

УДК 616.71-007.234

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Д.О. АХМЕТЖАНОВА¹, Р.Л. ИВАНОВА¹, Ю.Ф. ЛОБАНОВ²

¹Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан,

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия



Ахметжанова Д.О.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани имеет ряд общих механизмов с неполноценным формированием кости, в том числе с недостаточной ее минерализацией в детском возрасте. Достаточно высока частота сочетаний дисплазии соединительной ткани с остеопенией и остеопорозом, что приводит к гипотезе о целесообразности комплексного лечения таких сочетаний.

Цель исследования. Разработка способа комплексной коррекции патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей и оценка его клинической эффективности.

Материал и методы. Обследованы 180 детей в возрасте от 3 до 16 лет, распределенные на 2 идентичные по численности и возрастно-половому составу группы.

Диагностировали недифференцированную дисплазию соединительной ткани и снижение минеральной плотности костной ткани у всех включенных в исследование. Определяли концентрацию 25-гидроксивитамина D, кальция и магния в крови, экскрецию гликозаминогликанов. Проводили ультразвуковую денситометрию пяточной кости. Пациенты находились под проспективным наблюдением в течение 2 лет.

В группе сравнения назначали препараты кальция и витамина D₃ в возрастных лечебных дозах курсом 6 месяцев с последующим переходом на профилактические дозы.

В основной группе кроме применения витамина D₃ и кальция назначался препарат хондроитин-сульфата натрия – в течение 3 месяцев и после перерыва в 6 месяцев – повторный 3-месячный курс, а также препарат магния в возрастной лечебной дозировке, продолжительность курса 6 месяцев с переходом на поддерживающую дозу до конца наблюдения.

Результаты исследования. Уровень t-критерия при денситометрии в основной группе возрастал более быстрыми темпами, чем в группе сравнения. Значимость различий с контрольной группой отсутствовала через 18 и 24 месяца лечения. Через 24 месяца значимые различия в пользу основной группы были определены по частоте нормализации уровня МПКТ ($\chi^2=11,90$, $p=0,015$). При этом не было выявлено существенных различий по содержанию в крови метаболита витамина D и кальция. Напротив, по содержанию магния через 6 месяцев были выявлены значимые различия между группами детей с патологией в пользу основной группы, сохранившиеся до конца исследования. Снижение экскреции ГАГ в динамике исследования было выявлено только у детей основной группы. Этот процесс продолжался после 6 месяцев и по крайней мере до 9 месяцев, а в течение всего периода наблюдения от 6 до 24 месяцев данный показатель был ниже в основной группе, чем в группе сравнения.

Выводы

1) Использование комплексного лечения детей с сочетанием недифференцированной дисплазии соединительной ткани и снижения МПКТ способствует повышению последней и в значительном числе случаев (свыше 20%) – полной нормализации в течение 2-х лет.

2) Комплексное лечение также обеспечивает коррекцию патогенетических механизмов ДСТ, что должно оказывать позитивное воздействие на состояние соединительной ткани и ее адекватное формирование в случае своевременного назначения терапии.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; минеральная плотность костной ткани; комплексное лечение; витамин D; кальций; магний; гликозаминогликаны.

Для цитирования: Ахметжанова Д.О., Иванова Р.Л., Лобанов Ю.Ф. Комплексная коррекция механизмов патогенеза недифференцированной дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей // Медицина (Алматы). – 2018. - №3(189). – С. 146-152

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БАЛАЛАРДАҒЫ ДӘНЕКЕР ТІННІ ДИСПЛАЗИЯСЫ ЖӘНЕ ОСТЕОПЕНИЯ СИНДРОМЫ ПАТОГЕНЕЗИНІҢ МЕХАНИЗМДЕРІН КЕШЕНДІ ТҮЗЕТУ

Д.О. АХМЕТЖАНОВА¹, Р.Л. ИВАНОВА¹, Ю.Ф. ЛОБАНОВ²

¹Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы,

²Алтай Мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей

Дәнекер тінінің дифференцирленбеген дисплазиясы сүйектің толық емес қалыптасуы мен сондай-ақ балаларда оның жеткіліксіз минерализациясымен бірқатар ортақ механизмдері бар. Дәнекер тінінің дисплазиясы (ДТД) остеопения және остеопорозбен қатарласуы біршама жоғары және мұндай қатарласулар кешенді емнің арнайы түріне тәуелді.

Контакты: Ахметжанова Динара Оралгазыевна, докторант PhD второго года обучения, Государственный медицинский университет города Семей, кафедра педиатрических дисциплин, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103, индекс 071400. E-mail: omarov.n83@mail.ru

Contacts: Dinara O. Akhmetzhanova, PhD Student of the second year of State Medical University of Semey, Department of Pediatric Subject, Semey c., Abay Kunanbaev str., 103, index 071400. E-mail: omarov.n83@mail.ru

Поступила: 22.02.2018

Зерттеудің мақсаты. ДТД патогенетикалық механизмдерін және балалардағы остеопения синдромын кешенді түзеу әдістерін құрастыру, оның клиникалық тиімділігін бағалау.

Материал және әдістері. 3 пен 16 жас аралығындағы 180 бала жас жыныстық құрамы бірдей екі топқа бөлінген.

Зерттеуге енгізілген барлық балаларға дәнекер тінінің дифференцирленбеген дисплазиясы мен сүйек тінінің минералды тығыздығының (СТМТ) төмендеуі бойынша диагностикалау жүргізілді. Қандағы 25-гидрокси D-дәруменінің концентрациясы, кальций және магний, гликозаминогликандар экскрециясы анықталды. Өкше сүйегіне ультрадыбыстық денситометриясы жүргізілді. Науқастар 2 жыл көлемінде проспективті бақылауда болды.

Бақылау тобындағы балаларға кальций және D3 дәрумені 6 ай бойы ересектер дозасында берілді, кейіннен профилактикалық дозаға ауыстырылды.

Негізгі топта D3 дәрумені мен кальций, сонымен қатар натрий хондроитин сульфатын 3-ай мерзімінде береміз. 6-ай үзілістен кейін, қайталап 3-ай көлемінде береміз. Қосымша магний препаратын ересектердің емдік дозасында 6-ай көлемінде, кейіннен зерттеудің соңына дейін қолдаушы дозада береміз.

Нәтижелері және талқылауы. Негізгі топта денситометрияның T-критерий дәрежесі салыстырмалы топқа қарағанда жылдам қарқынмен өсті. Қорытынды топтың айырмашылық маңыздылығы 18 және 24 емнен кейін жоғала бастады. 24 айдан кейін, негізгі топтың айқын айырмашылықтары СТМТ ($\chi^2 = 11,90$, $p = 0,015$) қалыпты деңгейінің жиілігі бойынша анықталды. Бұл жағдайда D дәруменінің метаболиті мен кальцийдің қандағы деңгейінде айырмашылықтар болмады. Қандағы магний деңгейінің керісінше патологиясы бар балаларға қарағанда негізгі топтағы балаларда 6 айдан кейін айырмашылығы байқалды және зерттеу аяқталғанға дейін сақталды. Негізгі зерттеу тобындағы балаларда динамикада глюкозаминглюконның экскрециясы төмендеді.

Бұл жағдай 6 айдан кем дегенде 9 айға дейін созылған, бақылау кезеңінде бұл көрсеткіш 6 айдан 24 айға дейін салыстырмалы топқа қарағанда негізгі топта төмен болды.

Қорытынды:

1) дәнекер тінінің дифференцирленбеген дисплазиясы және СТМТ төмендеуінде кешенді емді қолданусоңғы көрсеткіштің жоғарылауына әсер етті және көп жағдайда (20% жоғары) 2 жасқа дейін толық қалыпқа келеді.

2) ДТД патогенетикалық механизмін коррекциялауды кешенді ем қамтамасыз етеді, ол өз кезегінде дәнекер тінінің жағдайына байланысты және уақытылы ем қолданғанда позитивті әсер береді.

Негізгі сөздер: дәнекер тінінің дифференцирленбеген дисплазиясы, сүйек тінінің минералды тығыздығы, кешенді емдеу, D дәрумені, кальций, магний, гликозаминогликандар.

SUMMARY

COMPLEX CORRECTION OF PATHOGENESIS MECHANISMS OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND OSTEOPENIC SYNDROME IN CHILDREN

DO AKHMETZHANOVA¹, RL IVANOVA¹, YUF LOBANOV²

¹ Semey State Medical University, Semey c., Republic of Kazakhstan,

²Altay State Medical University, Barnaul c., Russia

Undifferentiated connective tissue dysplasia has a number of general mechanisms with inadequate bone formation, including lack of its mineralization in childhood. The frequency of combinations of connective tissue dysplasia with osteopenia and osteoporosis is quite high, which leads to the hypothesis of the advisability of complex treatment of such combinations.

The aim of the study was to develop a method for complex correction of pathogenetic mechanisms of connective tissue dysplasia and osteopenic syndrome in children and an assessment of its clinical efficacy.

Materials and methods. 180 children aged from 3 to 16 years old, divided into 2 groups identical in size and age and sex, were examined.

Diagnosed undifferentiated connective tissue dysplasia and reduced bone mineral density in all those included in the study. The concentration of 25-hydroxyvitamin D, calcium and magnesium in the blood, excretion of glycosaminoglycans was determined. Ultrasonic densitometry of the calcaneus was performed. Patients were under prospective observation for 2 years.

In the comparison group, calcium and vitamin D3 preparations were administered at age 6-month treatment doses, followed by a transition to prophylactic doses.

In the main group, in addition to the use of vitamin D3 and calcium, a preparation of sodium chondroitin sulfate was given - within 3 months and after a break of 6 months - a repeated 3-month course, as well as a magnesium preparation in the age-related therapeutic dosage, the duration of the course is 6 months, with transition to a maintenance dose until the end of observation.

Results of the study. The t-test level for densitometry in the main group increased more rapidly than in the comparison group. The significance of differences with the control group was absent after 18 and 24 months of treatment. After 24 months, significant differences in favor of the main group were determined by the rate of normalization of the BMD level ($\chi^2 = 11.90$, $p = 0.015$). At the same time, there were no significant differences in the content of the metabolite of vitamin D and calcium in the blood. In contrast, magnesium content after 6 months revealed significant differences between groups of children with pathology in favor of the main group, which persisted until the end of the study. The decrease in GAG excretion in the study dynamics was revealed only in the children of the main group. This process

continued after 6 months and at least up to 9 months, and during the entire observation period from 6 to 24 months, this indicator was lower in the main group than in the comparison group.

Conclusions:

1) The use of complex treatment of children with a combination of undifferentiated connective tissue dysplasia and a decrease in BMD helps to increase the latter and in a significant number of cases (over 20%) - full normalization within 2 years.

2) Complex treatment also provides correction of pathogenetic mechanisms of DST, which should have a positive effect on the state of connective tissue and its adequate formation in the case of timely administration of therapy.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, bone mineral density, complex treatment, vitamin D, calcium, magnesium, glycosaminoglycans.

For reference: Akhmetzhanova DO, Ivanova RL, Lobanov YuF. Complex correction of pathogenesis mechanisms of undifferentiated connective tissue dysplasia and osteopenic syndrome in children. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):146-152 (In Russ.)

Развитие соединительной ткани контролируется комплексом генов, кодирующих входящие в ее состав белки и ферментные комплексы, осуществляющие синтез небелковых компонентов [1, 2]. Нарушения развития соединительной ткани связаны обычно с возникновением синдрома недифференцированной дисплазии и только в относительно небольшом числе случаев – с дисплазиями, выделенными в виде конкретных генетических синдромов (Марфана, Эллера-Данлоса, Стиклера и др.) [3, 4].

В настоящее время частота ДСТ в популяции возрастает [5, 6, 7], что может быть связано как с воздействием неблагоприятных экологических факторов, так и, отчасти, с лучшим выявлением и учетом этой патологии.

Развитие соединительной и костной ткани является сопряженным, что связано как с общностью происхождения, так и с действием единых патогенетических механизмов [8, 9]. Поэтому не исключено, что частота нарушений формирования костной ткани у детей с дисплазией соединительной будет выше, а клиническое течение – тяжелее. Эта гипотеза рассматривается и доказывается в ряде проведенных в последние годы исследований [10, 11].

Лечение детей с ДСТ предусматривает применение ряда средств, обычно не используемых в комплексе профилактики и лечения снижения минеральной плотности костной ткани в этом же периоде, тогда как целесообразным представляется использование комплекса обоих подходов в случае наличия сочетанной патологии.

Цель исследования – разработка способа комплексной коррекции патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей и оценка его клинической эффективности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 180 детей в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст 10,7±1,1 года), в том числе 72 мальчика и 108 девочек.

Критерии включения:

- возраст от 3 до 16 лет;
- наличие фенотипических признаков недифференцированной ДСТ (не менее 4), позволяющих установить данный диагноз;
- наличие снижения МПКТ не менее 25 перцентилей от возрастной нормы;
- полное обследование согласно Протоколу исследования;

- прохождение полного курса разработанной терапии и дальнейшее проспективное наблюдение не менее 6 месяцев.

Критерии исключения:

- наличие или анамнез сопутствующих тяжелых соматических, онкологических, хронических инфекционных заболеваний, предполагающих вероятность развития вторичного остеопороза либо других повреждений костной ткани в результате воздействия данной патологии и/или ее лечения;

- наличие диагностированных патологических генетических синдромов, в том числе дифференцированных форм ДСТ;

- обоснованные сомнения в проведении рекомендованного лечения в амбулаторных условиях.

Включение детей в исследование осуществлялось при наличии информированного согласия их самих (в возрасте старше 14 лет) и/или их родителей (опекунов).

Наличие дисплазии соединительной ткани определялось в соответствии с Российскими рекомендациями «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани» [12].

У обследованных определяли содержание основного циркулирующего активного метаболита витамина D – 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) [13], кальция и фосфора в сыворотке крови и минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Концентрацию кальция изучали унифицированным колориметрическим методом (с окрезолфталеин-комплексом), фосфора – молибдатным UV-методом. Содержание 25(OH)D определяли с применением иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Био Хим Мак». Дефицит витамина D диагностировали при концентрации 0-20 нг/мл, недостаточность витамина D 21-29 нг/мл, оптимальным уровнем обеспечения витамина считался при концентрации витамина 30-75 нг/мл [14].

Денситометрию пяточной кости проводили на аппарате Sunlight 2000.

Коррекцию нарушений формирования костной ткани проводили в зависимости от группы. В группе сравнения (90 человек, 36 мальчиков и 54 девочки, средний возраст 10,8±1,0 года) было осуществлено назначение кальция D₃ никомед в возрастных лечебных дозах курсом 6 месяцев с последующим переходом на профилактические дозы.

Кроме того, применялись поливитаминовые препараты, а также предписывалась диета с обязательным введением продуктов, содержащих кальций.

В основной группе (90 человек: 34 мальчика и 56 девочек, средний возраст $10,6 \pm 1,1$ года) кроме применения препаратов витамина D и кальция D_3 никомед в аналогичной группе сравнения дозировке применялись дополнительные медикаментозные методы коррекции ДСТ. Назначался препарат хондроитинсульфата натрия – в течение 3 месяцев и после перерыва в 6 месяцев – повторный 3-месячный курс. Использовали препарат магния в возрастной лечебной дозировке, продолжительность курса 6 месяцев, с переходом на поддерживающую дозу до конца наблюдения.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей (МПКТ в пределах 10 перцентилей от возрастных нормативов, не более 2 фенотипических признаков ДСТ) в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст – $10,9 \pm 0,9$ года). В диете данной группы при первичном обследовании рекомендовалось рациональное содержание кальция либо прием препаратов кальция в профилактических дозах.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SPSS версии 20 для Windows.

Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского), группировку данных по задаваемым критериям. Анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием параметрических (Стьюдента), либо при несоблюдении критериев применимости (равенство дисперсий и нормальность распределения выборки) непараметрических методов (Манна-Уитни, Вилкоксона). Для анализа таблиц сопряженности использовали двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 .

При проведении статистического анализа критический уровень значимости p , α принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа уровня МПКТ в группах обследованных представлены на рисунке 1.

В контрольной группе практически здоровых детей показатели МПКТ в течение периода проспективного наблюдения практически не изменялись (учитывая расчеты критерия соответственно возрасту) и находились в пределах нормы.

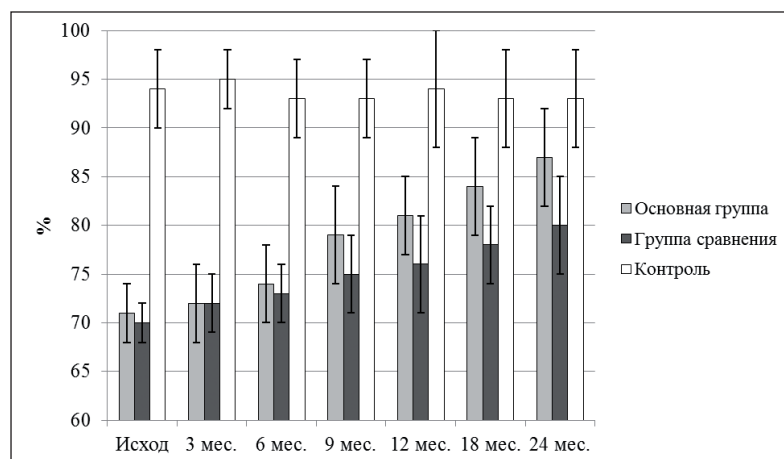


Рисунок 1 – Динамика МПКТ (t-критерий) у детей обследованных групп

В группе сравнения применение лечебной программы обеспечило повышение t-критерия в течение первого года наблюдения на 8,6% от исходного ($p > 0,05$) и в течение двух лет – на 14,3% ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие значимости различий с начальными показателями, достигнутый результат обеспечил снижение различий с контрольной группой – с 25,5% при первичном обследовании ($p = 0,01$) до 13,9% через 24 месяца ($p > 0,05$).

Уровень t-критерия в основной группе возрастал более быстрыми темпами, чем в группе сравнения. Через 12 месяцев превышение среднего показателя над определенным в начале исследования составило 14,1% ($p > 0,05$), а через 24 месяца достигло 22,5% ($p = 0,037$). Значимость различий с контрольной группой отсутствовала через 18 и 24 месяца лечения. В то же время не было выявлено значимых различий показателя между обследованными группами детей с сочетанием снижения МПКТ и недифференцированной ДСТ, получавших различные варианты лечения.

В таблице 1 представлено распределение детей в группах в зависимости от степени снижения МПКТ по срокам обследования.

В срок 12 месяцев не было выявлено существенных различий между группами по численности отдельных категорий, выделенных в зависимости от снижения МПКТ. Через 24 месяца значимые различия были определены в пользу основной группы ($\chi^2 = 10,87$, $p = 0,019$).

На рисунке 2 представлены данные о динамике содержания метаболита витамина D - $25(OH)D$ в крови у детей обследованных групп.

Таблица 1 – Распределение детей по степени снижения МПКТ

Группа		Срок обследования								
		начало исследования			12 месяцев			24 месяца		
		>25%	10-25%	<10%	>25%	10-25%	<10%	>25%	10-25%	<10%
Основная	абс.	90	-	-	40	47	3	15	56	19
	%	100	-	-	44,4	52,2	3,3	16,7	62,2	21,1
Сравнения	абс.	90	-	-	55	35	-	37	47	6
	%	100	-	-	61,1	38,9	-	41,1	52,2	6,7

Рост данного показателя в группах детей, получавших лечение, наблюдался достаточно быстро и, благодаря использованию терапевтических доз препаратов, его уровень превышал показатели контрольной группы в течение первого года наблюдения. Не было существенных различий между группами в зависимости от проводимой терапии, а также с контролем с момента первого повторного обследования (3 месяца) и до конца наблюдения.

На рисунке 3 показана динамика содержания кальция в крови обследованных детей.

Содержание кальция в крови вело себя аналогично показателям метаболита витамина D. Значимые различия с показателем контроля были нивелированы уже через 3 месяца, в срок 6 и 9 месяцев наблюдалось превышение над уровнем контрольной группы, а начиная с 12 месяцев, значения показателя нивелировались во всех трех группах обследованных детей.

На рисунке 4 представлены данные о содержании магния в крови обследованных детей.

На всем протяжении исследования содержание магния в крови детей основной группы превышало показатели обеих подгрупп детей с ДСТ в сочетании с остеопеническим синдромом и не имело существенных колебаний.

Проводимое лечение оказало определенное воздействие на данный показатель только в основной группе. Уже через 3 месяца значимые различия с контрольной группой не определялись. Через 6 месяцев были выявлены значимые различия между группами детей с патологией (на 15,7%, $p=0,033$), сохранявшиеся до конца исследования.

Динамика экскреции гликозаминогликанов с мочой в сравниваемых группах представлена на рисунке 5.

Снижение экскреции ГАГ в динамике исследования было выявлено только у детей основной группы. Этот процесс продолжался после 6 месяцев и по крайней мере до 9 месяцев, причем различия с исходным показателем в этот срок составили 60,9% ($p<0,001$), а с показателем группы сравнения – 59,1% ($p<0,001$). Тем не менее, наблюдалось значимое превышение уровня показателя над контролем на протяжении всего исследования. Это свидетельствует о сохранении патогенетических механизмов ДСТ в активном состоянии.

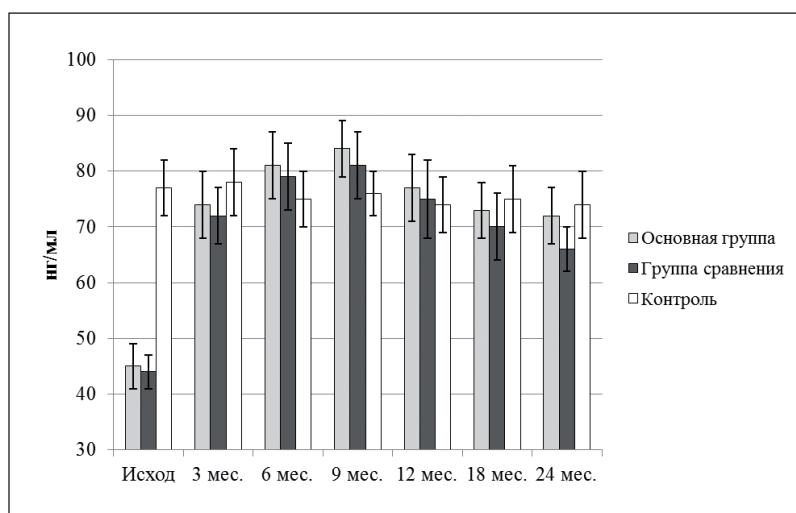


Рисунок 2 – Динамика содержания 25(OH)D в крови у детей обследованных групп

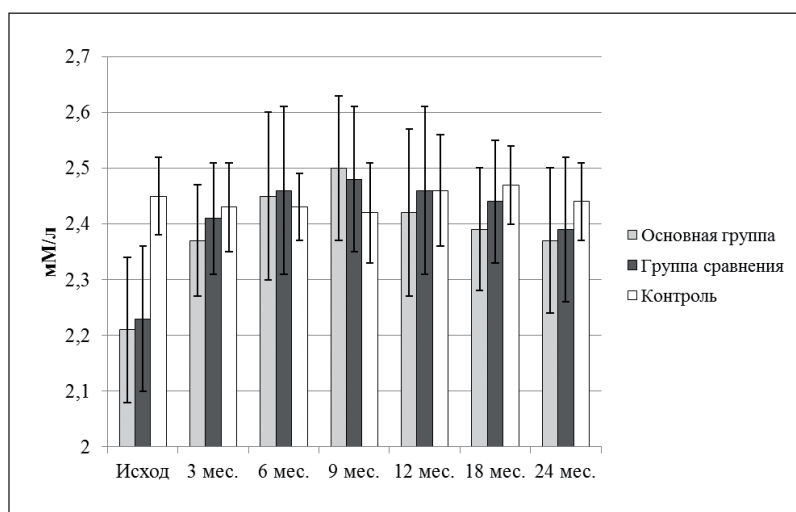


Рисунок 3 – Динамика содержания кальция в крови у детей обследованных групп

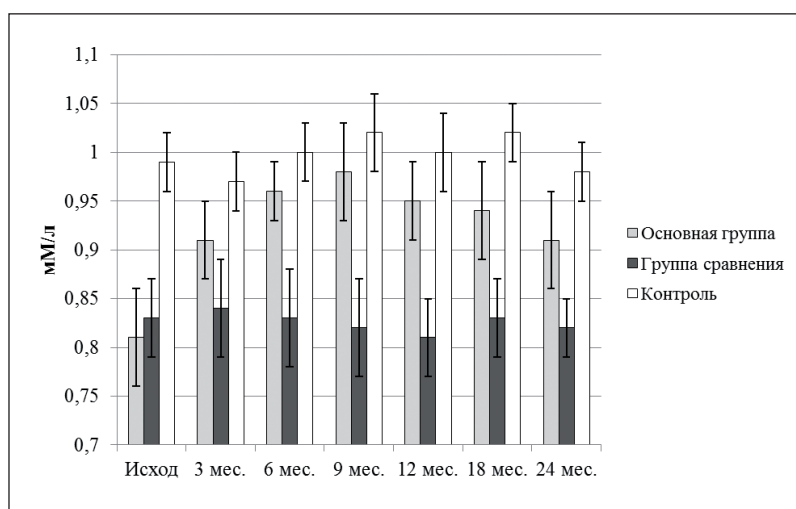


Рисунок 4 – Динамика содержания магния в крови у детей обследованных групп

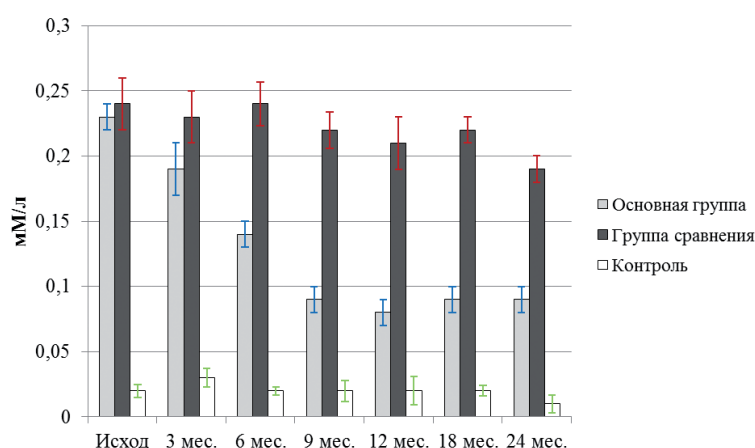


Рисунок 5 – Показатели экскреции ГАГ с мочой у детей обследованных групп

Заключение. Исследованиями различных авторов, подтвержденными и нашими данными, было выявлено увеличение частоты остеопенического синдрома у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [15].

Исходя из гипотезы о сочетанном генезе этих нарушений, было проведено исследование эффективности применения комплексного лечения, включающего меры по коррекции нарушений минерального обмена (кальция и магния одновременно), а также комплекса дополнительных методов воздействия.

Было выявлено наличие нормализующего влияния примененной терапии на комплекс патогенетических механизмов обоих заболеваний. Определялось повышение содержания кальция в крови и его усвоение в костной ткани. Проспективные данные, полученные в течение двухлетнего наблюдения, указывают на существенный рост МПКТ, превосходящий темпы увеличения в контрольной группе. Через 2 года было достигнуто наличие значимого превышения как по среднему показателю МПКТ, так и по количеству

детей с практической нормализацией этого показателя.

Одновременно происходила постепенная нормализация механизмов, ассоциированных с ДСТ. Было, в частности, достигнуто снижение экскреции ГАГ, значимое по отношению к исходному уровню и группе сравнения. Эти изменения могут, по мнению ряда исследователей, отражать улучшение условий формирования соединительной ткани [16,17] и, соответственно, способствовать уменьшению выраженности морфофункциональных нарушений в течение предстоящей жизни.

ВЫВОДЫ

1) Использование комплексного лечения детей с сочетанием недифференцированной дисплазии соединительной ткани и сниже-

ния МПКТ способствует повышению последней и в значительном числе случаев (свыше 20%) – полной нормализации в течение 2-х лет.

2) Комплексное лечение также обеспечивает коррекцию патогенетических механизмов ДСТ, что должно оказывать позитивное воздействие на состояние соединительной ткани и ее адекватное формирование в случае своевременного назначения терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mizumoto S., Kosho T., Yamada S., Sugahara K. Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2017. – Vol. 10(2)
- Wilson G.N. Exome analysis of connective tissue dysplasia: death and rebirth of clinical genetics? // *Am J Med Genet A*. – 2014. – Vol. 164A(5). – P. 1209-1212
- Pepe G., Giusti B., Sticchi E., Abbate R., Gensini G.F., Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives // *Appl Clin Genet*. – 2016. – Vol. 9. – P. 55-65
- Malfait F., De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome // *Adv Exp Med Biol*. – 2014. – Vol. 802. – P. 129-143
- Рубанова Н.А., Кокора Е.М., Короткова О.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани в Ставропольском крае // *Мед. вестн. Северного Кавказа*. - 2013. – Т. 8, №2. – С. 14-16
- Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н. Дисплазия соединительной ткани - актуальная проблема современного

REFERENCES

- Mizumoto S, Kosho T, Yamada S, Sugahara K. Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(2)
- Wilson GN. Exome analysis of connective tissue dysplasia: death and rebirth of clinical genetics? *Am J Med Genet A*. 2014;164A(5):1209-12
- Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:55-65
- Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:129-43
- Rubanov NA, Kokora EM, Korotkova OV, et al. The prevalence of connective tissue dysplasia in the Stavropol. *Meditinskiiy vestnik Severnogo Kavkaza = The North Caucasus. Medical bulletin*. 2013;8(2):14-6 (In Russ.)
- Tyshkevich OS, Kravchenko EN, et al. Dysplasia of connective tissue is an actual problem of modern obstetrics. *Mat'*

- акушерства // *Мать и дитя в Кузбассе*. - 2014. - №3. - С. 4-8
- 7 Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани // *Медицина и образование в Сибири*. - 2011. - №2. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478
- 8 Stazi A.V. Micronutrient deficiencies in osteoporosis // *Minerva Med.* - 2013. - Vol. 104(4). - P. 455-70.6,7
- 9 Пасиешвили Л.М., Андруша А.Б. Особенности костного обмена, метаболизма соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани при отдельных формах недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Крымский терапевтический журнал*. - 2012. - №1. - С. 78-82
- 10 Шупина М.И., Нечаева Г.И. Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани // *Лечащий врач*. - 2014. - №4
- 11 Горбунова В.Н., Кадурин Т.Н., Белоног О.Л., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся повышенной ломкостью костей, нарушением их минеральной плотности, остеолитом // *Детская хирургия*. - 2011. - Т. 16, №4. - С. 45-47
- 12 Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // *Здоровье ребенка*. - 2010. - №5(26). - С. 131-133
- 13 Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension // *Hypertension*. - 2007. - Vol. 49. - P. 1063-1069
- 14 Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // *РМЖ*. - 2009. - №7. - С. 477-479
- 15 Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., Волошина Е.А., Староверов Ю.И., Шабалов Н.П. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. - 2010. - Т. 89, №5. - С. 73-77
- 16 Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // *Русский медицинский журнал*. - 2008. - Т. 16, №1. - С. 1-10
- 17 Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуринной, А.Н. Семячкиной. Москва - Тверь - Санкт Петербург, 2010. - 482 с.
- i ditya v Kuzbasse = Mother and child in Kuzbass*. 2014;3:4-8 (In Russ.)
- 7 Dedova VO, Dotsenko NYa, Boev SS, Shekhunova IA, Gerasimenko LV, et al. «Prevalence of connective tissue dysplasia». *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and education in Siberia*. 2011;2. (In Russ.) Available from: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478
- 8 Stazi AV. Micronutrient deficiencies in osteoporosis. *Minerva Med.* 2013;104(4):455-70.6,7
- 9 Pasievishvili LM, Andrusha AB, et al. Features of bone metabolism, connective tissue metabolism and bone mineral density in certain forms of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Therapeutic Journal*. 2012;1:78-82 (In Russ.)
- 10 Shupina MI, Nechaeva GI, et al. Prophylaxis of disorders of bone mineral density in adolescents with connective tissue dysplasia. *Lechashchiy vrach = The attending physician*. 2014;4 (In Russ.)
- 11 Gorbunova VN, Kadurina TN, Belonog OL, Arsent'ev VG, Shabalov NP, et al. Hereditary disorders of connective tissue in children's orthopedic practice. Hereditary disorders of connective tissue, accompanied by increased fragility of bones, a violation of their mineral density, osteolysis. *Detskaya khirurgiya = Children's surgery*. 2011;16(4):45-7 (In Russ.)
- 12 Nesterenko ZV. Classification concepts of connective tissue dysplasia. *Zdorov'e rebenka = Child's health*. 2010;5(26):131-3 (In Russ.)
- 13 Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1063-9
- 14 Shvarts GYa. Deficiency of vitamin D and its pharmacological correction. *Rossiyskiy Meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal*. 2009;7:477-9 (In Russ.)
- 15 Arsent'ev VG, Aseev MV, Baranov VS, Voloshina EA, Staroverov YuI, Shabalov NP, et al. Investigation of bone mineral density in children and adolescents with connective tissue dysplasia. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal of them. G.N. Speransky*. 2010;89(5):73-7 (In Russ.)
- 16 Gromova OA, Torshin IYu, et al. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *Rossiyskiy Meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal*. 2008;16(1):1-10 (In Russ.)
- 17 Gnusaeva SF, Kadurina TI, Semyachkina AN, et al. *Pediatricheskiy aspekty displazii soedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy* [Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects]. Moscow - Tver - St. Petersburg; 2010. P. 482