

© Д.Ю.Латышев, Н.А.Текутьева, Ю.Ф.Лобанов, Я.Ф.Зверев, Н.М.Михеева, 2016
УДК [616-018.2-007.17+616.6]-053.32

*Д.Ю. Латышев¹, Н.А. Текутьева¹, Ю.Ф. Лобанов¹, Я.Ф. Зверев²,
Н.М. Михеева¹*

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Кафедра пропедевтики детских болезней, ²кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

D.Y. Latyshev¹, N.A. Tekutyeva¹, Y.F. Lobanov¹, Y.F. Zverev², N.M. Miheeva¹

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND NEUROMUSCULAR DYSFUNCTION OF THE URINARY BLADDER IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

¹Altai State Medical University

РЕФЕРАТ

Обзор литературы обобщает сведения о дисплазии соединительной ткани у детей. Обсуждаются влияние и взаимосвязь патогенетических факторов, действующих на дисфункцию мочевого пузыря при дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, дети.

ABSTRACT

The literature review summarizes information about connective tissue dysplasia in children. The influence and the relationship of pathogenic factors acting on the bladder dysfunction in connective tissue dysplasia is discussed.

Key words: dysplasia of connective tissue, neuromuscular dysfunction of bladder, children.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – группа наследуемых или врожденных нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [1, 2]. К синонимичным терминам можно отнести термин недифференцированная дисплазия соединительной ткани, подчеркивающий отличие данного феномена от синдромальных (наследственных) форм поражения соединительной ткани. Критерии основных наследственных форм поражения соединительной ткани определены рядом документов и постоянно уточняются. Гентские критерии (De Raere A., 1994) определили критерии диагностики синдрома Марфана, MASS-синдрома. В 1996 г. – Вилльфраншские критерии (P. Beighton) синдрома Элерса–Данлоса, 1998 г. – Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов. В 2010 г. были пересмотрены

диагностические критерии синдрома Марфана [3, 4, 7, 12]. В процессе исследования наследственных форм поражения соединительной ткани накапливалось все больше данных о возможности поражения (вовлечения в патологический процесс) соединительной ткани вне рамок наследственных синдромов [1, 2, 4, 8–12, 14].

Так, M.J. Glesby и соавт. (1989) при исследовании пациентов, поступающих в клинику с целью исключения наследственных болезней соединительной ткани, показали, что более половины пациентов не могут быть классифицированы по известным нозологиям, но при этом демонстрируют значительные признаки поражения соединительной ткани, в том числе длинные конечности, деформацию грудной клетки, атрофические стрии, пролапс митрального клапана и небольшой степени выраженности (mild) дилатацию корня аорты [10]. J.E. Schutte и соавт. (1981) изучали антропометрические особенности у женщин, имеющих пролапс митрального клапана, и пришли к выводу, что значительная доля пациентов с пролапсом митрального клапана имеют аутосомно-доминантно наследующийся, антропометрически отличный габитус. Это свиде-

Латышев Д.Ю. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: ldy2014@mail.ru

тelleствует о том, что пролапс митрального клапана является лишь одним компонентом обобщенного синдрома развития [11]. F. Tocchio и соавт. (2012) изучали взаимосвязь костного феномена тяжелой деформации грудной клетки по типу Pectus excavatum с проявлениями MASS-синдрома. Было показано, что признаки синдромальных форм дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Эйлера–Данлоса) выявлены только у 5 из 79 пациентов с Pectus excavatum, у 4 – присутствовала изолированная деформация грудной клетки, у большинства (71%) – наряду с деформацией грудной клетки, присутствовали такие признаки, как пролапс митрального клапана, другие скелетные и кожные изменения, характерные для MASS-синдрома [13].

Таким образом, в дополнение к наследственным формам поражения соединительной ткани были выделены диспластические фенотипы, которые отличаются более доброкачественным течением. К основным диспластическим фенотипам можно отнести: 1. Пролапс митрального клапана (ПМК), 2. Марфаноидную внешность, 3. Марфаноподобный фенотип, 4. Элерсopodobный фенотип, 5. Синдром гипермобильности суставов (СГМС), 6. Синдромы со смешанным фенотипом, 7. Неклассифицируемый фенотип. Предложены критерии диагностики данных состояний [3,7].

В российской научной литературе развивается оригинальная концепция дисплазии соединительной ткани. В этой концепции большое значение придается внешним фенотипическим признакам вовлечения соединительной ткани, часто в дальнейшем рассматриваемым в их корреляции с внутренними признаками (диспластическими изменениями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем). По сути, понятие недифференцированной дисплазии соединительной ткани наиболее близко к таким понятиям, как диспластические фенотипы (в особенности неклассифицируемый фенотип) и/или повышенная диспластическая стигматизация [2, 4, 9, 12, 15, 17].

Подчеркивается, что на этапе становления данной концепции российскими исследователями учитывались наличие любого количества стигм дизэмбриогенеза в качестве подтверждения диспластического статуса. Это часто приводило к гипердиагностике данного состояния. Однако за последние годы были сформулированы четкие критерии данного состояния. В связи с этим также возникла необходимость выделить степени выраженности (тяжести) дисплазии в зависимости от

выраженности внешних и внутренних признаков дисплазии. Российские исследователи разрабатывают концепцию феномена дисплазии соединительной ткани в направлении поиска корреляций между внешними фенотипическими признаками поражения соединительной ткани и поиском соответствующих им изменениям со стороны внутренних органов, в том числе в зависимости от степени выраженности стигматизации (преимущественно по балльной системе) [2, 4, 9, 12, 15, 17].

Другая оригинальная сторона этой концепции состоит в изучении возможности модифицирующего влияния дисплазии соединительной ткани на течение соматических заболеваний, что потенциально может приводить к хронизации заболеваний, ранним осложнениям и, в целом, более тяжелому течению патологии [15, 18, 19].

Проблемы диагностики ДСТ

Диагностика ДСТ представляет определенные методологические трудности. Наиболее полно разработаны диагностические критерии синдромальных (наследственных) форм дисплазии. Как известно, классифицируемые формы ДСТ определяются генным дефектом и очерченной клинической симптоматикой. Они включены в МКБ-10, в популяции встречаются редко. Например, синдром Эйлера–Данло 1:100 000, синдром Марфана 1:10 000, незавершенный остеогенез 1:10 000 [3, 7, 16]. Ниже представлены краткие сведения по диагностике некоторых, наиболее часто встречающихся форм ДСТ. Базовыми для диагностики ДСТ являются следующие принципы:

1. 6–8 признаков ДСТ и больше.
2. Вовлечение не менее 2–3 различных органов.
3. Лабораторное подтверждение нарушения обмена соединительной ткани (повышение уровня экскреции гликозаминогликанов и оксипролина).
4. Факт семейного накопления признаков ДСТ.

С целью стандартизации диагностики ДСТ и установления степени тяжести ДСТ предложена балльная таблица, включающая основные внешние и висцеральные симптомы дисплазии.

Проявления ДСТ со стороны отдельных органов и систем

Разными группами российских исследователей разработана концепция вовлечения отдельных органов и систем при синдроме ДСТ. При анализе данных различных авторов наиболее часто ДСТ диагностируется по патологии скелета – в 57–94% от всех дисплазий. Наиболее распространенной патологией являются кифосколиозы (70–80%), плоскостопие (60,5–78%), арахнодактилия (36%), полая стопа (16%), гиперкифоз, гиперлордоз

(11–19%), гипермобильность суставов (25–33%), полисегментарные ранние остеохондрозы (38%). До 27–41% дисплазий имеют изолированные или сочетанные черепно-лицевые аномалии (чаще асимметрия носовой перегородки – 33%, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава – 16%) [12, 21–24].

Патология кожи составляет до 18% от всех случаев проявлений ДСТ, в основном за счет гиперэластичности кожи (13–50%), стрий (8%), тонкой и легко ранимой кожи (6%) [1, 25, 28]. По данным А.В. Глотова, патология мышечной системы обычно проявляется гипотрофией (47%), гипотонией мышц (33%), диастазом прямых мышц живота (31%), абдоминальными и вентральными грыжами (3–19,5%) [25].

Что касается сердечно-сосудистой системы, то выделены основные типы ее поражения при ДСТ. Прежде всего, это клапанный синдром (чаще представленный пролапсом митрального клапана). Кроме того, к типичным поражениям можно отнести торакодиафрагмальный синдром (астеническую и воронкообразную грудную клетку, а также другие деформирующие варианты строения грудной клетки), сосудистый синдром (ассоциированный с поражениями сосудов эластического типа), аритмический синдром и синдром внезапной смерти [1, 6, 12, 17, 21, 22]. По данным В.Г. Арсентьева (2012), полученным при сравнении группы детей, набравших 30 баллов и более, при оценке фенотипических признаков дисплазии с группой сравнения установлено, что у детей с ДСТ выше количество ЭКГ-феноменов: в среднем, 3,16 на одного ребенка. Также у детей с ДСТ выше число изменений на ЭхоКГ (2,02 и 1,16 особенностей или малых аномалий на одного ребенка) [26, 27].

К возможным изменениям со стороны органов пищеварения, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, можно отнести висцероптоз, гастроэзофагеальный рефлюкс, мегаколон, долихосигму, аномалии развития желчного пузыря, дискинезии желчевыводящей системы, дивертикулы пищевода и диафрагмы, синдром раздраженного кишечника [12, 15, 26, 27]. В исследовании М.В. Шихиабиева (2013) показано, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) встречается в 2,7 раза чаще среди подростков с дисплазией соединительной ткани. В этой группе ГЭРБ протекает клинически тяжелее, а эрозивный эзофагит выявляется в 26,9% случаев [15]. В целом, по данным В.Г. Арсентьева (2012), у больных с дисплазией чаще встречаются стойкие (17,6 и 4,0%, $p<0,005$) и нестойкие (6,3 и 0%, $p<0,02$) деформации

желчного пузыря, избыточная подвижность печени при дыхании (5,7 и 0,0%, $p<0,05$). [27].

Дисплазия соединительной ткани и мочевыделительная система

Синдром ДСТ довольно часто сочетается и с патологией почек [1, 31, 32]. И наоборот, почти у каждого третьего пациента с ДСТ наблюдаются симптомы, характерные для поражения мочевыделительной системы: частое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурия, энурез, симптомы дисметаболической нефропатии, а при углубленном обследовании выявляются поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей [31, 32]. При ДСТ высока вероятность таких висцеральных проявлений, как нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки, мочевыводящих путей, аномалия развития мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия.

Анализ структурных изменений со стороны мочевыделительной системы представлен в ранее цитируемой работе В.Г. Арсентьева (2012). Установлено, что, по данным УЗИ почек, среди детей с ДСТ выше уровень приобретенных аномалий по сравнению с контрольной группой: гиперподвижность (12,0 и 0%, $p<0,005$), нефроптоз (6,3 и 0%, $p<0,02$), пиелоктазии (5,0 и 0%, $p<0,05$). Выше суммарная частота врожденных аномалий (8,8 и 0%, $p<0,005$), в основном за счет удвоения почек (5,0 и 0%, $p<0,02$), а также за счет более редких аномалий (синдром Фрейли, агенезия и кисты почки). Подчеркивается, что параллелизма при утяжелении комплекса внешних признаков ДСТ с нарастанием числа находок на УЗИ не выявлено [27].

В работе S. Varnero и соавт. (1992) изучалось сочетание пролапса митрального клапана с таким аутосомно-доминантным заболеванием, как поликистоз почек. Установлена высокая частота выявления пролапса митрального клапана у больных с поликистозом почек, составившая 33,3%, в группе близких родственников больных с поликистозом почек – 23,5% и только 1,7% – в группе сравнения. По мнению авторов, это может свидетельствовать о том, что общие генетические дефекты могут приводить к поражению соединительной ткани [14].

Подтверждения вовлечения мочевыделительной системы при ДСТ получены В.А. Гавриловым (2001), изучавшим взаимосвязь между хронической почечной патологией и признаками ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы у 256 детей.

Установлено, что дисплазия соединительной ткани сердца была выявлена у значительного числа обследованных больных (в 71% наблюдений, $p < 0,05$). Анализ показал, что у большинства обследованных больных (74%) отмечались II и III степени дисплазии соединительной ткани сердца, что расценивалось как выраженные изменения. При этом такие изменения наблюдались у 75% детей с острым гломерулонефритом, у 72% – с хроническим гломерулонефритом, у 100% – с интерстициальным нефритом, у 74% – с острым пиелонефритом, у 70% – с хроническим пиелонефритом, у 72% – с хроническим пиелонефритом с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, у 90% – с изолированной нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, у 64% детей – с «малыми» аномалиями почек [29].

Существуют анатомо-функциональные обоснования вовлечения почек в патологический процесс при ДСТ. Как известно, в почках образуется основной активный метаболит витамина D 1,25-дигидроксивитамин D. Ведущими внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани являются костные феномены, такие как различные виды деформации грудной клетки, астенический тип конституции, долихоцефалия, нарушения осанки. Витамин D является одним из ключевых факторов развития и созревания костной ткани в течение всей жизни человека. Известно, что основным эффектом активных форм витамина D является повышение всасывания кальция в тонкой кишке путем активации кальциевых каналов, внутриклеточного переносчика кальция кальбиндина и кальциевого насоса: за счет этих механизмов кальций переносится из энтероцитов против градиента концентрации в плазму крови. Кроме того, 1,25-дигидроксивитамин D и 24,25-дигидроксивитамин D активируют процессы дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов, а также выработку остеокальцина, главного неколлагенового белка кости.

В ряде работ показана высокая частота остеопений у больных с дисплазией соединительной ткани. Так, В.С. Барановым и соавт. (2010) было проведено обследование 66 детей с клинически выраженными признаками ДСТ. Авторы провели двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию костной ткани и определение полиморфизма генов *COL1A1* (G-T) и *VDR* (Taql), основных генов-кандидатов, обеспечивающих ремоделирование костной ткани и ассоциированных с развитием остеопороза. Выявлена высокая частота снижения минеральной плотности костной ткани у детей с ДСТ: у 54,5% в поясничном отделе по-

звоночника и у 42,4% во всем скелете, что существенно выше аналогичных данных контрольной группы (24,2 и 12,1% соответственно). Однако значимого вклада генетического полиморфизма в снижение минеральной плотности костной ткани у детей с ДСТ не выявлено [33]. Таким образом, большой интерес, в том числе в рамках концепции дисплазии соединительной ткани, представляет изучение ренальных механизмов развития остеопатии. Еще одним вариантом почечной патологии, потенциально связанным с дисплазией соединительной ткани, прогрессированием и утяжелением течения заболевания почек, развитием остеопении, является дисметаболическая нефропатия.

Так, А.В. Суворова и соавт. (2013) провели исследования детей, сочетающих признаки ДСТ и изменения в моче, характерные для дисметаболических нефропатий. При сопоставлении результатов денситометрии и биохимических анализов крови и мочи показано, что у детей с дисметаболической нефропатией отмечался остеопенический синдром с высокой активностью костного ремоделирования. По результатам денситометрии остеопороз выявлен в 28 случаях, остеопения – в 12, повышенная плотность костей – в 2, плотность костей в пределах нормы – только в 4 случаях. Данным костным изменениям соответствовали дисметаболические нарушения, преимущественно по типу гиперкальциурии – в 32 случаях. Авторы делают вывод, что вклад дисметаболических нефропатий в формирование остеопатий у детей с дисплазией соединительной ткани можно определить как значительный, наряду с аномалией коллагеновой матрицы костной ткани [15].

Сочетание ДСТ и дисметаболической нефропатии у взрослых исследовано Г.Н. Верещагиной (2008). По динамическим анализам мочи в течение нескольких лет (по анализу амбулаторных карт) в группе больных с ДСТ выявлена оксалурия у 32,6% обследованных. У 57% из них суточная оксалурия составила, в среднем, 315,6 мг/сут при норме 20–40 мг/сут [34].

В ранее цитированной работе А.В. Суворовой с целью уточнения патогенеза прогрессирования почечной патологии у больных с ДСТ проведены исследования содержания кальция параллельно в таких субстратах, как PRP (плазма, богатая тромбоцитами), PPP (плазма, бедная тромбоцитами), Serum (сыворотка) у всех обследованных больных и у группы здоровых детей. Показано, что в сыворотке группы с большей чем в других группах суммой маркеров ДСТ содержание кальция было

выше, чем в плазме (PRP). Более того, в бедной тромбоцитами плазме отмечался значительный прирост кальция по сравнению с PRP, что объясняется последствиями центрифугирования (в стандартных условиях, в пластиковых пробирках) у больных с определёнными особенностями мембраны тромбоцитов – эффект «неудержания мембраны», или «преждевременного высвобождения», результатом которого является развитие вторичного «дефекта накопления». На основании полученных данных была предложена модель патогенеза развития дисметаболических нефропатий при ДСТ:

1. Повышенная проницаемость клеточной мембраны (мембранопатия) при ДСТ в клетках эпителия почечных канальцев с нарушением активного транспорта Са.

2. Вторичная митохондриальная недостаточность с развитием почечного тубулярного ацидоза, снижением процессов тканевого дыхания и дальнейшей деструкцией мембран канальцевого эпителия.

3. Формирование симптомокомплекса дисметаболической нефропатии с развитием вторичных остеопатий [15].

Однако данные о характере изменений кальциевого обмена при ДСТ противоречивы. Так, в исследовании Т.М. Твороговой показано, что в группе из 30 подростков с ДСТ отмечено отчетливое снижение экскреции кальция в утренней порции мочи ($1,2 \pm 0,02$ ммоль/л при норме $2,5 \pm 6,2$ ммоль/л), что является отражением выраженного дефицита минерала в организме и позволяет полагать, что потребность в кальции при ДСТ гораздо выше, чем при ее отсутствии. Дефицит кальция подтвердили и результаты денситометрического исследования, которые выявили снижение костной минерализации у 18 пациентов. Анализ результатов показал, что степень деминерализации костной ткани чаще соответствовала остеопении, однако у 17% подростков был диагностирован остеопороз.

Следует подчеркнуть, что все работы базируются, преимущественно, на исследовании уровня сывороточного кальция и фосфора, выраженности кальциурии, данных денситометрии. Уровень витамина D не исследовали ни в одной из работ.

В целом, данные влияния дисметаболических нефропатий при ДСТ на течения почечных заболеваний не однозначны. Так в работе О.Ю. Фадеевой и соавт. (2013) проведено сравнение распространенности и выраженности признаков ДСТ в группах больных с дисметаболической нефропа-

тией и хроническим пиелонефритом. Установлено, что при обследовании детей с хроническим пиелонефритом 6 внешних стигм и более дисэмбригенеза выявлялось у 61% детей, а в случае дисметаболической нефропатии только у 48,3%.

Легкая степень ДСТ выявлена у 35,4% детей 1-й группы и у 31% детей 2-й группы. Средняя степень – у 46,3% детей 1-й группы и у 27,6% детей 2-й группы, тяжелая степень – у 3,7% детей 1-й группы и у 3,4% детей 2-й группы. Таким образом, в группе с хроническим пиелонефритом преобладало число детей со средней степенью тяжести синдрома ДСТ, в то время как в группе детей с дисметаболической нефропатией чаще отмечалась легкая степень тяжести данного синдрома.

При этом синдром гипермобильности суставов выявлен у 12,2% детей 1-й группы и у 13,8% детей 2-й группы, а признаки соединительнотканной дисплазии со стороны внутренних органов выявлены у 75,6% детей 1-й группы и у 86,2% детей 2-й группы. Таким образом, внешние фенотипические признаки дисплазии преобладали у больных с воспалительными заболеваниями почек, а гипермобильность и висцеральные признаки дисплазии были выявлены в равном числе случаев [15].

В другой работе этих же авторов для объяснения выявленных феноменов предпринята попытка изучения магниевого гомеостаза в группах больных с воспалительными и обменными заболеваниями почек. Показано, что средний уровень магния в сыворотке крови у детей всех групп исследования не имел достоверных отличий от контрольной группы. При оценке уровня магния в суточной моче установлены статистически значимые различия: у детей с дисметаболической нефропатией, тубулоинтерстициальным нефритом и хроническим пиелонефритом содержание магния в суточной моче было достоверно выше, чем в контрольной группе. Кроме того, при расчете клиренса магния также получены достоверные различия, а именно, увеличение показателя клиренса магния у детей всех 3 групп исследования по сравнению с контролем.

На основании литературных данных, авторы делают вывод, согласно которому экскреция магния повышается при любых интерстициальных процессах в почках. Дополнительно нарушения метаболизма магния при ДСТ могут быть связаны с каудином, изменения которого происходят при ДСТ (активации гена *CASR*). Как результат – уменьшение реабсорбции магния в почечных канальцах [15].

Е.П. Тимофеева (1997) показала некоторые особенности течения пиелонефрита у детей с дис-

плазией соединительной ткани: пиелонефрит у них чаще протекает малосимптомно, проявляясь, как правило, лишь мочевым синдромом, и характеризуется двусторонним поражением в сочетании с разнообразными врожденными аномалиями развития мочевой системы, а также с мембранно-деструктивным процессом и недостаточностью пиридоксина [30].

Е.Н. Логинова и соавт. (2015) к основным особенностям течения хронического пиелонефрита на фоне ДСТ относят изменения иммунитета при ДСТ, что обуславливает вялотекущее или очень тяжелое течение заболевания. Кроме того, увеличение жесткости сосудистой стенки, прогрессирующая эндотелиальная дисфункция при ДСТ приводят к нарушению почечной гемодинамики по механизму гиперперфузии и гиперфилтрации, что рассматривается в качестве основного механизма прогрессирования хронической болезни почек [43].

А.И. Мартынов и соавт. (2015), обобщая данные о возможных механизмах эндотелиальной дисфункции при ДСТ, указывают, что при ДСТ повышается проницаемость эндотелия, происходит замещение сосудистых слоев соединительной тканью, образуется фиброз. Увеличение жесткости артерий, в свою очередь, стимулирует формирование и прогрессирование структурной патологии артерий разного калибра [44].

Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря и энурез – возможные патогенетические связи с дисплазией соединительной ткани

В плане концепции дисплазии соединительной ткани большой интерес представляет изучение группы детей с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря, энурезом, другими синдромами нарушенного мочеиспускания.

В цитированной ранее работе В.А. Гаврилова (2001) констатирован факт крайне высокой распространенности ДСТ у детей с нарушениями мочеиспускания. Так, II и III степени ДСТ выявлены у 72% пациентов с хроническим пиелонефритом в сочетании с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря и у 90% – с изолированной нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря [29].

Одним из патогенетических механизмов развития нейрогенных дисфункций мочевого пузыря и ночного недержания мочи являются нарушения вегетативного гомеостаза. Нарушения вегетативной системы также высокоспецифичны и для дисплазии соединительной ткани.

Так, для наследственных форм ДСТ было показано, что вегетативная дисфункция является од-

ним из наиболее распространенных симптомов. По мнению некоторых авторов, вегетативную дисфункцию следует рассматривать как малый диагностический критерий синдрома гипермобильности суставов [3]. Высокая частота вегетативных дисфункций при ДСТ может быть обусловлена наследственными особенностями лимбико-ретикулярного комплекса. Так, показано, что у большинства лиц с ДСТ, предъявляющих жалобы на слабость, утомляемость, сердцебиение, выявляются признаки ортостатической неустойчивости. При этом у пациентов с синдромом Марфана в основе этих жалоб лежит ортостатическая гипотензия, а у лиц с синдромом Элерса–Данло – постуральная ортостатическая тахикардия. Изменения со стороны нервной системы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, в том числе с учетом степени выраженности, изучены в ряде работ.

Так, Л.В. Кузнецова и соавт. (2013) показали, что прослеживается корреляция между малыми аномалиями развития сердца (МАРС) и наличием врожденных арахноидальных кист головного мозга, что, вероятно, обусловлено синхронным развитием нервной и сердечно-сосудистой систем [15].

В подтверждение данных о взаимосвязи поражения нервной системы и ДСТ В.А. Тупиков (2013) установил, что детский церебральный паралич следует рассматривать как системное полиорганное заболевание, в этиопатогенезе которого важное место может занимать недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ). Число и степень выраженности фенотипических признаков НДСТ прямо коррелируют с тяжестью клинических проявлений и формой ДЦП, достигая максимума у пациентов с двойной гемиплегией [19].

М.Ф. Чухловина и соавт. (2013) у детей и подростков с неклассифицируемой дисплазией соединительной ткани (2–18 лет) выявили дорсопатию в 41,5% случаев [15]. В.Г. Арсеньев (2012) показал, что в 28,9% случаев у детей с дисплазией соединительной ткани выявляются жалобы на головные боли. Данные изменения сопровождаются значительными изменениями шейного отдела позвоночника. Наиболее частыми рентгенографическими изменениями шейного отдела позвоночника (ШОП) были подвывихи C_1C_2 (25,0%), гипоплазия C_1 (25,0%). Однако полученные данные не имеют однозначной интерпретации. Так, у детей с ДСТ не выявлена ассоциация головных болей с особенностями строения ШОП: подвывихом C_1C_2 , гипоплазией отростка C_2 , нестабильностью и нарушением статики ШОП.

При изучении магистрального кровотока сосудов головного мозга этим же автором у пациентов с ДСТ установлены артериальные и венозные гемодинамические особенности кровотока в экстракраниальных отделах магистральных сосудов: асимметрия и/или снижение скорости кровотока по позвоночным артериям (64,0%), асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам (34,0%). Частота изменений, по данным ультразвукового исследования, – 1,79 на одного ребенка [27].

Вегетативная дисфункция отмечается в 97% случаев наследственных синдромов, при недифференцированной форме ДСТ – у 78% пациентов. И все же однозначных данных о характере нарушений вегетативного гомеостаза при ДСТ на данный момент не получено. По данным одних авторов, у большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречается смешанная форма, в малом проценте случаев – ваготония. При этом выраженность клинических проявлений синдрома нарастает параллельно тяжести ДСТ [35]. С другой стороны – В.Г. Арсентьев (2012) получил противоположные данные, согласно которым по результатам кардиоинтервалографии (КИГ) частота исходной симпатикотонии среди больных с ДСТ ниже, чем в контроле (30,7 и 70,8%, $p < 0,005$), соответственно, частота ваготонии значимо выше (34,6 и 0%, $p < 0,005$). Величины индекса вегетативной реактивности в группах не различаются. Автор констатирует, что у детей с ДСТ чаще регистрируется исходный тонус с преобладанием ваготонии без выраженного преобладания вегетативной реактивности [27].

Еще одним патогенетическим механизмом, возможно связывающим нарушения мочеиспускания различного генеза и ДСТ, может быть гиперкальциурия. Гиперкальциурия и другие нарушения фосфорно-кальциевого обмена, как показано ранее, являются частыми проявлениями дисплазии соединительной ткани. При этом особый интерес, на наш взгляд, представляет малоизученная идиопатическая гиперкальциурия (ИГ). Следует отметить, что симптоматика идиопатической гиперкальциурии у детей и взрослых существенно различается. Если у взрослых пациентов ИГ наиболее часто сочетается с развитием нефролитиаза и реже – остеопороза, у детей на первый план, как правило, выходят так называемые «некалькулезные проявления». К этим проявлениям идиопатической гиперкальциурии у детей следует отнести микро- и макрогематурию, дисфункции опорожнения мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, рецидивирующую абдоминальную боль [36, 37]. Гиперкальциурия у детей часто сочетается

с различными жалобами со стороны мочевого тракта, включая повышенную частоту мочеиспусканий, императивные позывы к мочеиспусканию (ургентность), дизурию, энурез. Используя известное соотношение Ca/Cr, американские исследователи провели ретроспективный анализ состояния 288 детей с функциональными нарушениями опорожнения на протяжении 8 лет. 22 пациента имели макрогематурию и дисфункциональные нарушения опорожнения; 102 – микрогематурию и нарушения опорожнения; 66 – только повышенную частоту мочеиспусканий в течение дня; 45 – только дизурию и 53 – комбинированную симптоматику, включавшую повышенную частоту мочеиспусканий, ургентность и дизурию. Оказалось, что во всех группах количество детей, имевших идиопатическую гиперкальциурию, колебалось от 21 (только повышенная частота мочеиспусканий в течение дня) до 30% (микрогематурия и нарушение опорожнений) [38]. Подобная частота нарушений опорожнения мочевого пузыря у пациентов с идиопатической гиперкальциурией, значительно превосходящая показатели контрольных групп, была подтверждена и в работах других авторов. Так, среди 529 детей с дизурией и дневным учащением мочеиспускания гиперкальциурию имели 32,2 и 32,6% соответственно [39]. В исследовании, проведенном среди пациентов нефрологического отделения г. Барнаула с нейрогенными расстройствами мочеиспускания, идиопатическая гиперкальциурия, диагностированная по уровню кальция-креатининового коэффициента при нормальном содержании кальция в плазме крови, была выявлена у 41 ребенка, что составило 62,1% от всех обследованных детей [45].

Заключение

Таким образом, дисплазия соединительной ткани с высокой частотой встречается в группах больных с различной почечной патологией. Существуют общие патогенетические основы для формирования симптомокомплекса ДСТ и нейрогенных расстройств мочеиспускания. Прежде всего, это высокая частота вегетативных дисфункций у больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания и ДСТ. В последнее время получены новые данные о влиянии гиперкальциурии на развитие нейрогенных расстройств мочеиспускания, что также объединяет их с ДСТ.

Таким образом, ДСТ может утяжелять течение заболеваний, протекающих с расстройствами мочеиспускания по нескольким причинам, что требует проведения новых исследований в данном направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Земцовский ЭВ. Соединительнотканые дисплазии сердца. ТОО «Политекс-Норд-Вест», СПб., 2000; 4-115 [Zemcovskij JeV. Soedinitel'notkannye displazii serdca. TOO «Politeks-Nord-Vest», SPb., 2000; 4-115]
2. Земцовский ЭВ. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани. *Дисплазия соед ткани* 2008; (1): 5-9 [Zemcovskij JeV. Nediifferencirovannye displazii soedinitel'noj tkani. Sostojanie i perspektivy razvitiya predstavlenij o nasledstvennyh rasstrojstvah soedinitel'noj tkani. Displazija soed tkani 2008; (1): 5-9]
3. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Березовская ГА и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Российские рекомендации (II пересмотр). *Рос кардиолог журн* 2012; 5-27 [Zemcovskij JeV, Malev JeG, Berezojskaja GA i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Rossijskie rekomendacii (II peresmotr). Ros kardiolog zhurnal 2012; 5-27]
4. Нечаева ГИ, Яковлев ВМ, Конев ВП и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Леч врач* 2008; (2): 22-28 [Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP i dr. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie. Lech vrach 2008; (2): 22-28]
5. Нечаева ГИ, Викторова ИВ, Друк ИВ и др. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. *Пульмонология* 2004; (2): 116 [Nechaeva GI, Viktorova IV, Druk IV i dr. Displazija soedinitel'noj tkani: pul'monologicheskie aspekty. Pul'monologija 2004; (2): 116]
6. Нечаева ГИ, Конев ВП, Викторова ИА и др. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Рос. мед. вести* 2004; (3): 25-32 [Nechaeva GI, Konev VP, Viktorova IA i dr. Metodologija kuracii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani semejnym vrachom v aspekte profilaktiki rannej i vnezapnoj smerti. Ros. med. vesti 2004; (3): 25-32]
7. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Березовская ГА и др. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. *Российские нац рекомендации* 2009; 66 [Zemcovskij JeV, Malev JeG, Berezojskaja GA i dr. Nasledstvennye narusheniya struktury i funkcii soedinitel'noj tkani. Rossijskie nac rekomendacii 2009; 66]
8. Кадурина ТИ, Горбунова ВН, ред. Дисплазия соединительной ткани. Элби, СПб., 2009; 4-714 [Kadurina TI, Gorbunova VN, red. Displazija soedinitel'noj tkani. Jelbi, SPb., 2009; 4-714]
9. Гнусаева СФ, Кадурина ТИ, Семьякина АН, ред. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. М., 2010; 5-482 [Gnusaeva SF, Kadurina TI, Semjachkina AN, red. Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. M., 2010; 5-482]
10. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA* 1989; 262 (4): 523-528
11. Schutte JE, Gaffney FA, Blomqvist CG et al. Distinctive anthropometric characteristics of women with mitral valve prolapse. *Am J Med* 1981; 71 (4): 533-538
12. Шияев РР, Шальнов СН. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. *Вопросы соврем педиатрии* 2003; (5): 61-67 [Shiljaev RR, Shal'nov SN. Displazija soedinitel'noj tkani i ee svjaz' s patologiej vnutrennih organov u detej i vzroslyh. Voprosy sovrem pediatrii 2003; (5): 61-67]
13. Tocchioli F1, Ghionzoli M, Pepe G et al. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association. *Laparoendosc Adv Surg* 2012; 22(5): 508-513
14. Varnero S1, Becchi G, Bormida R et al. Valvular prolapse in autosomal dominant polycystic kidney. *Ital Cardiol* 1992; 22(7): 825-828
15. Гнусаева СФ, Кадурина ТИ, Николаева ЕА, ред. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. *Российский сборник научных трудов с международным участием*. М., 2013. № 3. [Gnusaeva SF, Kadurina TI, Nikolaeva EA, red. Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Rossijskij sbornik nauchnyh trudov s mezhdunarodnym uchastiem (Moskva 2013 № 3)]
16. Вест СД. Секреты ревматологии. Секреты медицины, СПб., 1999; 4-768 [Vest SD. Sekrety revmatologii. Sekrety mediciny, SPb., 1999; 4-768]
17. Яковлев ВМ, Карпов РС, Швецова ЕВ. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Сиб издат дом, Т., 2003; 3-144 [Jakovlev VM, Karpov RS, Shvecova EV. Soedinitel'notkannaja displazija mitral'nogo klapana. Sib izdat dom, T., 2003; 3-144]
18. Нестеренко ЗВ. Феномен дисплазии соединительной ткани. *Укр мед альманах* 2008; (4): 105-109 [Nesterenko ZV. Fenomen displazii soedinitel'noj tkani. Ukr med al'manah 2008; (4): 105-109]
19. Тупиков ВА. Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с церебральным параличом. *Травм и ортопед России* 2013; (3): 51-56 [Turikov VA. Projavenija nediifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej s cerebral'nym paralichom. Travmatologija i ortopedija Ros 2013; (3): 51-56]
20. Демин ВФ, Ключников СО, Ключникова МА. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. *Вопр соврем педиатрии* 2005; (1): 50-56 [Demin VF, Kljuchnikov SO, Kljuchnikova MA. Znachenie soedinitel'notkannyh displazij v patologii detskogo vozrasta // Voprosy sovrem pediatrii 2005; (1): 50-56]
21. Викторова ИА. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Автореф.* (Омск ОмГМА 2004; 2-41) [Viktorova IA. Metodologija kuracii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani semejnym vrachom v aspekte profilaktiki rannej i vnezapnoj smerti. Avtoreferat (Omsk OmGMA 2004; 2-41)]
22. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. *Казанск мед журн* 2007; (5): 2-5 [Kadurina TI, Gorbunova VN. Sovremennye predstavlenija o displazii coedinitel'noj tkani. Kazan med zhurn 2007; (5): 2-5]
23. Пономаренко ЮВ. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной соединительнотканной дисплазии. *Казанск мед журн* 2007; (5): 15-17 [Ponomarenko JuV. Gipermobil'nost' sustavov pri sindrome nediifferencirovannoj soedinitel'notkannoj displazii. Kazan med zhurn 2007; (5): 15-17]
24. Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists. 2003; 3-234
25. Глотов А. В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук* (Новосибирск НГМА 2005; 2-39) [Glotov A. V. Klinicheskaja i strukturno-funkcional'naja harakteristika immunnoj sistemy pri displazii soedinitel'noj tkani. Avtoref. dis. ... kand.med nauk (Novosibirsk NGMA 2005; 2-39)]
26. Арсентьев ВГ, Арзуманова ТИ, М.В. Асеев МВ и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков. *Педиатрия* 2009; (1): 136-138 [Arsent'ev VG, Arzumanova TI, M.V. Aseev MV i dr. Poliorgannnye narusheniya pri displazijah soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov. Pediatrija 2009; (1): 136-138]
27. Арсеньев ВГ. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук* (СПб., 2012; 2-39) [Arsen'ev VG. Displazija soedinitel'noj tkani kak konstitucional'naja osnova poliorgannyh narushenij. Avtoref. dis. ... kand.med nauk (Sank-Peterburg 2012; 2-39)]
28. Суханова ГА. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях: *Автореф. дис. ... канд. мед. наук* (Барнаул 1993; 2-20) [Suhanova GA. Vyjavlenie i korrekcija narushenij gemostaza pri mезенhimal'nyh displazijah: Avtoref. dis. ... kand.med nauk (Barnaul 1993; 2-20)]
29. Гаврилова ВА, Домницкая ТМ, Фисенко АП и др. Результаты эхокардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы. *Мед науч и учебн – метод журн* 2001; 3: 80-83 [Gavrilova VA, Domnickaja TM, Fisenko AP i dr. Rezul'taty jehokardiograficheskogo issledovanija detej s zabolevanijami mochevyvodyashhej sistemy. Med nau i uch – metod zhur 2001; 3: 80-83]
30. Тимофеева ЕП. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук* (Новосибирск,

1996; 2-20) [Timofeeva EP. Displazija soedinitel'noj tkani u detej s vrozhdennymi anomalijami razvitiya organov mochevoj sistemy. Avtoref. dis. ... kand.med.nauk (Novosibirsk 1996; 2-20)]

31. Кадурина ТН. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани. *Вести аритмологии* 2000; (18): 87 [Kadurina TN. Porazhenie serdechno-sosudistoj sistemy u detej s razlichnymi variantami nasledstvennoj boleznej soedinitel'noj tkani. *Vesti aritmologii* 2000; (18): 87]

32. Sorokin V, Johnson V, Rogovski N et al. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. *J Reprod Med* 1994; 39(4): 281-284

33. Арсеньев ВГ, Асеев ВС, Баранов ВС и др. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани. *Педиатрия* 2010; (5): 73-77 [Arsen'ev VG, Aseev VS, Baranov VS i dr. Issledovanie mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u detej i podrostkov s displazijami soedinitel'noj tkani. *Pediatrija* 2010; (5): 73-77]

34. Верещагина ГН. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению. Методическое пособие для врачей. (Новосибирск НГМУ 2008; 3- 37) [Vereshhagina GN. Sistemnaja displazija soedinitel'noj tkani. Klinicheskie sindromy, diagnostika, podhody k lecheniju. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. (Novosibirsk NGMU 2008; 3- 37)]

35. Нечаева ГИ, Яковлев ВМ, Конев ВП и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Леч врач* 2008; (2): 56-68 [Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP i dr. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie. *Lech vrach* 2008; (2): 56-68]

36. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994; 152 (4): 1226-1228

37. Михеева НМ, Выходцева ГИ, Зверев ЯФ, Лобанов ЮФ. Клинико-лабораторные проявления идиопатической гиперкальциурии у детей. *Фунд. исследования* 2013; 7(2): 350-352 [Miheeva N.M., Vyhodceva G.I., Zverev Ja.F., Lobanov Ju.F. Kliniko-laboratornye projavlenija idiopatcheskoj giperkal'ciurii u detej. *Fund. issledovaniya* 2013; 7(2): 350-352]

38. Parekh DJ, Pope JC, Adams MC et al. The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol* 2000; 164 (3, Pt. 2): 1008-1010

39. Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A et al. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21 (4): 673-677

40. Инзель ТН, Гаглоева ЛМ, Ковальский СВ. Диагностическое значение специфических генотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани. *Урология* 2000; (3): 8-9 [Inzel' TN, Gagloeva LM, Koval'skij SV. Diagnosticheskoe znachenie specificheskikh genotipicheskikh markerov anomalij razvitiya pochek, associirovannyh s sindromom displazii soedinitel'noj tkani. *Urologija* 2000; (3): 8-9]

41. Неймарк АИ, Сибиль ИЭ, Таранина ТС. Морфологические изменения и нарушения гемостаза как проявление мезенхимальной дисплазии у больных нефроптозом. *Урология и нефрология* 1998; (1): 29-31 [Nejmark AI, Sibul' IJe, Taranina TS. Morfologicheskie izmenenija i narushenija gemostaza kak projavlenie mezenhimal'noj displazii u bol'nyh nefroptozom. *Urologija i nefrologija* 1998; (1): 29-31]

42. Остроумова ОД. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и нейровегетативный статус при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук* (М., 1998; 3-48) [Ostroumova OD. Funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy i nejrovegetativnyj status pri sindrome displazii soedinitel'noj tkani serdca. Avtoref. dis. ... kand.med.nauk (M., 1998; 3-48)]

43. Логинова ЕН, Нечаева ГИ, Надеж ЕВ и др. Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2015; (9): 68-71 [Loginova EN, Nechaeva GI, Nadej EV i dr. Pielonefrit u pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani: osobennosti kliniki, diagnostiki i lechenija. *Lechashhij vrach* 2015; (9): 68-71]

44. Мартынов АИ, Гудилитн ВА, Дрокина ОВ и др. Дисфунк-

ция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Лечащий врач* 2015; (2): 56-59 [Martynov AI, Gudilitn VA, Drokina OV i dr. Disfunkcija jendotelija u pacientov s displazijami soedinitel'noj tkani. *Lechashhij vrach* 2015; (2): 56-59]

45. Михеева НМ, Текутьева НА, Зверев ЯФ и др. Идиопатическая гиперкальциурия и нейрогенные расстройства мочеиспускания у детей г. Барнаула. *Клин нефрология* 2013; (5): 42-44 [Miheeva NM, Tekut'eva NA, Zverev JaF i dr. Idiopatcheskaja giperkal'ciurija i nejroennye rasstrojstva mocheispuskanija u detej g. Barnaula. *Klin nefrologija* 2013; (5): 42-44]

Сведения об авторах:

Латышев Дмитрий Юрьевич

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: ldy2014@mail.ru

D.Y. Latishev

Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propedeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-182; E-mail: ldy2014@mail.ru

Текутьева Надежда Анатольевна

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: vlamax-t@mail.ru Nadezda Tekutyeva

Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propedeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-049; E-mail: vlamax-t@mail.ru

Проф. Лобанов Юрий Федорович

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: luf@list.ru

Prof. Urrii. F. Lobanov, DMedSci

Affiliations: Russia 656000, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propedeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-182; E-mail: luf@list.ru

Проф. Зверев Яков Федорович

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: zver@asmu.ru

Prof. Ycov. F. Zverev, DMedSci

Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Pharmacology. Phone: (3852) 619-182; E-mail: zver@asmu.ru

Доц. Михеева Наталия Михайловна

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: micheeva.1974@mail.ru

N.M. Miheeva

Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propedeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-182; E-mail: micheeva.1974@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.08.2015 г.

Принята в печать: 25.01.2016 г.