko¹, M.Ya. Ledyayev³, T.N. Doronina¹,
A.V.Prakhov², Ya.M. Ledyayev³**

¹ FSBEI HE «Astrakhan State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of hospital pediatrics with postgraduate education course;

² FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of hospital pediatrics;

³ FSBEI HE «Volograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Department of childhood diseases

Pathogenesis connective tissue dysplasia (CTD) is an important pediatric issue. CTD is characterized by polymorphism of phenotypic and visceral signs. Pathogenetic aspect connected with disbalance of collagenic and non-collagenic proteins deserve special attention when children have non-hereditary forms of CTD. The role of elastin and laminin disbalance and the genome «major proteins» that participate in tissue structures' formation remains an understudied issue.

Key words: connective tissue dysplasia, pathogenesis, phenotypic and visceral signs of dysplasia, collagenic and non-collagenic proteins, elastin, laminin, children.

В настоящее время используется унифицированная терминология дисплазии соединительной ткани, представленная в проекте Российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей» [1]. Согласно данному проекту целесообразно выделять наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) и дисплазию соединительной ткани (ДСТ). ДСТ может иметь наследственное полигенное происхождение и развитие процесса возможно в результате неблагоприятного воздействия на эмбрион и плод при наличии генетической предрасположенности. В связи с этим принято

выделять дифференцированную и недифференцированную дисплазии соединительной ткани [1–7].

Основу структуры соединительной ткани составляют экстрацеллюлярный матрикс и клеточные элементы: фибробласты, макрофаги, плазматические клетки и др. Внеклеточный матрикс состоит из фибриллярных белков, включающих коллагены различных типов, эластин, целого ряда адгезивных белков – витронектина, фибронектина, ламинина, тромбоспондина, протогликанов (декорина, бигликана, фибромодулина и др.).

Из всего многообразия белков внеклеточного матрикса остановимся на описании некоторых,

недостаточно изученных до настоящего времени. Коллагены – это большая группа белков соединительной ткани. Они составляют 25–35 % от общего количества белков в организме. Коллаген является сложным белком, относящимся к группе гликопротеидов с молекулярной массой 285 кДа. Его фибриллярная структура – это тройная спираль, состоящая из 3 полипептидных (альфа) цепей. Она в свою очередь состоит из двух альфа-1-цепей, имеющих четыре разновидности (альфа-1(1), альфа-1(2), альфа-1(3) и альфа-1(4)) и одной альфа-2-цепи. Отличительной особенностью является пространственное расположение гидрофобными радикалами аминокислотных остатков наружу. Это позволяет данной молекуле связываться с другими белками, имея определенные домены (эластин, фибронектин, ламинин и др.) [2, 14, 15, 16, 19].

В жизнедеятельности организма важную роль играет коллаген I типа. Он является главным видом коллагена кожи, костей, сухожилий, фасций, склер, сосудов, хориона, стромы органов и перичеллюлярного пространства. Коллаген II типа (три цепи альфа-1(II)) – основной компонент хрящей, межпозвоночных дисков и стекловидного тела. Коллаген III типа (три цепи альфа-1(III)) достаточно распространен в организме и находится в сосудах, коже, тканях легких, кишечника, печени, селезенки, мочевого пузыря и строме внутренних органов [40, 43, 44, 49, 51, 52, 53].

Коллаген IV типа также широко встречается в различных тканях и органах, присутствует в коже, хрящах, кровеносных сосудах, клеточных мембранах. Коллаген V типа является гетеротримером, состоит из 2 видов альфа цепей: $\alpha 1\text{CoLV}$ и $\alpha 2\text{CoLV}$ [40, 44, 48, 49].

При дисплазии соединительной ткани у детей отмечается повышение уровня аутоантител к коллагену I и II типа. При остром течении воспалительных заболеваний бронхолегочной системы у детей уровень аутоантител к коллагену III типа увеличен в течение первых двух недель болезни, снижаясь на фоне улучшения клинико-лабораторных данных. При затяжном течении воспалительного процесса он повышен длительно и нормализуется к концу 8-й недели от начала заболевания. При рецидивирующих бронхитах уровень этих антител увеличен и в периоде ремиссии неизменен. Уровень аутоантител к коллагену III типа описывают у больных с активными формами туберкулеза. Это свидетельствует об активном участии коллагена III типа в патологических процессах при заболеваниях легких у детей [19, 20, 21, 22, 27, 53]. Ряд авторов отмечает изменения уровней коллагенов при диспластических процессах кожи, костей, сухожилий, фасций, склер, сосудов, ткани печени, селезенки, мочевого пузыря, стромы внутренних органов и др.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важном значении коллагенов в развитии ДСТ. Коллагены, прежде всего, связаны с характером течения патологического процесса в соединительной ткани. Они, представленные во многих органах и системах, могут обеспечивать как защитные реакции, так и патологические нарушения. Многие аспекты патогенетического значения этих белков остаются не изученными.

Наряду с коллагенами определенное значение при ДСТ имеют неколлагеновые белки, например эластин и ламинин. Ламинин наиболее распространенный неколлагеновый гликопротеин базальных мембран, состоящий из 3 полипептидных цепей A, B₁ и B₂. Молекула ламинина имеет крестообразную форму с тремя одноцепочечными ветвями. Каждая из цепей содержит несколько глобулярных и стержневидных доменов, имеющих специфические центры связывания для различных веществ. Ламинин может взаимодействовать со всеми структурными компонентами базальных мембран, включая коллаген IV типа, фиброзластин и др. [20, 21, 23].

Главная функция ламинина – способность его связывать клетки и модулировать их. Он может влиять на ритм, дифференцировку и подвижность клеток. Ламинин выполняет роль адгезивного белка для различных эпителиальных и мезенхимальных клеток. При патологических состояниях уровень ламинина может изменяться [38, 39, 41, 51, 53].

В доступной литературе недостаточно данных о значении уровня ламинина при ДСТ у детей. Для объективной оценки соединительнотканых нарушений целесообразно наряду с ламинином изучение свойств и содержания эластина.

Известно, что эластиновые волокна придают эластичность внеклеточной матрице и соединительной ткани. Основной компонент этих волокон – эластин. Он составляет приблизительно 50 % сухого веса артерий. В отличие от коллагенов эластин представлен только одним геном – ELN на хромосоме 7. Мутации данного гена приводят к стенозу аорты и других артерий в результате чрезмерного количества клеток гладкой мышечной ткани в стенках артерий [28, 19, 51, 52].

Установлено, что полипептидные цепи эластина не гликозилируются и не содержат гидроксизинов. Состоящая из эластиновых цепей сердцевина эластиновых волокон защищена снаружи гликобелками микрофибрил. Эти сравнительно мало исследованные белки регулируют взаимоотношение между эластиновой сердцевиной и микрофибриллами, а также позволяют осуществлять тонкую подстройку эластичности волокон [46, 47, 52].

Таким образом, представленное выше краткое описание функций белков внеклеточной матрицы позволяет предположить молекулярные механизмы, через которые могла бы возникнуть дисплазия

соединительной ткани. Вероятно дисбаланс в этой сложной системе, будь то аномальная пролиферация ткани, либо деградация коллагенов, дефекты в их структурных генах или аномалии в различных модификациях, может приводить к ДСТ. При этом во всем многообразии патогенетических механизмов могут участвовать различные соединительно-тканые белки, в одних случаях ведущая роль принадлежит неколлагеновым, в других – коллагеновым белкам или их различным сочетаниям, которые и могут определять особенности формирования фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ у детей.

Известно, что дефекты генов или сигнальных молекул могут вызвать миксоматозные изменения клапанов сердца и способствовать прогрессирующему нарушению их механической прочности в течение жизни.

Ведущую роль в разнообразных механизмах патогенеза как синдромного, так и не синдромного пролапса митрального клапана играет нарушение регуляции трансформирующего фактора роста (TGF- β). Этот белок контролирует ряд физиологических процессов, включая ангиогенез, пролиферацию, клеточную дифференцировку и апоптоз большинства клеток [9, 18, 24, 32, 33, 35, 49].

Он является представителем цитокинов и оказывает разнонаправленное действие на структуру экстрацеллюлярного матрикса. Стимуляция трансформирующего фактора роста (TGF- β) индуцирует профибротические эффекты, в том числе отложение коллагена и эластана, снижение экспрессии протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ) и повышение активности тканевых их ингибиторов [24, 26, 29, 31].

При проведении иммуногистохимических исследований в почках выявлена выраженная экспрессия некоторых белков TGF- β 1, TGF- β 2 и др. в нефроцитах недифференцированных канальцев и собирательных трубочек, в просвете канальцев, стенке сосудов и интерстициальных инфильтратах, мочеточниках. Использование мочевого TGF- β показало прямую коррелятивную зависимость его от степени выраженности дисплазии почечной ткани. Высокий уровень мочевого TGF- β определялся в случаях значительного нарушения нефрогенеза. Морфологическое исследование почек выявило в большинстве наблюдений различную степень дисплазии почечной ткани [10, 19, 31].

Таким образом, трансформирующий фактор роста может способствовать как формированию миксоматозных изменений клапанов, так и дисплазии почечной ткани, в частности прелоксаноchno-го отдела. Определение содержания этого белка позволит раскрыть некоторые общие механизмы развития висцеральных нарушений при ДСТ сердца и почек. В то же время многочисленные аспекты формирования фенотипических и висцеральных

нарушений с позиций соединительнотканной дисплазии остаются малоизученными. Высокая частота встречаемости обусловлена многообразием форм, клинических и висцеральных проявлений, определяет актуальность этой проблемы.

Общепринятым считается, что для оценки ДСТ важно учитывать фенотипические и висцеральные признаки. Соединительная ткань выполняет разнообразные функции, это, прежде всего, механическую, трофическую, пластическую и др. В связи с этим дисплазия соединительной ткани характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Фенотипические признаки ДСТ многообразны и варьируют значительно по частоте в зависимости от возраста ребенка. Клинические проявления ее могут манифестировать с рождения ребенка и выражаться мышечной слабостью, кожной формой остатка пуповины, дисплазией тазобедренных суставов, склонностью малыша к срыгиванию, рвоте или запорам, дизурическим расстройствам и др. [8, 9, 11, 12, 16, 17, 22].

Соединительно-тканые нарушения достаточно широко распространены и составляют по литературным данным от 26 до 80 % [9, 11, 13, 30]. В детском возрасте очень важно оценивать динамику фенотипических признаков, степень их выраженности, сроки манифестации и количество. По данным различных авторов подозрение на проявление ДСТ может быть при наличии 2–3 : 5–6 или более 6 фенотипических признаков [10, 12, 13, 17, 23, 25, 34, 36, 37].

Проявления ДСТ на первом году жизни определяются следующими признаками: задержкой моторного развития, гипермобильностью суставов, готическим небом, голубыми склерами, деформацией ушей, деформацией ногтей, запорами. Эти дети начинают позже удерживать голову и переворачиваться, а также сидеть и ходить – на 1–1,5 месяца позже своих сверстников.

В возрасте 2–3 лет набор фенотипических признаков ДСТ у детей расширяется за счет неустойчивой походки, вялой осанки, различных деформаций грудины и грудной клетки, плосковальгусной установки стоп, склонности к бронхолегочным заболеваниям, нарушению аккомодации и рефракции зрения, могут нарастать дизурия, изменения ЦНС и др.

У детей дошкольного возраста самыми распространенными клиническими признаками являются нарушения со стороны костно-суставной систем, органов чувств, кожи, ногтей, волос и патологии других внутренних органов. Важно отметить из клинических особенностей не только полиморфизм признаков, наличие частых и редких фенотипических признаков, но и различные их сочетания у одного ребенка.

Особое внимание обращают наличия 5–6 фенотипических признаков дисплазии в 2–3 органах

и системах [5–9, 11–13, 16, 18]. В этих случаях исследователи выделяют различные формы ДСТ по тяжести и характеру течения [6, 12, 17]. Э. В. Земцовским и другими исследователями предложены критерии диагностики ДСТ, учитывающие сочетание фенотипических и висцеральных признаков.

Следовательно, фенотипические признаки являются наиболее изученными по сравнению с другими. Они позволяют определять стадии и формы ДСТ, их динамическое развитие у детей. В то же время в клинической практике возникают сложности в оценке умеренных и слабовыраженных форм. В связи с этим требуется применение дополнительных критериев оценки тяжести ДСТ.

Известно, что наряду с фенотипическими признаками важное место занимают висцеральные проявления в различных органах и системах. Например дисплазия сердца включает ПМК, дополнительные хорды клапанов, аневризмы перегородок и др. Дисплазия мочевой системы проявляется наличием нефроптоза, пиелозктазии и каликоэктазии и др. [23, 26, 30, 45, 51].

Малые аномалии развития сердца могут обнаруживаться антенатально или после рождения. Некоторые из них подвергаются обратному развитию, другие сохраняются, прогрессируют и могут быть факторами риска развития сердечной патологии у детей [4, 9, 24, 28, 32, 33].

При ультразвуковом исследовании почек наиболее часто встречаются пиелозктазия и/или каликоэктазия, которые могут быть как транзиторными проявлениями, так и факторами риска развития гидронефроза, рефлюкса и др. Пиелозктазия (величина лоханки почки превышает 5 мм) и калиэктазия регистрировались с большой частотой (29,2 %) у детей первых месяцев жизни. У большинства детей пиелозктазия не превышала 10 мм, была связана с гипотонией чашечно-лоханочной системы у детей с патологией перинатального периода (гипоксией), и в 88 % исчезла в течение 1 года жизни. Расширение лоханок >7 мм и чашечек почек имели 3,8 % обследованных. Причиной может быть редкое опорожнение мочевого пузыря и в единичных случаях обструктивная уропатия [10, 23, 45, 47, 48, 50].

Таким образом, определение значения соединительнотканых белков в формировании диспластических нарушений сердца, почек и других органов у детей остается недостаточной изученной проблемой. В то же время приведенные данные свидетельствуют о важной роли некоторых групп белков в развитии дисплазии органов и тканей. Это, прежде всего, коллагены, эластин, ламинин и другие. Значение этих белков внеклеточного матрикса остается малоизученным. Существующие данные не дают целостного представления о патогенетических процессах формирования

ненаследственной дисплазии, диспластических синдромов. У детей, страдающих дисплазией соединительной ткани, целесообразно дальнейшее изучение патогенетических аспектов, связанных со структурными белками, нарушения их синтеза под действием различных факторов.

Для оценки ДСТ принципиально важно определять фенотипические, висцеральные признаки и биохимические, иммуногенетические нарушения, влияющие на особенности течения этой патологии. В современных условиях существует недостаточное количество данных, посвященных исследованиям генома, уровня «мажорных» белков, участвующих в формировании тканых структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритм диагностики. Тактика ведения – Проект Российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы, Дисплазия соединительной ткани, при Российском обществе терапевтов. – 2015. – С. 7–9.
2. Наследственные нарушения соединительной ткани: Российские рекомендации ВНОК 2009 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). – Приложение 5. – 24 с.
3. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 129–133.
4. Губская П.М. Развитие коллагеновой сети во внеклеточном матриксе миокарда левого и правого желудочков крыс под влиянием больших и малых доз адреналина // Мат. 1-го нац. конгресса терапевтов. – М.: Бионика, 2006. – С. 50–57.
5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
6. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца: монография. – СПб.: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. – 115 с.
7. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. – СПб.: Элби, 2009. – 714 с.
8. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казан. Мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 5 (приложение). – С. 2–5.
9. Гнусаев С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 40–44.
10. Дерюгина Л.А., Лернер Л. А., Карпов С. А., Ильичева Ю. А. Пренатальные критерии выбора диагностической тактики при наличии пиелозктазии плода // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2006. – № 4 (14). – С. 51–57.
11. Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганых нарушений; вопросы классификации, критерии диагностики // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. 59–65.
12. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани // Мед. вестник. – 2006. – № 11 (354). – С. 13.

13. Беленький А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространённость и клинико-инструментальная характеристика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.: ГУ «Институт ревматологии РАМН», 2004. – 51 с.
14. Бугаева И.В. Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и её влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тюмень: Тюмен. Гос. Мед. Акад., 2010. – 39 с.
15. Бугаева И.В., Антюфьев В.Ф., Будькар Л.Н. Некоторые клинико-электрокардиографические особенности, ассоциируемые с сочетанным кардиальным и билиарным диспластическим синдромом // Уральский кардиол. журн. – 2001. – № 2. – С. 28–30.
16. Верещагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению : методическое пособие для врачей. – Новосибирск: НМГУ, 2008. – 37 с.
17. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // Здоровье. – 2010. – № 5 (26). – С. 131–135.
18. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В. П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22–28.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Рус. мед. журнал: избранные лекции для семейных врачей. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 8–12.
20. Стройкова Т.Р., Григанов В.И., Рязанова В.С. Диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при острой пневмонии у детей // Труды АГМА. Т. 34. Актуальные проблемы педиатрии. – Астрахань, 2006. – С. 178–181.
21. Стройкова Т.Р. Клинико-диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при бронхолегочных заболеваниях у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2006. – 22 с.
22. Викторова И.А. Нечаева Г.И. Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. XIV, № 1. – С. 76–85.
23. Дерюгина Л.А. Пренатальная диагностика патологии мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 51 с.
24. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовенткулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // Терапевт. арх. – 1996. – № 2. – С. 40–43.
25. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и др. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 2–7.
26. Неймарк А.И., Сибуль И.Э., Таранина Т.С. Морфологические изменения и нарушения гемостаза как проявление мезенхимальной дисплазии у больных нефроптозом // Урология и нефрология. – 1998. – № 1. – С. 29–31.
27. Нечаев Г.И., Викторова И.В., Друк И.В. и др. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 116.
28. Острополец С.С. К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей // Здоровье ребенка. – 2007. – № 4. – С. 15–20.
29. Остроумова О.Д. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и нейровегетативный статус при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 48 с.
30. Пономаренко Ю.В. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной соединительной дисплазии // Казан. мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 5 (прил.). – С. 15–17.
31. Семенова А. Б. Клинико-диагностическое значение некоторых цитокинов и аутоантител к коллагенам при недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2007. – 24 с.
32. Серкова В.К., Осовская Н.Ю. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у больных с пролабированием митрального клапана // Украинский кардиологичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 77–80.
33. Стародубцева М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца // Вестник РГМУ. – 2005. – № 3 (42). – С. 137.
34. Тихонова О.В. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск: ОмГМА, 2006. – 22 с.
35. Фомин В.В., Моисеев С.В., Саркисова И.А. Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана // Клини. медицина. – 2001. – № 9. – С. 65–69.
36. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. и др. Эхокардиографические и фенотипические исследования у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Рос. мед. вести. – 1997. – № 2. – С. 48–54.
37. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. – Омск: Агентство-курьер, 2001. – 160 с.
38. Atarroyo M., Tryggvason K., Virtanen I. Laminin isoforms in tumor invasion, angiogenesis and metastasis // Semin. Cancer Biol. – 2002. – No. 12. – P. 197–207.
39. Cologmato H., Yurchenco P.D. Form and Function // The Laminin Family of Heterotrimers. Developmental Dynamics. – 2000. – No. 218. – P. 213–234.
40. Cuttle L., Nataatmadja M., Fraser J.F., et al. Collagen in the scarless fetal skin wound: detection with picrosirius-polarization // Wound Repair Regen. – 2005. – Vol. 13, no. 2. – P. 198–204.
41. Givant-Horwitz V., Davidson B., Reich R. Laminin induced signaling in tumor cells // Cancer Lett. – 2005. – No. 223. – P. 1–10.
42. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children) // Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40 (5). – P. 485–487.
43. Grahame R., Joint hypermobility and genetic collagen disorders; are they related // Arch. b. – 1999. Vol. 80 (2). – P. 188–191.
44. Han S., McBride D.J., Losert W., Leikin S. Segregation of Type 1 Collagen Homo- and Heterotrimers in Fibrils // J. Mol Biol. – 2008. – Vol. 383, no. 1. – P. 122–132.
45. Kawate T., Kawamura R., Uchida T., Takachashi T., et al. Histochemical analysis of renal dysplasia with ureteral atresia // Acta Hystochem. Cytochem. – 2009. – Vol. 42 (3). – P. 65–71.

46. Kim Y.N., Jeong D.H., Jeong S.J. Complete chorioamniotic membrane separation with fetal restrictiv dermopathy in two consecutive pregnancies // *Prenat. diagn.* – 2007. – Vol. 27, no. 4. – P. 352–355.

47. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A. Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 45 (5). – P. 502–507.

48. Myllyharju J. Recombinant collagen trimers from insect cells and yeast // *Meth Mol Biol.* – 2009. – Vol. 522. – P. 51–62.

49. Rautavuoma K., Takaluoma K., Sormune R., et al. Premature aggregation of type 1V collagen and early lethality in lysyl hydroxylase 3 null mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, no. 39. – P. 14120–15125.

50. Shukla A.R., Cooper J., Patel R.P., et al. Prenatally detected preary megaureter; a role for extended followup // *J. urol.* – 2005. – Vol. 173, no. 4. – P. 1353–1356.

51. Simmonds J.V., Keer R.J. Hypermobility and the hypermobility syndrome // *Manul Ther.* – 2007. – Vol. 12 (4). – P. 298–309.

52. Takaluoma K., Hyry M., Lantto J., et al. Tissue specific changes in the hydroxylysine content and cross-links of collagens and alterations in fibril morphology in lysyl hydroxylase 1 knock-out mice // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, no. 9. – P. 6588–6596.

53. Thibeault D.W., Marby S.M., Ekerezie I.I., et al. Collagen scaffolding during development and deformation with chronic lung disease // *Pediatric.* – 2003. – Vol. 111, no. 4. – P. 766–776.

REFERENCES

1. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noj tkani u detej. Algoritm diagnostiki. Taktika vedeniya – Proekt Rossijskih rekomendacij razrabotan komitetom jekspertov pediatricheskoj gruppy, Displazija soedinitel'noj tkani, pri Rossijskom obshhestve terapevtov [Hereditary and multifactorial disorders of the connective tissue in children. Diagnostic algorithms Management tactics. The project of Russian recommendations were developed by the Expert Committee of a pediatric group «Connective tissue dysplasia» in Russian society of therapists]. 2015, pp. 7–9. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani: Rossijskie rekomendacii VNOK 2009 g. [Hereditary disorders of the connective tissue: Russian recommendations of GFCF 2009]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2009, no. 8 (6), annex 5. 24 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Basargina E.N. Sindrom displazii soedinitel'noj tkani serdca u detej [Syndrome of heart connective tissue dysplasia in children]. *Voprosy sovremennoj pediatrii* [Issues of Current Pediatrics], 2008, vol. 7, no 1, pp. 129–133. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Geebskaya P.M. Razvitie kollagenovoj seti vo vnekletochnom matrikse miokarda levogo i pravogo zheludochkov krys pod vlijaniem bol'shij i malyh doz adrenalina [The development of the collagen network in the extracellular matrix of myocardium for left and right cardiac ventricles in rats under the influence of big and small adrenaline's doses]. *Mat. 1-go nac. kongressa terapevtov* [Materials of the First National Congress of Therapists]. Moscow: Bionics, 2006, pp. 50–57. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kadurina T.I. Nasledstvennye kollagenopatii (klinika, diagnostika, lechenie, dispanserizacija) [Hereditary collagenopathies (Clinical picture, diagnostics, treatment,

clinical examination)]. St. Petersburg: Nevsky dialect, 2000. 271 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Zemtsovsky E.V. Soedinitel'notkannye displazii serdca [Heart Connective tissue dysplasia]. Monograph. St. Petersburg.: LLP «Politeks – North – West», 2000. 115 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displazija soedinitel'noj tkani [Connective tissue dysplasia]. St. Petersburg: Elbi, 2009. 714 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Kadurina T.I., Gotbunova V.N. Sovremennye predstavleniya o displazii soedinitel'noj tkani [Current ideas about connective tissue dysplasia]. *Kazan. Med. zhurn.* [The Kazan Medical Journal], 2007, vol. 88, no. 5, pp. 2–5. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Gnusaev S.F. Sindrom soedinitel'notkannoj displazii serdca u detej [Syndrome of connective tissue dysplasia in children's hearts]. *Lechashij vrach* [The Attending Physician], 2010, no. 8, pp. 40–44. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Deryugina L.A., Lerner L.A., Karpov S.A., Ilicheva Y.A. Prenatal'nye kriterii vybora diagnosticheskoy taktiki pri nalichii pieloejektazii ploda [Prenatal criteria of the diagnostic tactic's. Selection if the fetus has pyelectasis]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* [The Saratov Scientific and Medical Journal], 2006, no. 4 (14), pp. 51–57. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Arsentev V.G., Shabalov N.P. Displazija soedinitel'noj tkani u detej kak konstitucional'naja osnova poliorgannyh narushenij; voprosy klassifikacii, kriterii diagnostiki [Connective tissue dysplasia in children as a constitutional basis for multiple organ disorders; classification issues, criteria's for diagnosing]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Issues of Practical Pediatrics], 2011, vol. 6, no. 5, pp. 59–65. (In Russ.; abstr. in Engl.).

12. Zemtovskiy E.V. Diagnostika i lechenie displazii soedinitel'noj tkani [Diagnosis and treatment for connective tissue dysplasia]. *Med. vestnik* [The Medical Herald], 2006, no. 11 (554), pp. 13. (In Russ.; abstr. in Engl.).

13. Belenky A.G. Gipermobil'nost' sustavov i gipermobil'nyj sindrom: rasprostranjonost' i kliniko-instrumental'naja harakteristika: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [Joint hypermobility and hypermobile syndrome : prevalence and clinical instrumental characterization: dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Moscow: The State University «Institute of Rheumatology of RAMS», 2004. 51 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

14. Bugaeva I.V. Kliniko-funkcional'noe znachenie displazii soedinitel'noj tkani i ejo vlijanie na techenie zabolevanij, vyzvannyh vozdeystviem faktorov vneshej sredy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [Clinical and functional importance of connective tissue dysplasia and it's effects on diseases caused by environmental factors: dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Tyumen: The Tyumen State Medical Academy, 2010. 39 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

15. Bugaeva I.V., Antyuphev V.F., Budkar L.N. Nekotorye kliniko-jelektrokardiograficheskie osobennosti, associiruemye s sochetannym kardial'nym i biliarnym displasticheskim sindromom [Some clinical electrocardiographic features associated with combined cardiac and biliary dysplastic syndrome]. *Ural'skij kardiolog. zhurn.* [The Ural Cardiological Journal], 2001, no. 2, pp. 28–30. (In Russ.; abstr. in Engl.).

16. Vereshchagina G.N. Sistemnaja displazija soedinitel'noj tkani. Klinicheskie sindromy, diagnostika, podhody k lecheniju: metodicheskoe posobie dlja vrachej [Systematic connective tissue dysplasia. Clinical syndromes, diagnosis and treatment approaches : The Practical Manual for Doctors].

Novosibirsk: The Novosibirsk State Medical University, 2008. 37 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

17. Nesterenko Z.V. Klassifikacionnye koncepcii displazii soedinitel'noj tkani [Classification concepts of connective tissue dysplasia]. *Zdorov'e* [The Health], 2010, no. 5 (26), pp. 131–135. (In Russ.; abstr. in Engl.).

18. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P., et al. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: main clinical syndromes, formation of diagnosis, treatment]. *Lechashhij vrach* [The Attending Physician], 2008, no. 2, pp. 22–28. (In Russ.; abstr. in Engl.).

19. Torshin I.Y., Gromova O.A. Displazija soedinitel'noj tkani, kletchnaja biologija i molekularnye mehanizmy vozdeystvija magnija [Connective tissue dysplasia, cellular biology, molecular mechanisms of magnesium's influence]. *Rus. med. zhurnal: izbrannye lekzii dlja semejnyh vrachej* [The Russian Medical Journal: Selected lectures for family doctors], 2008, vol. 16, no. 4, pp. 8–12. (In Russ.; abstr. in Engl.).

20. Storikova T.R., Griganov V.I., Ryazanova V.S. Diagnosticheskoe znachenie autoantitel k kollagenu III tipa pri ostroj pnevmonii u detej [Diagnostic importance of autoantibodies against type III collagen during severe pneumonia in children]. *Trudy AGMA. T. 34. Aktual'nye problemy pediatrii* [Scientific works ASMA. Vol. 34. Current Problems in Pediatrics]. Astrakhan 2006, pp. 178–181. (In Russ.; abstr. in Engl.).

21. Stroikova T.R. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie autoantitel k kollagenu III tipa pri bronholegochnyh zabelevanijah u detej: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Clinical and diagnostic importance of autoantibodies against type III collagen during bronchopulmonary diseases in children: dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Astrakhan, 2006. 22 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

22. Viktorova L.A., Nechaeva G.I., Konev V.P., et al. Kliniko-prognosticheskie kriterii displazii soedinitel'noj tkani [Clinical and predictive criterias of connective of connective tissue dysplasia]. *Rossijskie medicinskie vesti* [The Russian Medical News], 2009, vol. XIV, no. 1, pp. 76–85. (In Russ.; abstr. in Engl.).

23. Deryugina L.A. Prenatal'naja diagnostika patologii mochevyvodjashhej sistemy i obosnovanie taktiki vedenija detej v postnatal'nom periode: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Prenatal diagnoses for urinary tract's pathology and foundation of tactics for children in the post-natural stage: dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Moscow, 2008. 51 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

24. Martynov A.I., Stepura O.V., Ostroumova O.D. Markery displazii soedinitel'noj tkani u bol'nyh s idiopatcheskim prolaborovanijem atrioventikularnyh klapantov i s anomal'no raspolozhennymi hordami [The dysplasia's markers of the connective tissue in patients with idiopathic prolapse of atrioventricular valves and with abnormally located chords]. *Terapevt. arh.* [Therapy archive], 1996, no. 2, pp. 40–43. (In Russ.; abstr. in Engl.).

25. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Druck I.V., et al. Narushenija ritma serdca pri nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani [Heart rhythm disorders during undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Lechashhij vrach* [The Attending Physician], 2008, no. 6, pp. 2–7. (In Russ.; abstr. in Engl.).

26. Neymark A.I., Sibul I.E., Tarantina T.S. Morfolozicheskie izmenenija i narushenija gemostaza kak projavlenie mezenhimal'noj displazii u bol'nyh nefroptozom [Morphological changes and hemostatic disorders as a sign of mesenchymal dysplasia in patients with nephroptosis]. *Urologija i nefrologija* [Urology and Nephrology], 1998, no. 1, pp. 29–31. (In Russ.; abstr. in Engl.).

27. Nechaev G.I., Viktorova I.V., Druck I.V., et al. Displazija soedinitel'noj tkani: pul'monologicheskie aspekty [Connective tissue dysplasia: Pulmonological aspects]. *Pul'monologija* [Pulmonology], 2004, no. 2, pp. 116. (In Russ.; abstr. in Engl.).

28. Ostropelets S.S. K probleme displazii soedinitel'noj tkani v patologii serdechno-sosudistoj sistemy u detej [About the problem of connective tissue dysplasia in pathology of cardiovascular system in children]. *Zdorov'e rebenka* [The Child's Health], 2007, no. 4, pp. 15–20. (In Russ.; abstr. in Engl.).

29. Ostroumova O.D. Funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy i nejrovegetativnyj status pri sindrome displazii soedinitel'noj tkani serdca: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [The functional status of cardiovascular system and the neuro vegetative status in the syndrome of connective tissue cardiac dysplasia: dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Moscow, 1998. 48 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

30. Ponomarenko Y.V. Gipermobil'nost' sustavov pri sindrome nedifferencirovannoj soedinitel'noj displazii [Hypermobility of joints in the syndrome of undifferentiated connective dysplasia]. *Kazan. med. zhurn.* [The Kazan Medical Journal], 2007, vol. 88, no. 5 (annex), pp. 15–17. (In Russ.; abstr. in Engl.).

31. Semenova A.B. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie nekotoryh citokinov i autoantitel k kollagenam pri nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Clinical and diagnostic value of some cytokines and autoantibodies against collagens in undifferentiated connective tissue dysplasia: dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Stavropol, 2007. 24 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

32. Serkova V.K., Osovskaya N.Y. Vnekardial'nye projavlenija displazii soedinitel'noj tkani u bol'nyh s prolaborovanijem mitral'nogo klapantom [Extracardial demonstrations of connective tissue dysplasia in patients with prolapse of mitral valve]. *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal* [The Ukrainian Cardiological Journal], 2000, no. 4, pp. 77–80. (In Russ.; abstr. in Engl.).

33. Starodubtseva M.S. Sostojanie kardiodinamiki u detej s malymi anomalijami razvitija serdca [The status of cardiodynamics in children with small anomalies of cardiac development]. *Vestnik RGMU* [Bulletin of Russian State Medical University], 2005, no. 3 (42), pp. 137. (In Russ.; abstr. in Engl.).

34. Tikhonova O.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma u pacientov molodogo vozrasta s displaziej: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Variability of heart rhythm in young patients with dysplasia: Dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Omsk: The Omsk State Medical University, 2006. 22 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

35. Phomin V.V., Moiseev S.V., Sarkisova I.A. Klinicheskie osobennosti i diagnostika prolapsa mitral'nogo klapana [Clinical features and diagnostics of mitral valve's prolapse]. *Klin. medicina* [The Klin Medicine], 2001, no. 9, pp. 65–69. (In Russ.; abstr. in Engl.).

36. Martynov A.I., Stepura O.V., Ostroumova O.D., et al. Jehokardiograficheskie i fenotipicheskie issledovanija u lic s sindromom displazii soedinitel'noj tkani serdca [Echo-cardiography and phenotypic researches among people with syndrome of heart connective tissue dysplasia]. *Ros. med. vesti* [The Russian Medical News], 1997, no. 2, pp. 48–54. (In Russ.; abstr. in Engl.).

37. Yakovlev V.M., Karpov R.S., Belan Y.B. Narushenie ritma i provodimosti pri soedinitel'notkannoj displazii serdca [Disorders of rhythm and conduction in heart connective tissue dysplasia]. Omsk: Agency-messenger, 2001. 160 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
38. Atarroyo M., Tryggvason K., Virtanen I. Laminin isoforms in tumor invasion, angiogenesis and metastasis. *Semin. Cancer Biol.*, 2002, no. 12, pp. 197–207.
39. Cologmato H., Yurchenco P.D. Form and Function. The Laminin Family of Heterotrimers. *Developmental Dynamics*, 2000, no. 218, pp. 213–234.
40. Cuttle L., Nataatmadja M., Fraser J.F., et al. Collagen in the scarless fetal skin wound: detection with picrosirius-polarization. *Wound Repair Regen*, 2005, vol. 13, no. 2, pp. 198–204.
41. Givant-Horwitz V., Davidson B., Reich R. Laminin induced signaling in tumor cells. *Cancer Lett*, 2005, no. 223, pp. 1–10.
42. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children). *Rheumatology (Oxford)*, 2001, vol. 40 (5), pp. 485–487.
43. Grahame R., Joint hypermobility and genetic collagen disorders; are they related. *Arch. b.*, 1999, vol. 80 (2), pp. 188–191.
44. Han S., McBraide D.J., Losert W., Leikin S. Segregation of Type 1 Collagen Homo- and Heterotrimers in Fibrils. *J. Mol Biol.*, 2008, vol. 383, no. 1, pp. 122–132.
45. Kawate T., Kawamura R., Uchida T., Takachashi T., et al. Histochemical analysis of renal dysplasia with ureteral atresia. *Acta Hystochem. Cytochem*, 2009, vol. 42 (3), pp. 65–71.
46. Kim Y.N., Jeong D.H., Jeong S.J. Complete chorioamniotic membrane separation with fetal restrictive dermopathy in two consecutive pregnancies. *Prenat. diagn*, 2007, vol. 27, no. 4, pp. 352–355.
47. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A. Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, vol. 45 (5), pp. 502–507.
48. Myllyharju J. Recombinant collagen trimers from insect cells and yeast. *Meth Mol Biol.*, 2009, vol. 522, pp. 51–62.
49. Rautavuoma K., Takaluoma K., Somune R., et al. Premature aggregation of type 1V collagen and early lethality in lysyl hydroxylase 3 null mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, no. 39, pp. 14120–15125.
50. Shukla A.R., Cooper J., Patel R.P., et al. Prenatally detected preureteric megaureter; a role for extended followup. *J. urol.*, 2005, vol. 173, no. 4, pp. 1353–1356.
51. Simmonds J.V., Keer R.J. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manul Ther*, 2007, vol. 12 (4), pp. 298–309.
52. Takaluoma K., Hyry M., Lantto J., et al. Tissue specific changes in the hydroxylysine content and cross-links of collagens and alterations in fibril morphology in lysyl hydroxylase 1 knock-out mice. *J. Biol. Chem*, 2007, vol. 282, no. 9, pp. 6588–6596.
53. Thibeault D.W., Marby S.M., Ekerezie I.I., et al. Collagen scaffolding during development and deformation with chronic lung disease. *Pediatric*, 2003, vol. 111, no. 4, pp. 766–776.

Контактная информация

Черкасов Николай Степанович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом ПО, Астраханский государственный медицинский университет, e-mail: kafedra1@mail.ru