

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра нейрохирургии и неврологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф., акад. РАН Щербук Юрий Александрович

« » \_\_\_\_\_ 2020 г.

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: Вертеброгенные болевые синдромы у лиц молодого возраста

Выполнила студентка 605 группы

Спиричева Екатерина Вадимовна

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Тибекина Людмила Михайловна

Санкт-Петербург

2020 год

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	6
Цель и задачи исследования.....	7
1. Обзор литературы.....	8
1.1. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани и причины её дисфункции. Роль соединительной ткани в онтогенезе .....	8
1.2. Классификация и основные клинические проявления дисплазии соединительной ткани .....	9
1.3. Особенности вертеброгенного синдрома у больных с фенотипом дисплазии соединительной ткани.....	12
1.4. Психопатологические, вегетативные и сосудистые нарушения в структуре клинических проявлений дисплазии соединительной ткани.....	14
1.5. Связь перинатальной патологии ЦНС и дисплазии соединительной ткани .....	17
2. Материалы и методы.....	18
3. Результаты исследования.....	22
3.1. Выявление признаков фенотипа соединительнотканной недостаточности у обследуемых пациентов с болевым вертеброгенным синдромом.....	22
3.2. Структура вертеброгенной патологии и оценка болевого синдрома....	24
3.3. Состояние неврологического, психоэмоционального статуса и ВНС у пациентов с болевым вертеброгенным синдромом .....	29
3.4. Особенности соматического статуса у пациентов с диспластическим фенотипом.....	38
3.5. Факторы, влияющие на выраженность вертеброгенного болевого синдрома .....	40

4. Заключение.....	44
Выводы .....	48
Список литературы.....	50
Приложение 1 .....	58

## Список сокращений

- АДд – артериальное диастолическое давление
- БЦС – брахиоцефальные сосуды
- ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
- ВИ – вегетативный индекс
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ГрОП – грудной отдел позвоночника
- ДДИ – дегенеративно-дистрофические изменения
- ДК – диагностический коэффициент
- ДСТ – дисплазия соединительной ткани
- ИМТ – индекс массы тела
- КВО - краниовертебральная область
- КТ - компьютерная томография
- ЛОР - ларингооторинологический
- МКБ 10 - Международная классификация болезней 10 пересмотра
- МПД - межпозвонковые диски
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани
- ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция
- ПА – позвоночная артерия
- ПДС - позвоночно-двигательный сегмент
- ПКОП – пояснично-крестцовый отдел позвоночника
- РДОХ – распространенный диспластический остеохондроз

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ЦНС – центральная нервная система

ШМ – болезнь Шейерманна-Мау

ШОП – шейный отдел позвоночника

ЭКГ - электрокардиография

ЭНМГ - электронейромиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

## Введение

Болевые синдромы, связанные с заболеваниями позвоночника – одна из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью [Error! Reference source not found.]. Пик заболеваемости приходится на трудоспособное население, что обуславливает социально-экономическую значимость этой проблемы [2]. Эпидемиологические данные о распространенности заболеваний позвоночника и связанными с ними болевыми синдромами переменчивы: считается, что ими страдают от 30 до 80 % человек разных возрастных групп [3].

Показано, что первые признаки боли в спине, возникшие еще в детском и юношеском возрасте, рецидивируют с высокой частотой в последующие годы, а у четверти развивается тяжелый болевой синдром со значительной степенью социальной дезадаптации [4,5,6].

Помимо боли в спине «механического» характера вследствие перегрузки мышечно-связочного аппарата, у лиц молодого возраста на первый план выходит вертеброгенный болевой синдром, обусловленный врожденной или приобретенной патологией позвоночника [7, 8,9].

В основе многих патологических изменений позвоночника, сопровождающихся болевым синдромом у молодых людей, лежат особенности строения соединительной ткани [10, 11].

Проблема вертеброгенного синдрома и связанных с ним нарушений, протекающих на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ), наиболее изучена в детской популяции. По данным ВОЗ, диспластические изменения костно-мышечной системы занимают ведущее место среди заболеваний детского возраста, что определяет тенденции исследований в этой области [12]. В свою очередь, особенности патологий позвоночника у пациентов молодого возраста с признаками соединительнотканной недостаточности являются не менее перспективной темой для исследования, так как с возрастом диспластические нарушения имеют свойство увеличиваться, а

опорно-двигательный аппарат подвергается закономерным дистрофическим изменениям.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: уточнение структуры вертеброгенной патологии и значения коморбидных расстройств у лиц молодого возраста с диспластическим фенотипом в формировании болевого синдрома.

Задачи исследования:

1. Определить структуру вертеброгенной патологии, а также выраженность и продолжительность болевого синдрома у обследуемых пациентов;
2. Оценить неврологический статус, структуру психо-эмоциональных расстройств и показатели вегетативной нервной системы у пациентов с диспластическим фенотипом и группы контроля;
3. Изучить особенности цефалгического синдрома и оценить данные нейровизуализационного и доплерографического исследований у пациентов с диспластическим фенотипом.
4. Выявить особенности соматического статуса у пациентов с диспластическим фенотипом;
5. Определить связь между выраженностью вертеброгенного болевого синдрома и уровнем депрессивных расстройств по шкале Бека, распространенностью патологических изменений в позвоночнике и сопутствующей соматической патологией у пациентов с диспластическим фенотипом.

# 1. Обзор литературы

## 1.1. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани и причины её дисфункции. Роль соединительной ткани в онтогенезе

Соединительная ткань представлена в организме большим многообразием ее типов. Это обусловлено тем, что источником её развития служит мезенхима, которая, в свою очередь, берет начало в большей степени из среднего зародышевого листка – мезодермы. В результате дифференцировки мезодермальные клетки дают начало собственно соединительной ткани, жировой, хрящевой, костной, гладкой мускулатуре, иммунным клеткам и клеткам крови [13].

Структурная организация соединительной ткани представлена двумя компонентами – клетками и внеклеточным матриксом.

Внеклеточный матрикс состоит из белковых (коллагеновых, эластических и ретикулярных) волокон и основного вещества, которое представляет собой высокогидрофильный комплекс, состоящий из порядка 300 макромолекул [14]. Коллагены представляют основные структурные компоненты внеклеточного матрикса и играют центральную роль в формировании поддерживающей ткани органов – стромы [15]. Каждая ткань характеризуется достаточно строгим набором, строением и соотношением типов коллагена [16]. На сегодняшний день известно около тридцати типов этих белков и еще большее количество связанных с ними генов [17]. Основное вещество представляет собой сложную сеть, которая обеспечивает не только структурную основу для окружающих клеток (за счет гликозамингликанов, ламинина, фибронектина и других компонентов), но и является резервуаром биоактивных молекул, выступающих в качестве медиаторов межклеточных взаимодействий. Они обеспечивают поведение клеток, участвующих в обмене веществ и поддержании гомеостаза, а также иммунных реакциях [18]. Таким образом, помимо механической функции, соединительная ткань отвечает также за трофическую и регуляторную функции.



Кроме того показано, что компоненты внеклеточного матрикса играют важную роль в процессе онтогенеза, влияя на эмбриональное развитие, рост, заживление дефектов тканей и их обновление, обеспечивая морфогенетическую функцию. Рассматривая специализированные виды соединительной ткани, можно также выделить частные ее функции. Например, защитная функция будет обусловлена деятельностью иммунокомпетентных клеток, депонирующая – жировых [17].

Таким образом, многообразие и широкая представленность компонентов соединительной ткани в организме человека создает предпосылки для генетической гетерогенности заболеваний и полиорганных нарушений при ее патологии [19, 20].

Мутации генов, ответственных за синтез и катаболизм структурных белков соединительной ткани, а также ферментов, участвующих в этих процессах, количественное и качественное изменение образования компонентов экстрацеллюлярного матрикса и другие процессы в ходе онтогенеза могут привести к развитию дисплазии соединительной ткани [21].

## **1.2. Классификация и основные клинические проявления дисплазии соединительной ткани**

Строев Ю.И и др. (2014) отмечают два подхода к определению ДСТ: клинический и системный. Согласно первому подходу ДСТ – это группа системных заболеваний соединительной ткани, генетически детерминированной, моно- или гетерогенной мультифакторной природы. Это клинически полиморфный симптомокомплекс, обусловленный нарушением развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах. Он характеризуется дефектами внеклеточного матрикса соединительной ткани, приводящий к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением. Это определяет особенности ассоциированной патологии, а также

фармакокинетики и фармакодинамики лекарств. Системный подход обозначает ДСТ как преднозологическое конституциональное состояние с определенными функциональными нарушениями, близкое к так называемым диатезам.

ДСТ подразделяют на 2 большие группы – дифференцированные (наследственные, синдромные) ДСТ, и недифференцированные (несиндромальные) ДСТ. Однако в России как для дифференцированных, так и недифференцированных дисплазий чаще всего используется термин «дисплазия соединительной ткани» [17].

Дифференцированные ДСТ впервые были описаны в 1955 году как группа моногенных заболеваний и включали на тот момент лишь некоторые нозологические формы – наиболее известные сегодня синдромы Марфана и Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, а также гаргоилизм и псевдоксантому [22]. В последующие годы благодаря развитию генетических исследований было описано свыше 200 наследственных заболеваний соединительной ткани [23], а также доказана генетическая неоднородность синдрома Элерса-Данло [24].

Недифференцированными ДСТ (НДСТ) считают заболевания, при которых фенотипические признаки у пациента, не укладываются в синдромы дифференцированных ДСТ. Эта группа заболеваний носит полигенный тип наследования, однако она может иметь приобретенный характер вследствие воздействий неблагоприятных факторов в эмбриональном и постнатальном периодах [25, 26].

Стоит отметить, что в зарубежной клинической практике номенклатура описанных патологий имеет свои особенности. Так, дословный перевод «недифференцированные заболевания соединительной ткани» – «undifferentiated connective tissue diseases» является нозологией, которая объединяет системные аутоиммунные поражения соединительной ткани, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и склеродермия [27]. В свою очередь, в качестве аналога НДСТ встречаются такое

обозначение как «joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type» – синдром гипермобильности суставов или гипермобильный тип синдрома Элерса-Данло [28].

ДСТ у лиц молодого возраста наиболее часто встречается в клинической практике [25]. Частота ДСТ во всех возрастных группах в России весьма вариабельна - от 13 до 65% [29]. Разноречивость эпидемиологических данных может являться следствием того, что ни один из имеющихся на данный момент алгоритмов диагностики и определения степени тяжести ДСТ не является общепризнанным, в связи с чем в настоящее время появляется все больше исследовательских работ по разработке и усовершенствованию диагностических критериев ДСТ [30].

На территории Российской Федерации ДСТ не выносят в диагноз, кроме генетически подтвержденных наследственных моногенных заболеваний соединительной ткани. Таким образом, диагноз выставляется по ведущему клиническому заболеванию, синдрому и/или симптому, соответствующему МКБ 10 [31].

Имеется множество классификаций клинических проявлений ДСТ, отражающих разнообразные мнения исследователей по данной проблеме [17].

Классификация клинических проявлений ДСТ включает клинико-функциональные синдромы, которые подтверждают вовлеченность всех систем органов в патологические процессы. Наиболее характерными проявлениями ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы являются пролапс митрального клапана, дополнительные хорды желудочков, кардиалгии и аритмии; желудочно-кишечного тракта – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей; дыхательной системы - спонтанный пневмоторакс, буллезная эмфизема. Также характерными для данных пациентов являются слабость связочного аппарата, приводящая к птозам органов, пупочным и паховым грыжам и многим другим патологиям. Со стороны опорно-двигательного аппарата

наиболее распространенными являются различные патологические изменения позвоночника в составе вертеброгенного синдрома, а также плоскостопие [31].

### **1.3. Особенности вертеброгенного синдрома у больных с фенотипом дисплазии соединительной ткани**

Особенностями, отличающими вертеброгенный болевой синдром у пациентов с ДСТ, является более раннее его развитие, распространенность, хроническое течение и наличие сопутствующих патологий, отягощающих его, а также более низкий болевой порог [32,33].

Согласно Клиническим рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2017) в структуру вертеброгенного синдрома у пациентов с соединительнотканной недостаточностью входят такие заболевания как деформирующие дорсопатии, цервико-, торако- и люмбалгия, остеохондроз позвоночника у взрослых, радикулопатия [31].

Считается, что в основе развития данной патологии лежит генерализованная сегментарная нестабильность позвоночника из-за дефекта связочного аппарата. Стабильность позвоночника зависит от трех составляющих: позвонков (пассивный компонент), мышц (активный компонент) и центральной нервной системы (ЦНС), выступающей в качестве «центрального блока управления». Болевая импульсация от связочного аппарата позвоночника при избыточном растяжении может генерировать аномальные проприоцептивные сигналы в ЦНС, которые вызывают неадекватный мышечный ответ с измененным рефлексом обратной связи. Со временем это может создать порочный круг, ведущий к хронической дисфункции, мышечному и суставному перенапряжению, боли и нарушению пострурального контроля [34, 10].

В норме связочный аппарат позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) представляет собой сдерживающий каркас, предотвращающий чрезмерную амплитуду движения, которая в противном случае может привести к

дополнительному повреждению позвонков, межпозвонковых дисков или фасеточных суставов. Отсюда следует, что у пациентов, имеющих диспластические нарушения соединительной ткани, позвоночник особенно уязвим к нагрузкам, которым регулярно подвергается в повседневной жизни [35]. Нестабильность вследствие слабости связочного аппарата влечет за собой нестабильность диска, который у пациентов старше 20 лет в силу возрастных особенностей уже начинает терять эластичность [36]. Эти процессы приводят к более быстрому прогрессированию дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, усилению боли и раннему развитию неврологических осложнений (радикулопатии, миелопатии и другим) [37].

Отдельного внимания заслуживает нестабильность в шейном отделе позвоночника, так как в силу анатомических особенностей этой области с ее повреждениями связано большое количество осложнений.

Согласно эпидемиологическим данным в последние годы отмечается тенденция к увеличению распространенности нестабильности шейного отдела позвоночника у молодых лиц на фоне диспластического синдрома [38]. В то же время доказано влияние нестабильности на церебральную гемодинамику у пациентов с ДСТ, в результате чего у них могут возникнуть жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, астению [39,40]. Также чрезмерное движение шейных позвонков может привести к головной боли в результате непосредственного раздражения задних шейных нервов, а также компенсаторного мышечного напряжения. Кроме того, из-за недостаточной стабильности верхний шейный отдел позвоночника уязвим к травмам, которые могут повлечь за собой угрожающие жизни состояния [41].

Помимо представленных в Клинических рекомендациях нозологий в структуре вертеброгенного синдрома у пациентов с ДСТ, описывают костные дизэмбриогенетические изменения краниовертебральной области (КВО), которые в некоторых случаях сочетаются с аномалиями брахиоцефальных артерий и синдромом Арнольда-Киари [42,43].

Также имеются данные о том, что к развитию болевого синдрома в позвоночнике у пациентов с ДСТ может привести предрасположенность к переломам позвонков и остеоартрозу вследствие остеопении [44].

#### **1.4. Психопатологические, вегетативные и сосудистые нарушения в структуре клинических проявлений дисплазии соединительной ткани**

Течение болевого синдрома у пациентов с ДСТ имеет тенденцию к хронизации. У них также отмечается снижение порога болевой чувствительности и распространенный характер боли [45,46].

С позиции биопсихосоциального подхода к формированию хронической боли может привести комплекс взаимоотношающихся факторов. Наиболее важными для рассмотрения процесса хронизации у пациентов с ДСТ являются дезадаптивные психологический и когнитивный компоненты реакции на боль, которые зачастую приводят к психоэмоциональным расстройствам. Доказано, что такие состояния как депрессия и тревога зачастую сопутствуют хроническому болевому синдрому, являясь факторами, поддерживающими и даже усугубляющими его течение. Имеются исследования, подтверждающие значительную распространенность аффективных и других психоэмоциональных расстройств среди пациентов с ДСТ [47, 48, 49]. Более того, в нейровизуализационных исследованиях было показано увеличение размеров миндалины, отвечающей за эмоционально-аффективный компонент восприятия боли, и уменьшение объема передней поясной извилины и теменной доли, участвующих в когнитивном контроле боли и негативных эмоций [50,51].

Распространенный характер боли и пониженный болевой порог, возникающие на фоне хронического болевого синдрома у пациентов с ДСТ, могут быть связаны с гипералгезией на фоне центральной сенситизации из-за длительного раздражения ноцицепторов костно-мышечной системы, а также дисфункции компонентов антиноцицептивной системы [52].

Помимо хронической боли и психоэмоциональных расстройств, значительную роль в снижении качества жизни играют выраженный астенический синдром, а также нарушения сна и нарастающая с годами слабость мышц [53].

У пациентов с ДСТ достаточно часто встречаются нарушения вегетативной регуляции, проявляющиеся вазовагальными обмороками и липотимическими состояниями, синдромом постуральной тахикардии, чувством дискомфорта в груди, гипергидрозом, паническими атаками [54].

Синдром постуральной тахикардии считается одной из наиболее распространенных форм реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на ортостатические нагрузки у пациентов с соединительнотканной недостаточностью. Депонирование крови в венах во время стояния из-за измененной их эластичности вследствие коллагенопатии приводит к снижению венозного возврата, компенсаторному повышению симпатического тонуса и тахикардии, нередко – к головокружению и головной боли [55].

У пациентов могут возникать вазовагальные обмороки, характеризующиеся внезапной временной потерей сознания и мышечного тонуса вследствие гипоперфузии головного мозга, связанной с физиологическими или эмоциональными стрессорами. Повышенная активность блуждающего нерва приводит к брадикардии, гипотонии и потере сознания. Обморок обычно провоцируется эмоциональным стрессом, часто при наличии сопутствующих физических факторов, таких как повышенная температура окружающей среды, длительное пребывание в положении стоя, снижение парциального давления кислорода в атмосферном воздухе [56].

В структуре цефалгического синдрома у пациентов с ДСТ описаны различные типы головной боли, в том числе мигрень с аурой и без ауры, головная боль напряжения, их сочетание, а также посттравматическая головная боль и головная боль, вторичная по отношению к деформации Арнольда-Киари. Гипермобильность шейного отдела позвоночника также

считается предрасполагающим фактором для развития цервикогенной головной боли. Также описано развитие абзусной головной боли из-за избыточного применения нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с соединительнотканной недостаточностью, страдающих хроническими болями [57].

Необходимо учитывать влияние аномалий КВО на возможное развитие головной боли у пациентов с ДСТ в связи с широкой распространенностью дизэмбриогенетических изменений данной области, а также предрасположенности к венозной патологии. Так, в исследовании Flanagan M. F. (2015) у пациентов с аномалиями КВО, не имеющих соединительнотканной недостаточности, была доказана роль патологий атлантозатылочного сустава в развитии гипертензионной головной боли [58]. Для данного вида цефалгии характерно возникновение ее в утренние часы или при длительном нахождении в горизонтальном положении, тупой или распирающий характер боли, который иногда может сопровождаться одутловатостью лица, головокружением и шумом в ушах [59].

С учетом полиорганности поражений у пациентов с ДСТ при вертеброгенном болевом синдроме надо учитывать и соматический статус.

Гипералгезия на фоне длительного раздражения ноцицепторов в ПДС может усугубить болевые ощущения от органов желудочно-кишечного тракта и малого таза, которые часто бывают вовлеченными в диспластические процессы и проявляются их дисфункциями [57].

Также показана и обратная связь наличия соматической патологии и развития болевого синдрома в позвоночнике. В исследовании Joergensen A. S. et al. (2019) дети, страдавшие в раннем возрасте от кишечной колики и рецидивирующего среднего отита, достоверно чаще сообщали о сильной боли в позвоночнике в юношеском возрасте, что так же было объяснено развитием центральной сенситизации нервной системы [60].

Следует учитывать взаимосвязь плоскостопия у пациентов с ДСТ и вертебральной патологией. Нарушения биомеханики стопы передаются на



все вышележащие опорные структуры тела, с другой стороны - деформация позвоночного столба приводит к смещению общего центра тяжести и изменению нагрузок на нижние конечности [61].

Искривления позвоночника также могут привести к нарушениям регуляции в деятельности сердечно-сосудистой системы и функции внешнего дыхания [62].

### **1.5. Связь перинатальной патологии ЦНС и дисплазии соединительной ткани**

Изучение анамнеза у больных с соединительнотканной недостаточностью является неотъемлемой частью при их осмотре. Считается, что ДСТ может являться фактором декомпенсации неврологической патологии, возникшей в результате перинатального повреждения центральной нервной системы и черепно-мозговой травмы [63].

У пациентов с ДСТ часто выявляется ряд структурных врожденных изменений головного мозга – кисты арахноидальной оболочки и сосудистых сплетений, расширение межполушарной щели, расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина вследствие транзиторных стриарных васкулопатий [65].

Показано, что по мере утяжеления степени ДСТ происходит нарастание частоты психоневрологической патологии у детей [64]. Существуют мнение, что гипоксические и токсикометаболические поражения во внутриутробном периоде могут влиять на развитие соединительной ткани в эмбриогенезе [66,67].

## 2. Материалы и методы

Исследования проведены у 61 пациента мужского пола с вертеброгенным болевым синдромом в возрасте от 18 до 26 лет (медиана возраста равна 22 (21;23)) обратившихся в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» и Клинику интегративной медицины «Вега» с июля 2017 года по ноябрь 2019 года. В зависимости от наличия признаков диспластического фенотипа пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу (основная группа) вошли 28 пациентов, медиана возраста которых составила 22 (21;23) года, с признаками диспластического фенотипа. 2 группу (группа контроля) составили 33 человека с медианой возраста 23 (19;24) года.

Для каждого пациента была составлена формализованная карта, включающая в себя следующие данные: ФИО, пол, возраст, сроки обращения, жалобы, неврологический и соматический статус, оценки по шкалам ВАШ, Бека, диагностических коэффициентов признаков дисплазии соединительной ткани, индексы Кердо и массы тела, сопутствующие заболевания, данные дополнительных методов исследования (КТ, МРТ, спондилография, УЗДГ, заключения специалистов).

Всем пациентам проводился неврологический и соматический осмотр, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, роста, веса, а также комплекс инструментальных (рентгенография, МРТ или КТ одного или нескольких отделов позвоночника), по показаниям - электрофизиологических (ЭКГ, ЭНМГ), ультразвуковых (УЗДГ БЦС, ЭХО-КГ), лабораторных (клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи) методов исследования. Части больным проводилось офтальмоскопическое, денситометрическое исследование, и определение уровней содержания в крови гормонов.

Оценка интенсивности болевого синдрома производилась по *Визуальной аналоговой шкале* (ВАШ). Пациентам предлагалось сделать отметку на горизонтальном отрезке прямой, соответствующую

интенсивности испытываемой им боли, где 0 баллов – это отсутствие боли, а 10 баллов (10 см на шкале) – невыносимая боль.

Психологическое тестирование на наличие и выраженность депрессии было проведено с использованием *шкалы Бека* – опросника, состоящего из 21 группы утверждений. Испытуемым предлагалось выбрать утверждение, наилучшим образом отражающее его самочувствие в течение последней недели. Оценка результатов в зависимости от набранного количества баллов интерпретировалась как отсутствие депрессивных симптомов (0-9), легкая депрессия (субдепрессия) - 10-15, умеренная депрессия (16-19), выраженная депрессия (20-29), тяжелая депрессия (30-63).

На основе результатов исследования артериального давления и пульса подсчитывался вегетативный *индекс Кердо*, который является одним из показателей функционального состояния вегетативной нервной системы и свидетельствует о преобладающем тоне в кардиоваскулярной системе. Он рассчитывается по формуле:  $ВИ = (1 - АДд / Пульс) \times 100$ , где ВИ – вегетативный индекс, АДд – диастолическое артериальное давление. Трактовка пробы: 0 – эйтония; от +1 до +15 – слабо выраженная симпатикотония; от +16 до +30 – умеренная симпатикотония;  $\geq +31$  – выраженная симпатикотония; от -1 до -15 – слабо выраженная парасимпатикотония; от -16 до -30 – умеренная парасимпатикотония;  $\leq -30$  – выраженная парасимпатикотония.

Для каждого пациента определялся *индекс массы тела* (ИМТ), который рассчитывается по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$ . Интерпретация ИМТ: менее 16 – дефицит массы тела; 16-18,5 – недостаточная масса тела; 18,5-24,99 – нормальный вес; 25-30 – избыточная масса тела; 30-35 – ожирение I степени; 35-40 – ожирение II степени; более 40 – ожирение III степени.

Для оценки системной вовлеченности в патологический процесс соединительной ткани проводился подсчет суммы диагностических коэффициентов признаков дисплазии соединительной ткани на основании

последовательного анализа Вальда в модификации А.А. Генкина (Приложение 1). Согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2017 г.) достижение диагностического порога +17 трактуется как наличие «дисплазии соединительной ткани». При этом показатель +21-23 соответствует благоприятному течению процесса, а более +23 свидетельствует о возможных осложнениях диспластических изменений и неблагоприятном прогнозе по инвалидизации и продолжительности жизни пациента.

В обеих группах также был произведен анализ коморбидных с вертеброгенной патологией состояний.

Сравнение групп исследования производилось по следующим критериям:

- сумма диагностических коэффициентов признаков дисплазии соединительной ткани;
- интенсивность болевого синдрома по ВАШ;
- продолжительность болевого синдрома;
- распространенность болевого синдрома;
- наличие деформаций позвоночника (сколиоз 1 и 2 степени, кифосколиоз, болезнь Шейерманна-Мау или её последствия, посттравматические изменения); аномалий краниовертебральной и других отделов позвоночника; нестабильности позвоночно-двигательных сегментов, ретроспондилолистезов; грыж межпозвонковых дисков;
- сумма баллов по шкале депрессии Бека;
- вегетативный индекс Кердо;
- наличие цефалгического синдрома, вегетативных и психоэмоциональных нарушений;
- перенесенная перинатальная патология ЦНС по данным анамнеза.

Для оценки полученных результатов использованы статистические методы обработки: общепринятые методы параметрической и

непараметрической статистики с применением пакета прикладных программ IBM SPSS 22.0.

Характеристики выборок представлены в квартильных оценках для ненормально распределенных величин, а также в виде процентов. Ненормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение совокупностей производилось с использованием следующих методов: U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$  Пирсона, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, критерий корреляции Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимался равным 0,05.

### 3. Результаты исследования

Все пациенты предъявляли жалобы на боли в позвоночнике разной степени выраженности. Кроме того, они жаловались на головные боли, утомляемость, эмоциональные расстройства, вегетативные нарушения, снижение памяти и внимания, нарушения сна, боли в икроножных мышцах (рис. 1).

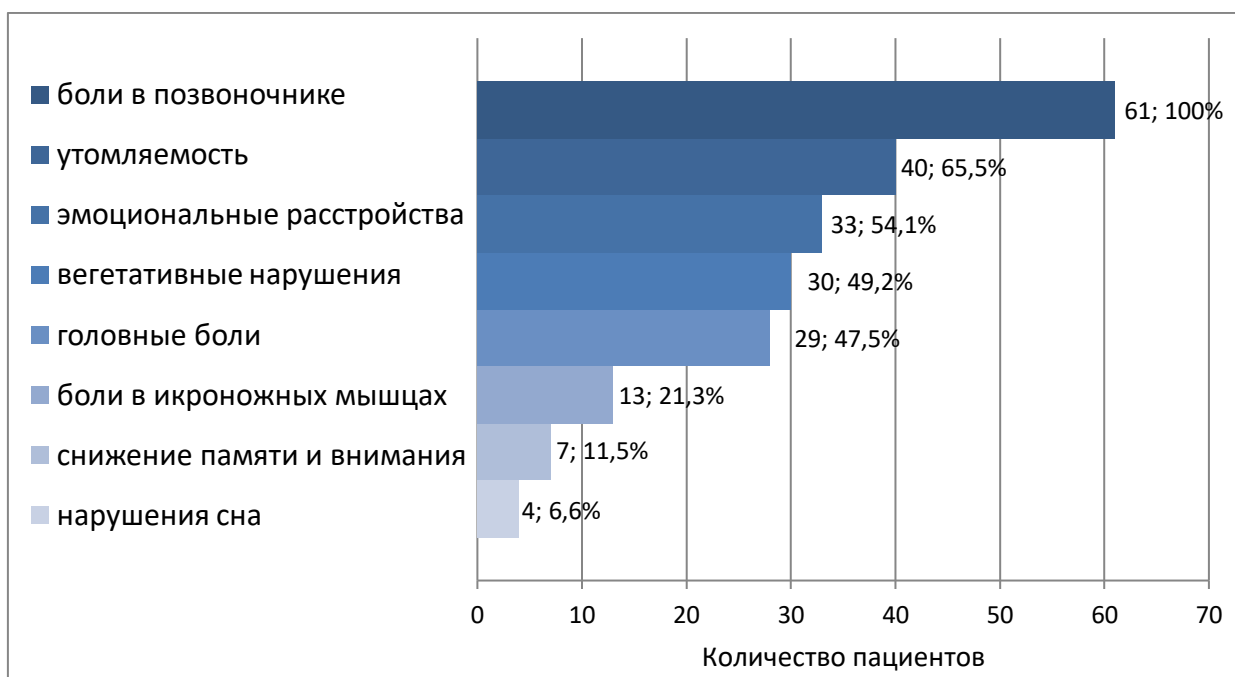


Рисунок 1. Распределение жалоб у обследуемых пациентов

#### 3.1. Выявление признаков фенотипа соединительнотканной недостаточности у обследуемых пациентов с болевым вертеброгенным синдромом

У каждого пациента проводился подсчет суммы диагностических коэффициентов признаков дисплазии соединительной ткани на основании последовательного анализа Вальда в модификации А.А. Генкина. С учетом полученных результатов, как указывалось ранее, пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группе медиана суммы диагностических коэффициентов составила 23,1 (22,1; 23,5) балла, что свидетельствовало о наличии у них признаков дисплазии соединительной ткани. Вторая группа с медианой суммы диагностических коэффициентов, равной 3,3 (0;8,9) балла, не

соответствовала критериям диспластического фенотипа. При сравнении показателей диагностических коэффициентов были получены достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

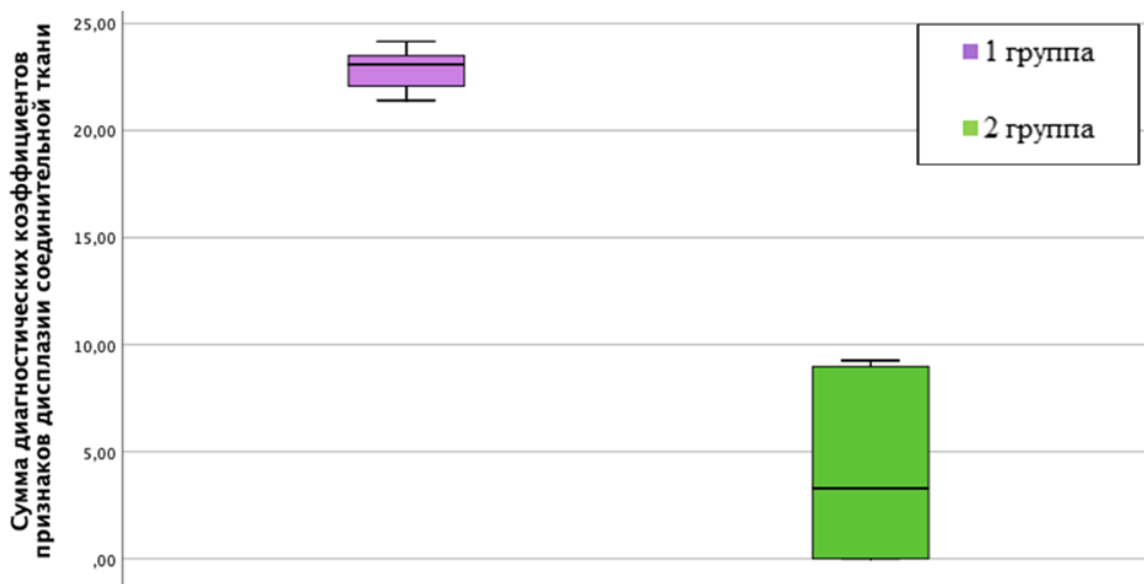


Рисунок 2 Распределение сумм диагностических коэффициентов признаков дисплазии соединительной ткани по группам исследования ( $p < 0,05$ )

Примечание: 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани;  
2 – контрольная группа

У 20 (71,4%) пациентов основной (1 группы), набравших более 23 баллов, в соответствии с Российскими рекомендациями «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2017 г.) можно прогнозировать развитие осложнений диспластических изменений и неблагоприятный прогноз по инвалидизации и продолжительности жизни пациентов.

У 8 (8,6%) пациентов прогнозировалось благоприятное течение процесса.

### 3.2. Структура вертеброгенной патологии и оценка болевого синдрома

Жалобы на боли в одном отделе позвоночника встречались у 21 (34,4%) пациента. Среди них люмбагия была у 15 (24,6%) человек, торакалгия - у 3 (4,9 %) и цервикалгия - у 3 (4,9 %). Жалобы на боли в двух отделах позвоночника предъявляли 22 (36,1%) человека, среди которых тораколумбалгия встречалась у 8 (13,1%) человек, боль в шейном и поясничном отделах - у 10 (16,4%) человек, боль в шейном и грудном отделах – у 4 (6,6%) пациентов. На распространенные боли во всех отделах позвоночника жаловались 18 (29,5%) человек (рис. 3).

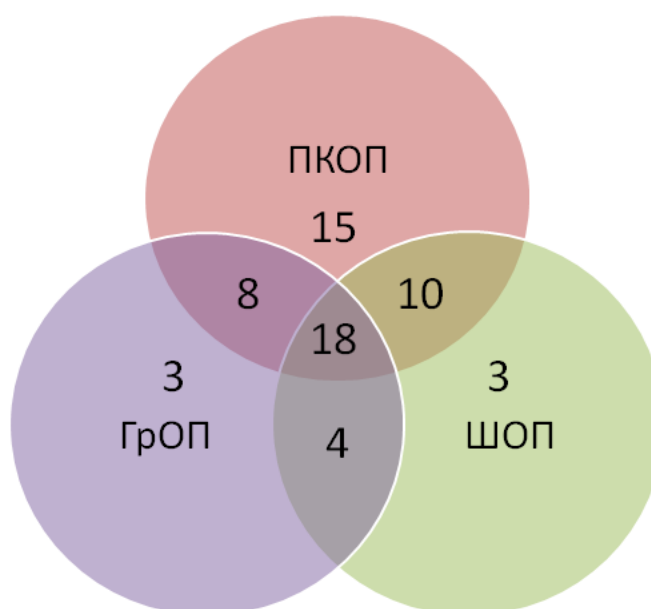


Рисунок 3 Распределение пациентов в зависимости от уровня поражения позвоночника  
Примечание: ШОП – шейный отдел позвоночника; ГрОП – грудной отдел позвоночника; ПКОП – пояснично-крестцовый отдел позвоночника

Боли носили непостоянный характер, 11 (18%) человек отмечали появление боли при физических нагрузках, 5 (8,2 %) – при статических нагрузках, 45 (73,8 %) – при обоих видах нагрузки. 4 (6,6%) пациента связывали развитие болевого синдрома с травмой позвоночника (компрессионные переломы грудных позвонков).



Медиана интенсивности боли в позвоночнике по ВАШ в 1 - основной группе составила 5,0 (4,0;5,0) баллов, в группе сравнения - 4,0 (3,0;4,0), ( $p < 0,05$ ), рис. 4.

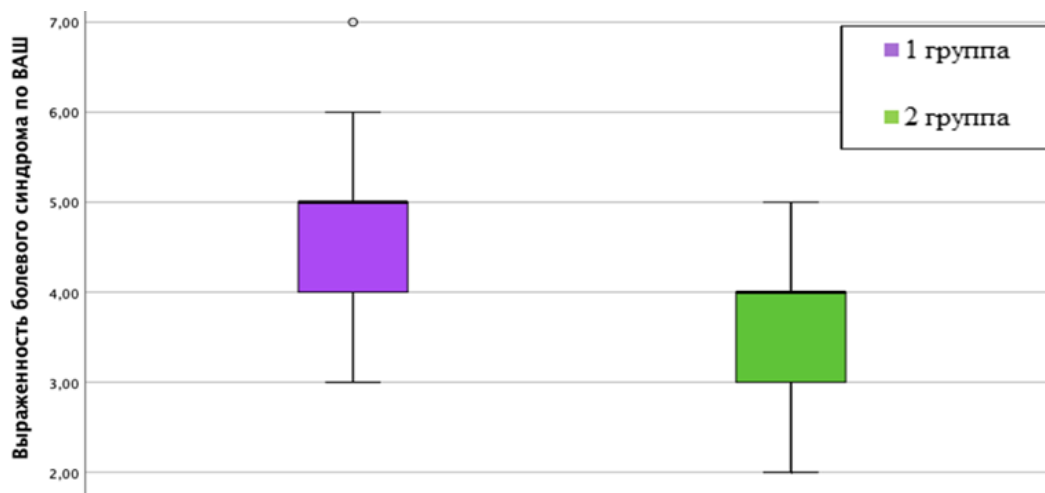


Рисунок 4. Выраженность болевого синдрома у пациентов 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ )

Примечание: 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

Медиана продолжительности болевого синдрома в первой группе была равна 4,5 (4,0;5,0) годам, а во второй составила 2,0 (2,0;3,0) года, ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

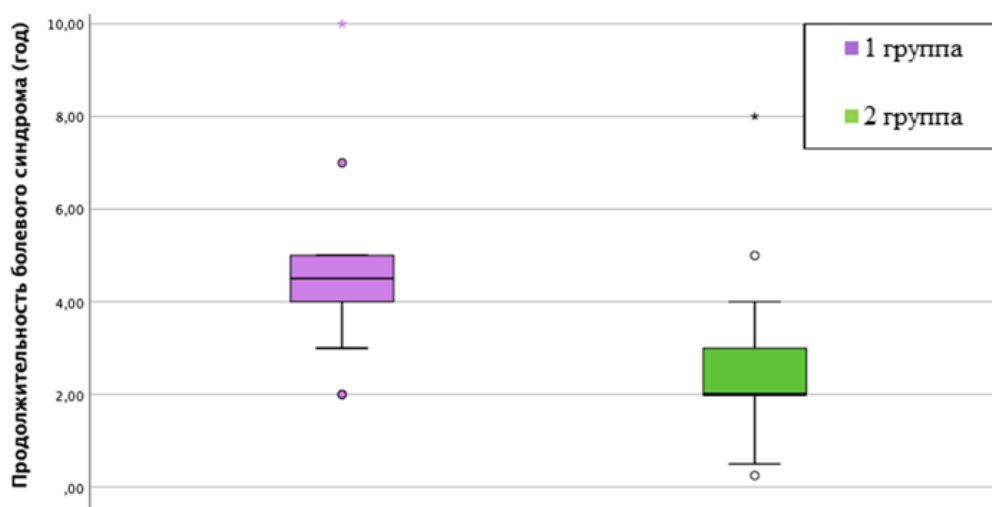


Рисунок 5. Продолжительность болевого синдрома у пациентов 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ )

Примечание: 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

Нейрорадиологическое исследование шейного отдела позвоночника было проведено 35 (57,4 %) пациентам, грудного отдела – 33 (54,1%), пояснично-крестцового отдела - 51 (83,6%) пациенту. Выявленная патология на разных уровнях позвоночного столба представлена в таблице 1.

Таблица 1

Патологические изменения, выявленные при нейрорадиологическом исследовании позвоночника

<b>КВО</b>	<b>СПШ-СВП</b>	<b>ГрОП</b>	<b>ПКОП</b>
<b>Гипоплазия боковых масс аксиса</b>	<b>Снижение высоты межпозвонковых дисков</b>		
6 (9,8%)	29 (47,5%)	24 (39,3%)	54 (88,5%)
<b>Ротационный подвывих С1, С2</b>	<b>Спондилоартроз</b>		
9 (14,7%)	21 (34,4%)	21 (34,4%)	21 (34,4%)
<b>Нарушения в суставе Крювелье</b>	<b>Грыжи Шморля</b>		
5 (8,2%)	—	11 (18%)	14 (23%)
<b>Аномалия Киммерле</b>	<b>Нестабильность ПДС</b>		
5 (8,2%)	8 (13,1%)	—	5 (8,2%)
<b>Высокое стояние зуба аксиса на 0,5 см выше линии Чемберлена</b>	<b>Спондилолистез</b>		
1 (1,6%)	2 (3,3%)	—	8 (13,1%)
	<b>Протрузии межпозвонковых дисков</b>		
	14 (23,0%)	4 (6,5%)	17 (27,9%)
	<b>Грыжи межпозвонковых дисков</b>		
	—	<b>без воздействия на корешки спинномозговых нервов</b>	
2 (3,3%)		13 (21,3%),	

		<b>с воздействием на корешки спинномозговых нервов</b>	
		—	9 (14,7%)
	<b>Изменение физиологических изгибов позвоночника</b>		
	<b>выпрямление лордоза</b> 23 (37,7%) <b>шейный кифоз</b> 5 (8,2%)	<b>выпрямление кифоза</b> 9 (14,7%) <b>гиперкифоз</b> 8 (13,1%)	<b>выпрямление лордоза</b> 49 (80,3%) <b>гиперлордоз</b> 4 (6,5%)
	<b>Аномалии и другие изменения в ПДС</b>		
	<b>гипоплазия диска - 1</b> (1,6%) <b>формирование</b> <b>неоартроза между</b> <b>поперечными</b> <b>отростками - 2</b> (3,3%) <b>двусторонние шейные</b> <b>ребра C7</b> 1 (1,6%) <b>врожденная узость</b> <b>позвоночного канала</b> 1 (1,6%)	<b>клиновидная</b> <b>деформация тел</b> <b>позвонков</b> 7 (11,5%) <b>аплазия XII</b> <b>пары ребер</b> 1 (1,6%) <b>гемангиома в</b> <b>теле Th1</b> 1 (1,6%)	<b>spina bifida</b> <b>posterior</b> 5 (8,2%) <b>продольная</b> <b>гипоплазия</b> <b>крестца</b> 6 (9,8%) <b>сакрализация L5</b> 2 (3,3%) <b>гемангиома L3</b> 1 (1,6%)

Примечание: КВО – краниовертебральная область; ГрОП – грудной отдел позвоночника; ПКОП – пояснично-крестцовый отдел позвоночника; ПДС – позвоночно-двигательный сегмент

Из таблицы видно, что вертебральный синдром у пациентов обеих групп был обусловлен преимущественно дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, в том числе остеохондрозом, осложненным

грыжеобразованием (с воздействием и без воздействия на корешки спинномозговых нервов), и деформациями позвоночника в горизонтальной (сколиоз 1 и 2 степени) и саггитальной плоскостях. Диспластические изменения позвоночника были представлены аномалиями КВО и других отделов позвоночника, нестабильностью позвонков. У части пациентов изменения, обнаруженные при нейровизуализационном исследовании грудного отдела, укладывались в картину остеохондропатии Шейерманна-Мау. Два пациента имели гемангиому позвонков. Четверо перенесли травму позвоночника в детском возрасте (компрессионный перелом грудных позвонков). Патологические изменения со стороны позвоночника имели различия в 1 и 2 группах исследования (рис.6).

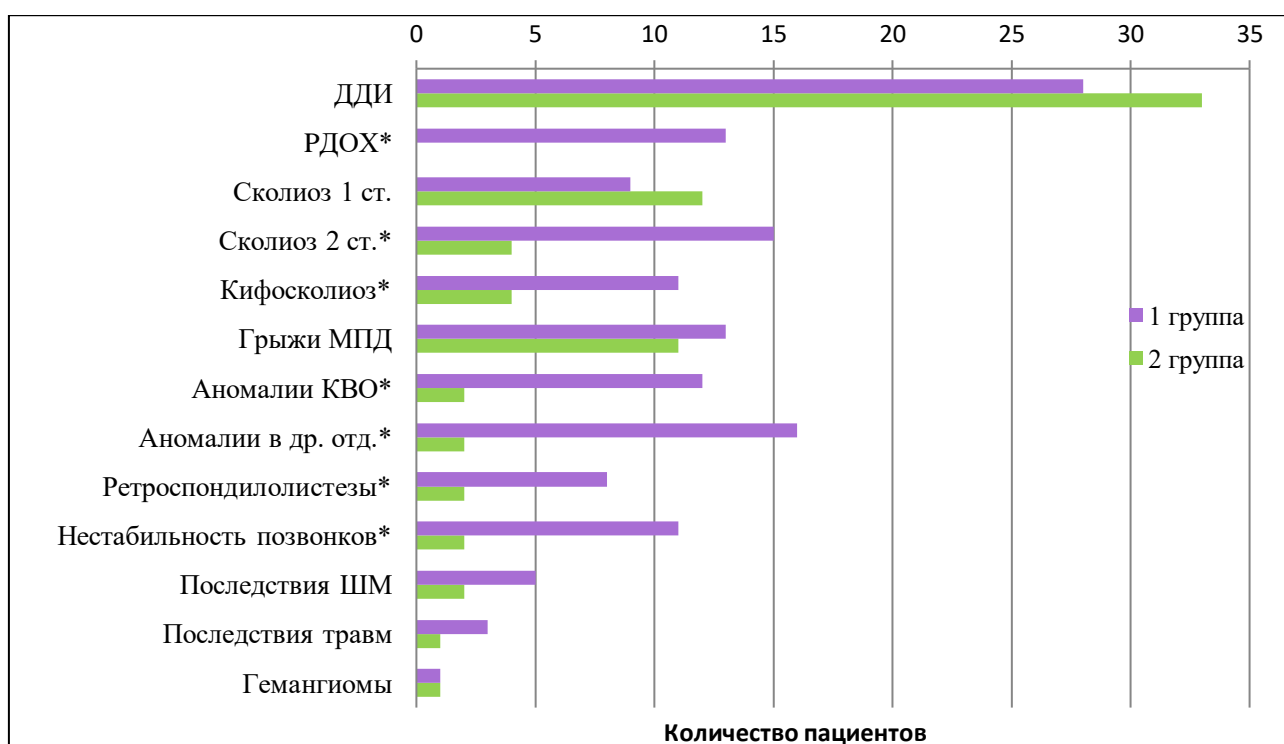


Рисунок 6. Распределение пациентов в зависимости от частоты структурной патологии позвоночника по данным нейрорадиологического исследования

Примечание: \* - достоверность различий между группами при  $p < 0,05$ ; ДДИ – дегенеративно-дистрофические изменения; РДОХ – распространенный диспластический остеохондроз; МПД - межпозвонковые диски; ШМ – болезнь Шейерманна-Мау; 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

Признаки распространенного диспластического остеохондроза, более выраженные сколиотические и кифосколиотические изменения позвоночника, аномалийные его изменения, нестабильность позвоночно-двигательных сегментов, как видно из рис.6, достоверно чаще встречались у пациентов 1 группы.

Болевой синдром у обследуемых пациентов определялся в разных отделах позвоночника, при этом в первой группе доминировали распространенные боли в 3-х отделах позвоночника. Во второй группе чаще встречались боли, локализованные в одном из отделов позвоночника (рис. 7).

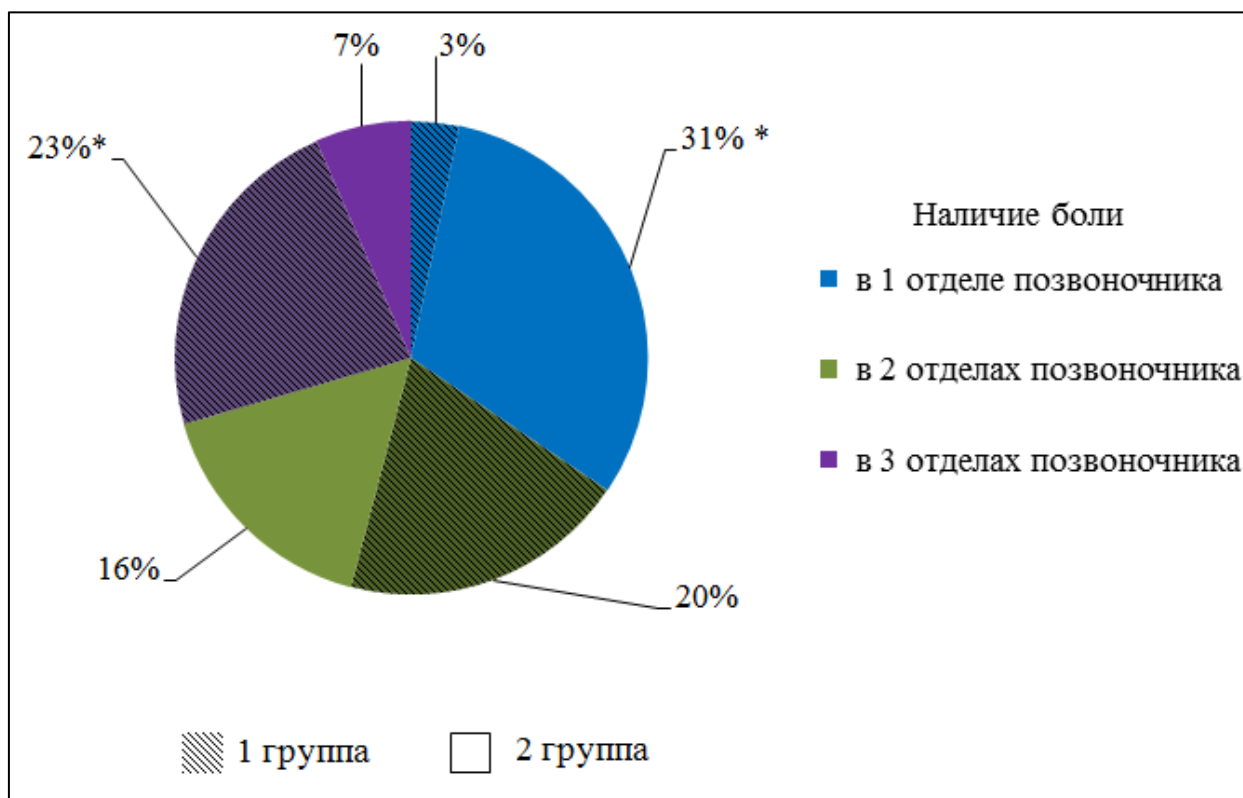


Рисунок 7. Распределение пациентов в зависимости от распространенности боли

Примечание:\* - достоверность различий между группами при  $p < 0,05$ ; 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

### 3.3. Состояние неврологического, психоэмоционального статуса и ВНС у пациентов с болевым вертеброгенным синдромом

Помимо вертебрального синдрома, проявляющегося преимущественно цервико-, торако- или люмбалгиями и деформациями позвоночного столба, у

больных были выявлены другие клинические проявления. У 29 (47,5%) больных отмечались головные боли.

Распределение пациентов в зависимости от наличия цефалгического синдрома и его признаков представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от наличия и признаков цефалгического синдрома

Признаки		1 группа (n=28)	2 группа (n=33)	P 1-2
Наличие головной боли		21 (75%)	8 (24,2%)	p<0,05
Из них:				
Выраженность	Умеренная	18 (85,7%)	6 (75%)	p>0,05
	Интенсивная	3 (14,3%)	2 (25%)	p>0,05
Характер	Давящая	13 (61,9%)	6 (75%)	p>0,05
	Пульсирующая	3 (14,3%)	1 (12,5%)	p>0,05
	Распирающая	5 (23,8%)	1 (12,5%)	p>0,05
Локализация (область)	Лобно-височная	10 (47,6%)	0 (0%)	-
	Теменно-затылочная	2 (9,5%)	2 (25%)	p<0,05
	Диффузные	9 (42,8%)	6 (75%)	p>0,05
Тип	Головная боль напряжения	11 (52,3%)	6 (75%)	p>0,05
	Мигреноподобные	3 (14,3%)	1 (12,5%)	p>0,05
	Гипертензионные	7 (33,3%)	1 (12,5%)	p<0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами; 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

Обращает внимание большая доля больных с цефалгическим синдромом в 1 группе. При этом у них преобладает умеренная давящая боль по типу головной боли напряжения. Достоверно чаще у пациентов 1 группы по сравнению с группой контроля встречается гипертензионная головная боль с локализацией в теменно-затылочной области.

У всех пациентов при пальпации выявлялась болезненность остистых отростков в каком-либо из отделов позвоночника, напряжение мышц шейно-воротниковой зоны. Кроме того, в первой группе у пяти больных наблюдалась умеренная асимметрия напряжения мышц шеи (кривошея), у четырех – ограничения движений при наклонах и ротациях головы. Во второй группе у одного пациента отмечалось ограничение при ротации головы.

У 18 (64,3%) пациентов первой группы по данным анамнеза была диагностирована перинатальная патология ЦНС. 4 (14,3%) пациента перенесли закрытую черепно-мозговую травму (сотрясение головного мозга). У 11 (39,3%) пациентов была задержка психического и речевого развития, синдром дефицита внимания - у 3 (10,7%) пациентов, энурезом страдали 2 (7,1%) пациента, у 1 (3,6%) пациента в детстве были зарегистрированы психогенные неэпилептические приступы.

Во второй группе по данным анамнеза и объективного осмотра последствия перенесенной перинатальной патологии встречались у 2 (6,1%) пациентов. Один (3,03%) пациент перенес закрытую черепно-мозговую травму (сотрясение головного мозга).

При сравнении групп по наличию перинатальной патологии ЦНС были получены достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ).

На момент осмотра у 9 (32,1%) пациентов 1 группы наблюдалась пирамидная недостаточность. У 6 (21,4%) человек отмечалось наличие умеренного вестибуло-мозжечкового синдрома, выявленного при проведении координационных проб в ходе неврологического осмотра. Поражение черепных нервов (болезненность/гипестезия в точке выхода I и II ветвей

тройничного нерва, ослабление конвергенции глазных яблок, сглаженность носогубных складок) было выявлено у 16 (57,1%) пациентов. Корешковый синдром (боль и выпадение функций в области дерматомов, соответствующих L4, L5 и S1 корешкам) наблюдался в 7 (25%) случаях. Когнитивные нарушения встречались у 7 (25%) пациентов и выражались преимущественно в жалобах на снижение памяти и внимания.

Во 2 группе у 1 (3,03%) пациента была выявлена пирамидная недостаточность, у 2 (6,1%) – умеренный вестибуло-мозжечковый синдром. Корешковый синдром и поражение черепных нервов встречалось у 2 (6,1%) и 1 (3,03%) пациента соответственно.

Были найдены достоверные различия между группами по таким показателям как пирамидная недостаточность, вестибуло-мозжечковый синдром, поражение черепных нервов, корешковый синдром и когнитивные нарушения ( $p < 0,05$ ), рис. 8.

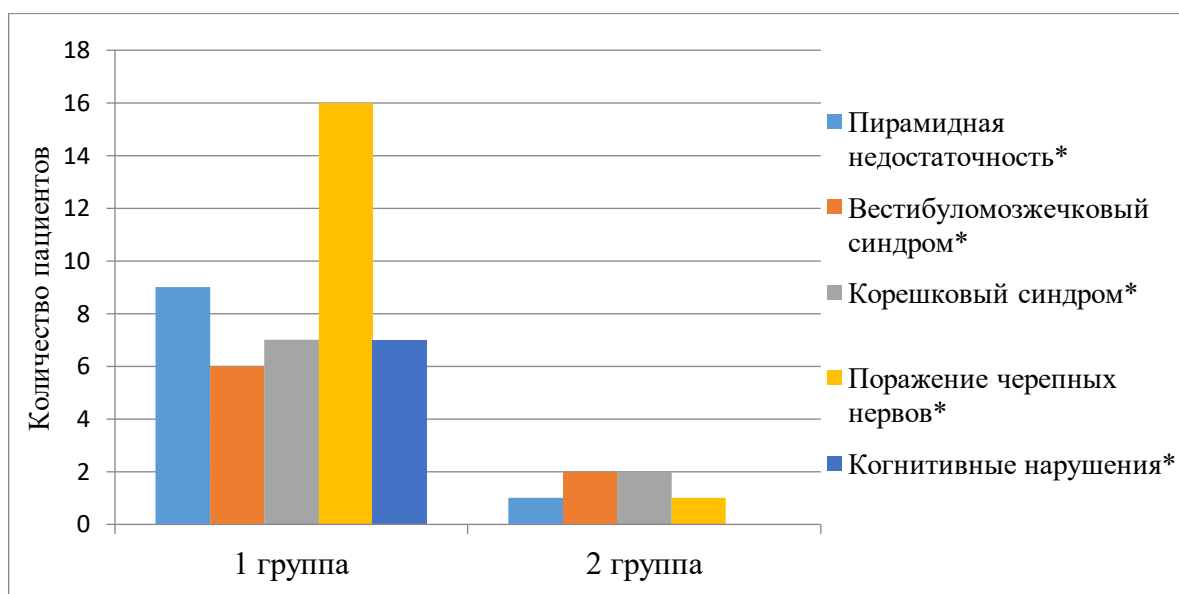


Рисунок 8. Неврологический статус пациентов 1 и 2 групп

Примечание: \* - достоверность различий между группами при  $p < 0,05$ ; 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

По данным УЗДГ БЦС у 15 (53,5%) пациентов 1 группы найдена асимметрия кровотока по позвоночным артериям. Три (10,7%) пациента



имели тенденцию сосудов к дилатации, 3 (10,7%) - к спазму. Затруднение венозного оттока из полости черепа определялось в 12 (42,8%) случаях. Функциональные пробы (поворотная, на гиперкапнию и гипокапнию) были положительными у 7 (25%) пациентов. Дистопия входа в канал ПА отмечалась у 4 (14, 3%), патологически извитой ход позвоночных артерий – у 6 (21,4%) пациентов.

При анализе результатов МРТ головного мозга у больных 1 группы выявлялись незамкнутость Виллизиева круга (за счет аплазии задних соединительных артерий); синдром «пустого турецкого седла»; кистовидная деформация эпифиза; асимметричное расположение миндалин мозжечка; остаточные явления перенесенной перинатальной патологии ЦНС в виде арахноидальных кист, гидроцефалии, очагов глиоза (таблица 3).

Таблица 3

Изменения со стороны ЦНС по данным МРТ у больных 1 группы

Признак	1 группа (n=21)
Незамкнутость Виллизиева круга	9 (42,8%)
Остаточные явления перинатальной патологии ЦНС в виде арахноидальных кист, гидроцефалии, очагов глиоза	18 (85,7%)
Асимметричное расположение миндалин мозжечка	4 (19,0%)
Синдром «пустого турецкого седла»	3 (14,3%)
Кистовидная деформация эпифиза	1 (4,8%)

Как видно из таблицы 3, большая доля пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани имеет органические изменения головного

мозга. Преобладают кистозные изменения паутинной оболочки, сосудистых сплетений, гидроцефалия и очаги глиоза в мозговой ткани.

*Психопатологические нарушения* у пациентов встречались преимущественно в виде астенического синдрома и эмоциональной лабильности с повышенной раздражительностью, реже – в виде депрессивных расстройств. При этом по итогам подсчета баллов по шкале депрессии Бека было выявлено, что большая доля пациентов с депрессивными нарушениями встречается у пациентов 1 группы ( $p < 0,05$ ) (таблица 4, рис.9).

Таблица 4

Распределение пациентов по наличию и выраженности психоэмоциональных расстройств

Признаки	1 группа (n=28)	2 группа (n=33)	P 1-2
Психопатологические нарушения (всего)	28 (100%)	21 (63,6%)	$p < 0,05$
Из них:			
Астенический синдром	24 (85,7%)	16 (76,2%)	$p > 0,05$
Тревожно-депрессивный синдром	6 (21,4%)	2 (9,5%)	$p > 0,05$
Эмоциональная лабильность с раздражительностью	15 (53,6%)	8 (38,1%)	$p > 0,05$
Логоневроз	1 (3,6%)	0 (0%)	-
Психогенно обусловленное недержание мочи	1 (3,6%)	0(0%)	-
Выраженная депрессия по шкале Бека	6 (21,4%)	1 (4,8%)	$p > 0,05$
Умеренная депрессия по шкале Бека	11 (39,3%)	2 (9,5%)	$p < 0,05$
Субдепрессивное состояние по шкале Бека	6 (21,4%)	11 (52,4%)	$p < 0,05$

Примечание: p – достоверность различий между группами; 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

Медиана баллов по шкале депрессии Бека в 1 группе составила 17,0 (13,0;19,0), в контрольной группе – 12,0 (9,0; 15,0) (рис.9).

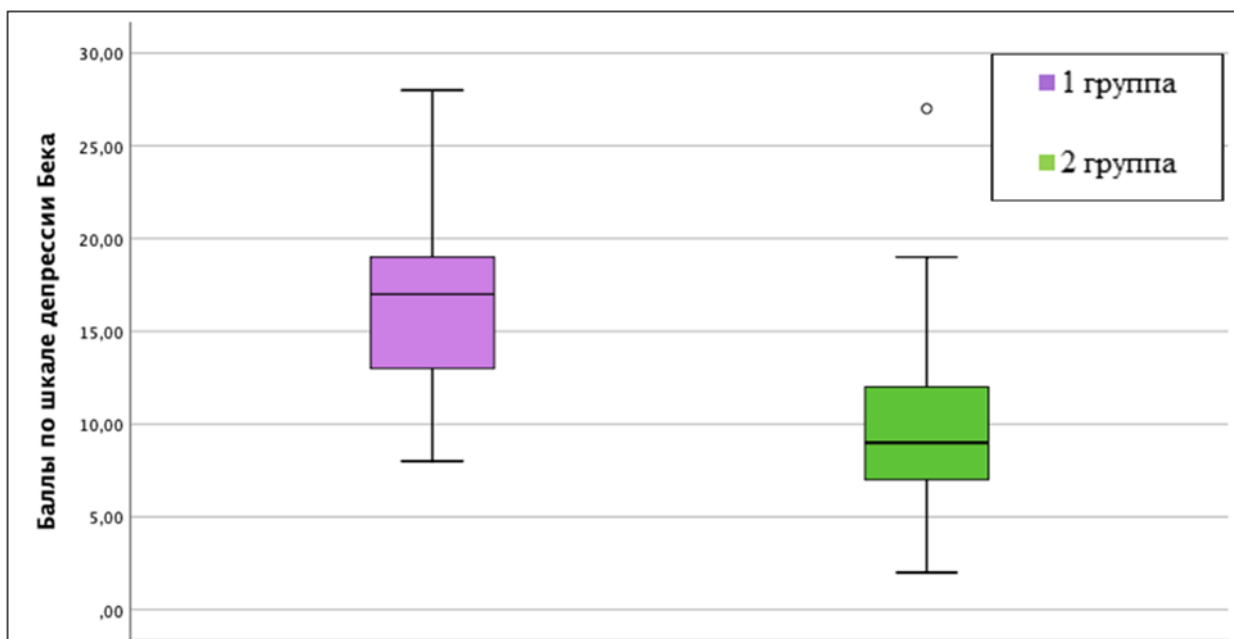


Рисунок 9. Распределение баллов по шкале депрессии Бека по группам исследования ( $p < 0,05$ )

Примечание: 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

*Расстройства вегетативной нервной системы* были представлены в виде липотимических состояний, сопровождающихся ощущением дурноты, подташниванием, слабостью, потливостью; ортостатическими нарушениями, которые возникали при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное, сопровождаясь потемнением в глазах и тахикардией; гипергидроза; панических атак (таблица 5).

Распределение пациентов в зависимости от наличия вегетативных проявлений

Признаки	1 группа (n=28)	2 группа (n=33)	P 1-2
Наличие вегетативных нарушений	24 (85,7%)	6 (18,1%)	p<0,05
Из них:			
Липотимические состояния	9 (37,5%)	3 (50%)	p>0,05
Ортостатические нарушения	15 (62,5%)	2 (33,3%)	p>0,05
Панические атаки	3 (12,5%)	2 (33,3%)	p>0,05
Ощущение сердцебиения	3 (12,5%)	0 (0%)	-
Повышенная потливость	8 (33,3%)	0 (0%)	-

Примечание: p - достоверность различий между группами; 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани; 2 – контрольная группа

При подсчете индекса Кердо группы были разделены на 2 подгруппы каждая. В первую подгруппу вошли пациенты с отрицательными значениями (преобладание парасимпатических влияний над симпатическими), во вторую – с положительными (преобладание симпатических влияний над парасимпатическими).

Первую подгруппу 1 группы составили 15 (53,6%) пациентов, медиана индекса Кердо которых равнялась -24,0 (-24,6; -15,0). У 2 (7,1%) пациентов была выраженная парасимпатикотония, у 9 (32,1%) - умеренная парасимпатикотония, у 4 (14,3%) – слабо выраженная парасимпатикотония. Во вторую подгруппу вошли 13 (46,4%) больных, медиана индекса Кердо у которых составила 22,0 (6,5;22,4). 7 (25%) пациентов имели умеренную симпатикотонию, 6 – слабо выраженную симпатикотонию.

Во 2 группе отрицательный индекс Кердо наблюдался у 19 (57,6%) пациентов (медиана индекса Кердо = - 4,1 (-8,7; -1,6)), которые вошли в

первую подгруппу. Среди них 16 (48,5%) человек имели слабо выраженную парасимпатикотонию, в 3 (9,1%) случаях - умеренную парасимпатикотонию. Во второй подгруппе медиана индекса Кердо составила 4,7 (2,5;6,0), в нее вошли 14 (42,4%) человек. Слабо выраженная симпатикотония выявлена у 12 (36,4%) пациентов, симпатикотония - у 2 (6,1%).

Сравнение индекса Кердо между группами показало статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). 1 группа имела более выраженную ваготоническую и симпатикотоническую вегетативную направленность, в отличие от 2 группы, вегетативный индекс которых приближался к нулю, но имел слабоположительные и отрицательные значения (рис.10).

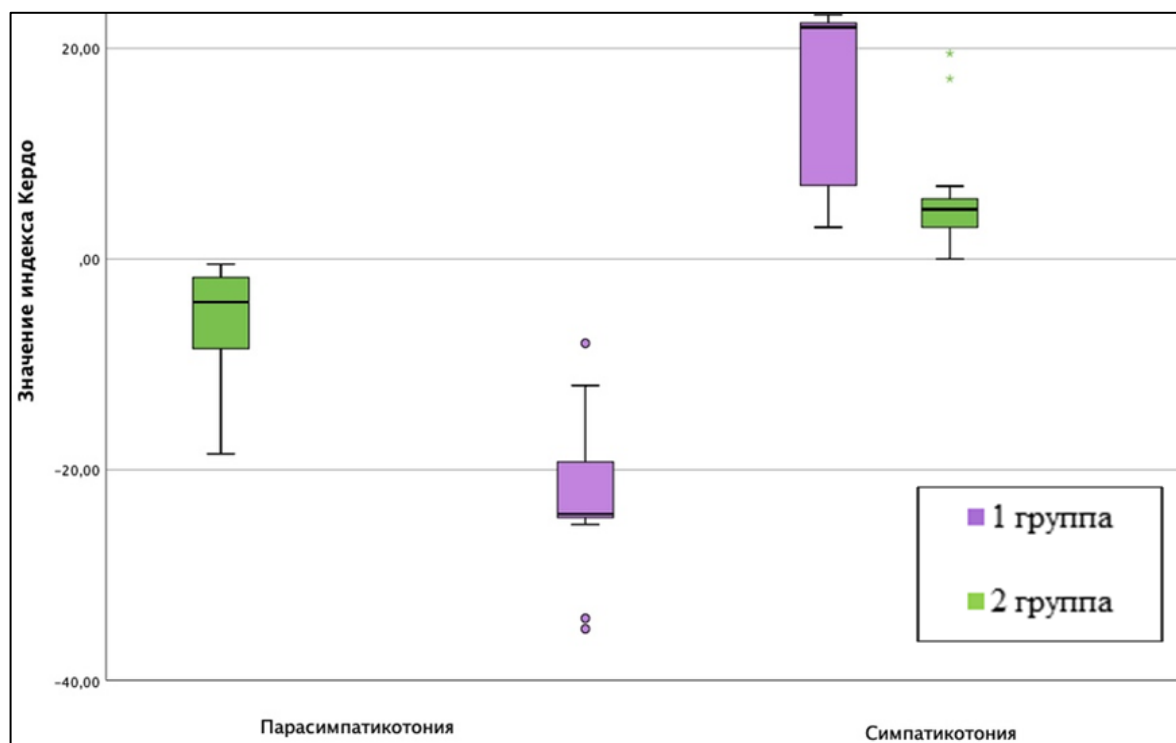


Рисунок 10. Значения индекса Кердо у обследуемых пациентов ( $p < 0,05$ )

Примечание: 1 группа – пациенты с фенотипом дисплазии соединительной ткани;  
2 – контрольная группа

### 3.4. Особенности соматического статуса у пациентов с диспластическим фенотипом

Поражение опорно-двигательного аппарата у пациентов 1 группы сопровождалось *несовершенным остеогенезом* у 1 (3,6%) пациента, *отставанием локального костного возраста от паспортного* - у 2 (7,1%), *остеопенией* - у 1 (3,6%), *остеопорозом* – у 1 (3,6%) больного.

Комбинированное, продольное, поперечное плоскостопие, плоско-вальгусные стопы были обнаружены у 13 (46,4%) пациентов.

Изменения *со стороны сердца и сердечной деятельности* встретились у 16 (57,1%) пациентов. По данным электрофизиологических и ультразвуковых методов исследования сердечной деятельности выявлены аритмический синдром в 12 (75%) случаях, пролапс митрального клапана - в 5 (31,3%), ложная хорда в левом желудочке – в 3 (18,8%) случаях, открытое овальное отверстие – у 1 (6,25%) пациента.

У 4 (14, 3%) пациентов была диагностирована гипертоническая болезнь 1 степени.

Воспалительные заболевания со стороны *органов дыхания и ЛОР-органов* выявлены у 19 (67,8%) пациентов, проявляющиеся частыми ОРВИ (более 6 раз в год) в 11 (57,9%) случаях; хроническими либо рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов (тубоотит, тонзиллит, ринофарингит, гайморит) – в 6 (31,6%), пневмониями - в 2 (10,5%) случаях.

*Аллергические реакции*, возникающие в виде поллиноза, аллергического ринита, крапивницы и отека лица, атопического дерматита были у 5 (17,8%) пациентов.

*Эндокринные нарушения* имелись у 5 (17,8%) человек. 2 (40%) пациента страдали диффузным токсическим зобом, 1 (20%) - гипотиреозом, 1 (20%) - гиперпаратиреозом, у 1 (20%) пациента в анамнезе был юношеский диспитуитаризм.

*Тромбогеморрагический синдром* у 4 (14,3%) пациентов проявлялся частыми, трудно останавливаемыми носовыми кровотечениями.

У 5 (17,8%) пациентов по данным анамнеза была диагностирована патология органа зрения (анизометропия, миопия, ангиопатия сетчатки, а также ретробульбарный неврит).

Нарушения со стороны *органов пищеварения* были у 12 (42,8%) пациентов. 4 (33,3%) из них страдали дискинезией желчевыводящих путей, 5 (41,7%) – гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, у 3 (25%) был выявлен дуоденогастральный рефлюкс, у 5 (41,7%) по данным лабораторных исследований был синдром Жильбера.

Челюстно-лицевые аномалии (нарушение зубного ряда, гипоплазия нижней челюсти, нарушение прикуса) отмечались у 5 (17,8%) пациентов. У 2 (7,14%) пациентов при осмотре были обнаружены гемангиомы в области лица и шейно-затылочной области, у 1 (3,6%) пациента – стрии на коже нижне-грудной области. 1 (3,6%) пациент имел щелевидный промежуток между I и II пальцами стоп и превышение длины II пальца стопы относительно I пальца. У 1 (3,6%) пациента были обнаружены арахнодактилия и долихостеномелия. У 5 (17,8%) человек был марфаноподобный фенотип. По данным анамнеза пупочная и пахово-мошоночная грыжи были у 3 (10,7%) и 1 (3,6%) пациента, соответственно.

Медиана *индекса массы тела* в данной группе была равна 18,05 (16,1; 25,6). Четырнадцать пациентов имели дефицит массы, двое – ожирение второй степени, у двенадцати человек был нормальный вес.

При сравнении показателей *индекса массы тела* пациентов 1 группы с группой контроля, медиана ИМТ в которой равнялась 22,2 (19,3;23,9), были найдены достоверно значимые различия ( $p<0,05$ ).

Все клинико-функциональные синдромы, выявленные в группе исследования, представлены на рис. 11.

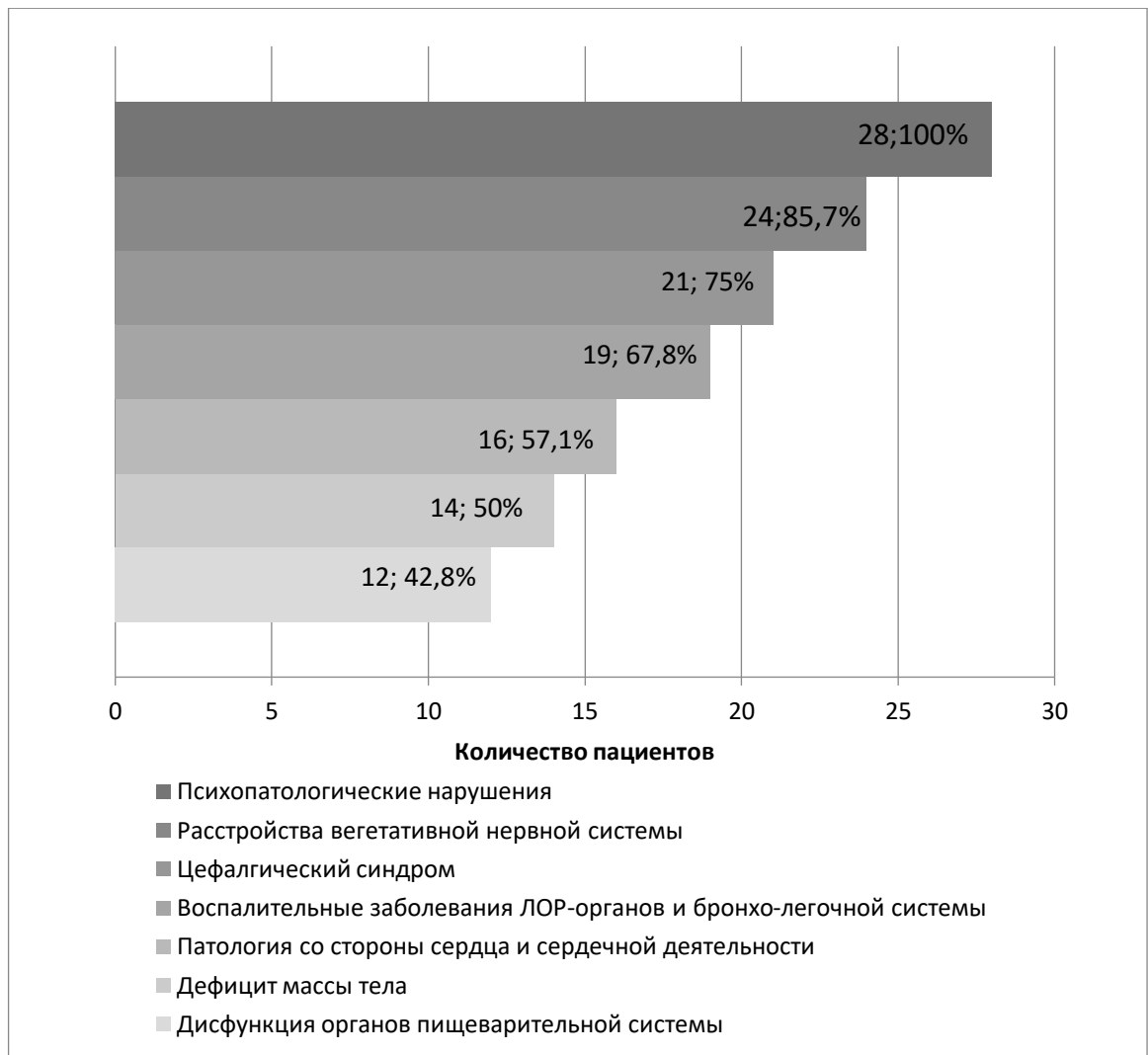


Рисунок 11. Распределение основной коморбидной патологии у пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани

### 3.5. Факторы, влияющие на выраженность вертеброгенного болевого синдрома

При проведении корреляционного анализа показателей по шкале депрессии Бека и показателей шкалы ВАШ было получено значение коэффициента корреляции Пирсона, равное 0.66, что соответствует умеренной силы связи между тяжестью депрессии и выраженностью болевого синдрома (корреляционная связь статистически значима,  $p < 0.05$ ) (рис.12).



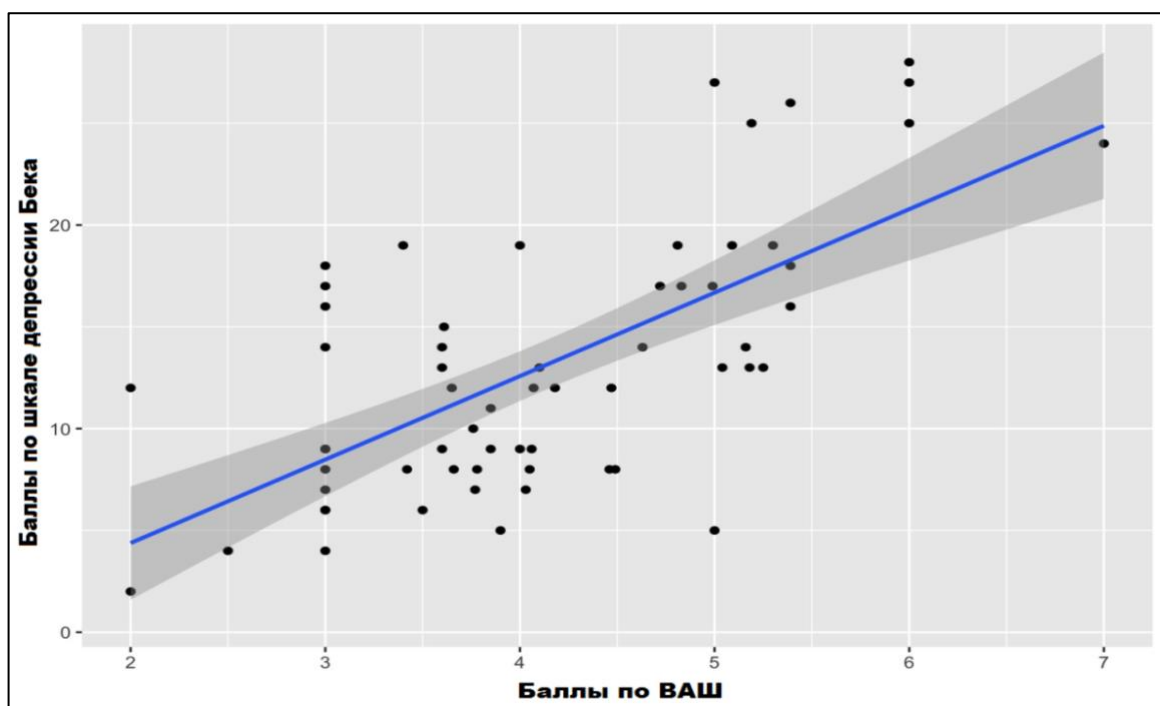


Рисунок 12 График корреляционной зависимости между баллами по шкале ВАШ и показателями шкалы депрессии Бека

Корреляционный анализ между показателями индекса Кердо и шкалы ВАШ выявил связь слабой силы между состоянием вегетативной нервной системы и выраженностью болевого синдрома ( $-0.21$ , корреляционная связь статистически незначима,  $p > 0.05$ ).

Для выяснения значения распространенности патологических изменений позвоночника и выраженности боли, основная группа была разделена на 2 подгруппы – пациенты с нарушениями структур ПДС во всех трех отделах позвоночного столба (1 подгруппа) и пациенты, с локализацией поражений в одном или двух отделах позвоночника (2 подгруппа). Сравнение показателей ВАШ между подгруппами обнаружило статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Пациенты с распространенным поражением позвоночника имели более высокие показатели боли по ВАШ, чем пациенты 2 подгруппы с патологическими изменениями в пределах одного или двух отделов позвоночного столба (рис.13).

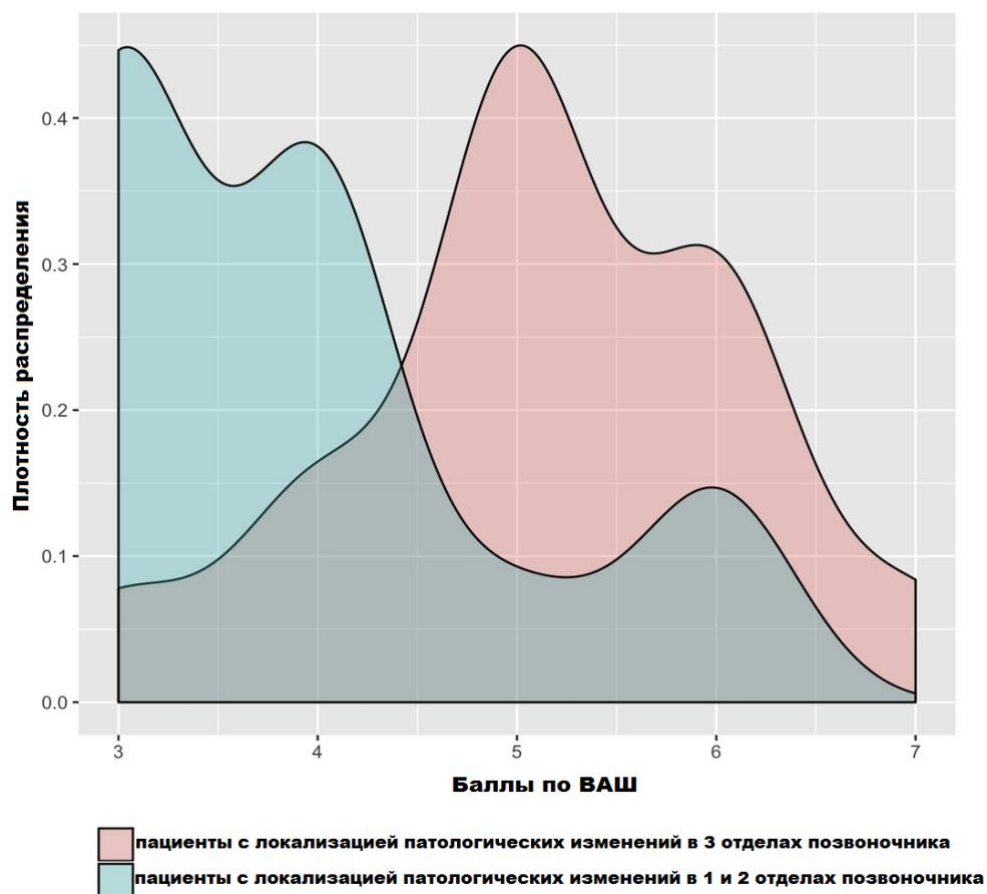


Рисунок 13. Плотность распределения пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани в зависимости от распространенности патологических изменений в позвоночнике и показателей выраженности боли в нем

Для выяснения значения заболеваний ЛОР-органов и бронхо-легочной системы в формировании болевого синдрома группа пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани также была разделена на подгруппы. Первую подгруппу составили пациенты с наличием соответствующих заболеваний в анамнезе, вторая подгруппа состояла из пациентов без них. Сравнение показателей ВАШ между подгруппами обнаружило статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Пациенты, в анамнезе у которых встречались заболевания ЛОР-органов и бронхо-легочной системы, оценивали выраженность болевого синдрома выше по шкале ВАШ, чем пациенты 2 подгруппы (рис.14).

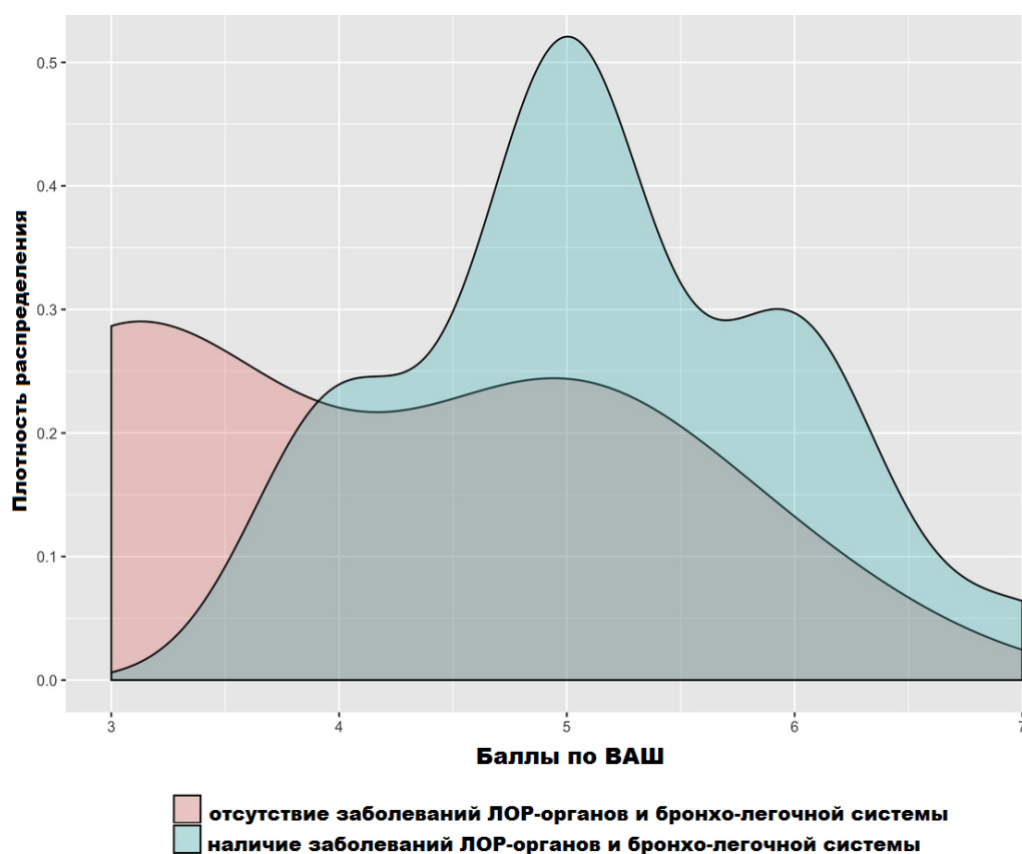


Рисунок 14. Плотность распределения пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани в зависимости от наличия заболеваний ЛОР-органов и бронхо-легочной системы в анамнезе и показателей выраженности боли в позвоночнике

Таким образом, полученные результаты указывают на прямую корреляционную связь депрессивных расстройств и болевого синдрома. На его выраженность у пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани могут оказывать влияния распространенность патологических изменений в позвоночнике и соматическое отягощение.

#### 4. Заключение

Проведенное исследование показало, что характеристики вертеброгенного болевого синдрома у пациентов молодого возраста зависят от наличия у них коморбидных заболеваний, протекающих в рамках дисплазии соединительной ткани.

По данным нейровизуализации у пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани чаще выявлялись сколиотические и кифосколиотические деформации позвоночника, функциональная нестабильность и ретролистезы позвонков ( $p < 0,05$ ). Это может быть обусловлено тем, что диспластические изменения структур позвоночника, в основе которых находится соединительная ткань, приводят к нестабильности ПДС и осложнениям, связанными с этим состоянием [35,36].

В современной литературе все чаще встречаются заключения о том, что костные дизэмбриогенетические изменения следует отнести к маркерам ДСТ. Обнаруженные в нашем исследовании различия по встречаемости аномалий краниовертебральной области и других отделов позвоночника между исследуемыми группами пациентов, соответствуют описанным в литературе тенденциям [41,42].

Преобладание распространенного болевого синдрома в группе пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани может быть обусловлено вовлеченностью многих структур позвоночника в патологический процесс, связанный с реорганизацией строения соединительной ткани [34]. Это подтверждается и обнаруженными при проведении нейрорадиологического исследования различиями по наличию распространенного диспластического остеохондроза, преобладавшего в основной группе пациентов ( $p < 0,05$ ).

Выявленные в ходе исследования различия по продолжительности вертеброгенного синдрома среди пациентов обеих групп могут быть связаны с тем, что аномалии и деформации позвоночника на фоне дефектности

соединительнотканых структур приводят к неравномерной нагрузке на межпозвоночный диск и фасеточные суставы, в результате чего ускоряется развитие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, которые могут приводить к рефлекторному болевому синдрому в более раннем возрасте у пациентов с ДСТ [10,37].

При анализе выраженности болевого синдрома обнаружены различия между группами пациентов. Кроме того, была выявлена связь между выраженностью болевого синдрома и уровнем депрессии, распространенностью патологических изменений в позвоночнике, а также наличием заболеваний ЛОР-органов и бронхо-легочной системы у обследуемых пациентов. Продолжительная или часто повторяющаяся болевая импульсация вследствие периферического раздражения ноцицепторов внутренних органов и костно-мышечной системы приводит к повышенной возбудимости центральных нейронов в задних рогах спинного мозга – центральной сенсетизации. Нарушение нейротрансмиттерной передачи при депрессии может являться предрасполагающим фактором в развитии дисфункции антиноцицептивной системы – центральной дезингибиции. Центральные сенсетизация и дезингибиция приводят к развитию гиперчувствительности к болевым стимулам и, как следствие, более высокой оценке интенсивности болевого синдрома [51,59,68].

Полисистемность клинических проявлений при дисплазии соединительной ткани может включать цефалгический синдром разного генеза. До настоящего времени нет единой точки зрения на механизм формирования и клинические проявления головной боли у лиц молодого возраста с диспластическим фенотипом. Проведенное исследование показало, что у данных пациентов достоверно чаще, чем в группе контроля встречается цефалгический синдром, проявляющийся преимущественно головной болью напряжения (52,3%) и гипертензионным синдромом (33,3%). Среди факторов, обуславливающих цефалгический синдром, значительная роль принадлежит вертеброгенной патологии (включая аномалии КВО),

ангиодистонии сосудов головного мозга с явлениями венозной недостаточности и гидроцефалии.

Считается, что пациенты с ДСТ более подвержены развитию психоэмоциональных расстройств [46,47,48]. В проведенном нами исследовании показано, что признаки депрессии по шкале Бека у пациентов с фенотипом ДСТ выявляются чаще, чем в контрольной группе, при этом преобладает умеренная депрессия (39,3%).

Выявленное многообразие проявлений вегетативной дисфункции у пациентов основной группы (липотимические состояния, ортостатические нарушения, панические атаки, ощущение сердцебиения, повышенная потливость) совпадают с описанными ранее результатами исследований в этой области. Однако заключения разных авторов относительно направленности вегетативных реакций у пациентов с ДСТ неоднозначны. Анализ данных, полученных в результате подсчета вегетативного индекса Кердо у обследуемых пациентов, показал выраженные сдвиги как в сторону симпатикотонии (46,4%), так и ваготонии (53,6%). При этом они были достоверно выше у пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани, что может указывать на более выраженную вегетативную реактивность у больных этой группы.

В результате проведенных исследований были обнаружены различия по частоте перинатальной патологии ЦНС (ППЦНС) и наличию нейропсихологической симптоматики, преобладающих в основной группе. В неврологическом статусе у них чаще встречались признаки пирамидной недостаточности, нарушения функций черепных нервов, вестибуло-мозжечковый синдром, а также корешковый синдром и когнитивные нарушения ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает гипотезу о том, что ППЦНС может являться фактором риска развития ДСТ, а ДСТ в свою очередь может привести к декомпенсации неврологической патологии [62,63].

Соматические заболевания, выявленные у пациентов основной группы, укладываются в структуру патологий, ассоциированных с ДСТ [31].

Большую долю составили воспалительные заболевания ЛОР-органов и бронхо-легочной системы (67,8%), патология со стороны сердца и сердечной деятельности (57,1%) и дисфункция пищеварительной системы (42,8%). Полиорганность поражений при ДСТ может быть обусловлена широкой представленностью компонентов соединительной ткани в организме [20].

Проведенные в работе исследования позволили выявить корреляционные связи между выраженностью болевого синдрома и депрессивными расстройствами, а также его зависимость от распространенности патологических изменений в позвоночнике и соматического отягощения у пациентов с фенотипом дисплазии соединительной ткани.

Комплексное изучение признаков дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста позволит прогнозировать течение вертеброгенного болевого синдрома. Это требует своевременного выявления как вертеброгенной патологии позвоночника, так и соматического и психического отягощения, а следовательно, мультидисциплинарного подхода для минимизации влияний коморбидных расстройств на течение болевого синдрома.

## Выводы

1. Структура вертеброгенной патологии у обследуемых пациентов представлена дегенеративно-дистрофическими и диспластическими изменениями позвоночника, а также последствиями травм. Наиболее репрезентативными проявлениями вертеброгенного синдрома у пациентов с фенотипом соединительнотканной недостаточности по сравнению с контрольной группой являются сколиотические изменения позвоночника 2 степени, кифосколиоз, распространенность диспластического и дегенеративно-дистрофического процесса, нестабильность позвоночно-двигательных сегментов, ретролистезы позвонков, аномалии краниовертебральной области и других отделов позвоночника.

1А. Болевой вертеброгенный синдром у пациентов с фенотипом соединительнотканной недостаточности достоверно более выражен и продолжителен, чем у пациентов контрольной группы.

2. У пациентов с диспластическим фенотипом и болевым синдромом в неврологическом статусе достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречаются симптомы пирамидной, мозжечковой недостаточности, когнитивных нарушений, поражения черепных нервов и спинномозговых корешков, а также перинатальная патология ЦНС в анамнезе.

В структуре психоэмоциональных расстройств преобладает астенический синдром (85,7 %), эмоциональная лабильность с повышенной раздражительностью (53,6%), тревожно-депрессивный синдром (21,4%). Признаки депрессии по шкале Бека выявляются достоверно чаще, чем в контрольной группе.

Вегетативная дисфункция у пациентов с диспластическим фенотипом по данным индекса Кердо имеет достоверно более выраженные сдвиги как в сторону ваготонии, так и симпатикотонии по сравнению с группой контроля.

3. У пациентов с диспластическим фенотипом достоверно чаще, чем в группе контроля, встречается цефалгический синдром. Преобладает



умеренная головная боль по типу головной боли напряжения. Достоверно чаще по сравнению с группой контроля встречается гипертензионная головная боль с локализацией в теменно-затылочной области.

По данным нейровизуализации в 85,7% случаев диагностируются арахноидальные кисты, гидроцефалии, очаги глиоза, а по данным УЗДГ БЦС – признаки венозной дисгемии (42,8%).

4. В структуре соматических нарушений у пациентов с диспластическим фенотипом доминируют воспалительные заболевания ЛОР-органов и бронхо-легочной системы (67,8%), патология со стороны сердца и сердечной деятельности (57,1%), а также дисфункция органов системы пищеварения (42,8%).

5. Выраженность вертеброгенного болевого синдрома у пациентов с диспластическим фенотипом связана с уровнем депрессивных расстройств. На формирование болевого синдрома могут оказывать влияние распространенность патологических изменений в позвоночнике и наличие соматогений (заболевания ЛОР-органов и бронхо-легочной системы).

## Список литературы

1. Подчуфарова, Е. В. Боль в спине / Е. В. Подчуфарова, Н. Н. Яхно. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 368 с.
2. Вейн А. М. и др. Болевые синдромы в неврологической практике /М.: МЕДпресс-информ. — 2001. — Т. 368. — 158 с.
3. Кушнир Г. М., Микляев А. А. Особенности терапии хронического вертеброгенного болевого синдрома //Международный неврологический журнал. — 2014. — №. 2 (64). — С. 41-45.
4. Шостак Н. А. и др. Дорсалгии у лиц молодого возраста: особенности течения и подходы к терапии //Лечебное дело. — 2009. — №. 1. — С. 45-50.
5. Kamper S. J. et al. Musculoskeletal pain in children and adolescents //Brazilian journal of physical therapy. — 2016. — №20. — p. 275–284.
6. Dunn K. M., Hestbaek L., Cassidy J. D. Low back pain across the life course //Best practice & research Clinical rheumatology. — 2013. — Vol. 27. — №. 5. — p. 591-600.
7. Попелянский, Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей / Я. Ю. Попелянский. — 5-е изд. — Москва : МЕДпресс-информ, 2011. — 672 с.
8. Клименко А. В., Бельская И. В. Особенности лечения вертеброгенных болевых синдромов //Международный медицинский журнал. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 15-20
9. Манвелов Л. С. Вертеброгенные болевые синдромы //Нервные болезни. — 2004. — №. 3 — С. 42-44.
10. Кремер, Ю. Заболевания межпозвонковых дисков / Ю. Кремер. — Москва : МЕДпресс-информ, 2013. — 471 с.
11. Нехайчик, Т. А. Наследственные нарушения соединительной ткани в практике ревматолога / Т. А. Нехайчик, Е. Л. Трисветова. // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции, Гродно, 20 ноября 2015 г. — Гродно: Министерство здравоохранения Республики

Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", 2-я кафедра внутренних болезней, 2015. — С. 43-52.

12. Кравченко А. И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани опорно-двигательной системы (диагностика, лечение) //Травма. – 2014. – Т. 15. – №. 1. – С. 118-124.

13. Жункейра, Л. К. Гистология. Атлас / Л. К. Жункейра, Ж. Карнейро. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 576 с.

14. Hynes R. O., Naba A. Overview of the matrisome—an inventory of extracellular matrix constituents and functions //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2012. – Vol. 4. – №. 1. – p. a004903.

15. Arseni L., Lombardi A., Orioli D. From structure to phenotype: impact of collagen alterations on human health //International journal of molecular sciences. – 2018. – Vol. 19. – №. 5. – p. 1407.

17. Аббакумова, Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей / Л. Н. Аббакумова. — Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 2006. — 36 с.

18. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей //СПб.: ЭЛБИ. – 2014. – 368 с.

19. Karamanos N. K. et al. Matrix modeling and remodeling: a biological interplay regulating tissue homeostasis and diseases //Matrix Biology. – 2019. – Vol. 75. – p. 1-11.

20. Murphy-Ullrich J. E., Sage E. H. Revisiting the matricellular concept //Matrix Biology. – 2014. – Vol. 37. – p. 1-14.

21. Аббакумова Л. Н. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций //Педиатр. – 2016. – Т. 7. – №. 4. С. 5-36.

22. Мартынов А. И. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. – №. 1. – С. 2-76.
23. McKusick V. A. Hereditary disorders of connective tissue //Bulletin of the New York Academy of Medicine. – 1959. – Vol. 35. – №. 3. – p. 143-156.
24. Правдюк Н. Г., Шостак Н. А. Гипермобильный синдром: клинические проявления, дифференциальный диагноз, подходы к терапии //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4. – №. 3 С. 70-75.
25. Malfait F. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes //American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. – 2017. – Vol.. 175. – №. 1. – p. 8-26.
26. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — Санкт-Петербург: Элби, 2009. — 704 с
27. Смирнова М. Ю. и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике (обзор литературы) //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2006. – №. 4. – С. 5-13.
28. Erman, J. R. Undifferentiated Connective Tissue Disease: In-Depth Overview / J. R. Berman. — Текст : электронный // HSS|Hospital for Special Surgery : [сайт]. — URL: [https://www.hss.edu/conditions\\_undifferentiated-connective-tissue-disease-overview.asp](https://www.hss.edu/conditions_undifferentiated-connective-tissue-disease-overview.asp) (дата обращения: 18.04.2020).
29. Colombi M. et al. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders //American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. – 2015. – Vol.169. – №. 1. – p. 6-22.

30. Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей //Донецк: Издатель Заславский АЮ. – 2009. – С. 328-329.
31. Иванова И. Л., Олин Н. Л., Баранцевич Е. Р. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков и лиц молодого возраста //Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – 2013. – С. 292-297.
32. Клинические рекомендации РНМОТ «Дисплазии соединительной ткани». — Москва, 2017. — 181 с.
33. Shirley E. D., DeMaio M., Bodurtha J. Ehlers-danlos syndrome in orthopaedics: etiology, diagnosis, and treatment implications //Sports health. – 2012. – Vol.4. – №. 5. –p. 394-403.
34. Henderson Sr F. C. et al. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers–Danlos syndromes //American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. – 2017. – Vol.175. – №. 1. – p. 195-211
35. Manfrè, L. Spinal Instability / L. Manfrè. — Springer, 2015. — 119 p.
36. Smith T. O. et al. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis //Rheumatology international. – 2013. – Vol.. 33. – №. 11. – p. 2709-2716.
37. Hypermobility of joints / Beighton [и др.]. — Springer, 2012. — 204 p.
38. Чухловина М. Л., Чухловин А. А. Особенности диагностики и лечения дорсопатий у пациентов с дисплазией соединительной ткани //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 7. – С. 43-46.
39. Мусин Р. С. Нестабильность шейного отдела позвоночника и ее сосудистые последствия как неврологический маркер дисплазии соединительной ткани //Бюллетень медицинских интернет-конференций. –

Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2017. – Т. 7. – №. 7 – С. 1373-1374.

40. Климовицкий В. Г., Усикова Т. Я., Кравченко А. И. Диспластическая нестабильность шейного отдела позвоночника у подростков //Здоровье ребенка. – 2009. – №. 6. – С. 21.

41. Steilen D. et al. Chronic neck pain: making the connection between capsular ligament laxity and cervical instability //The open neuropaedics journal. – 2014. – Vol. 8. – p. 326

42. Петрова Е. В. и др. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте //Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – Vol.5. – №. 2. –p. 72-79.

43. Henderson F. C. et al. Cervical medullary syndrome secondary to craniocervical instability and ventral brainstem compression in hereditary hypermobility connective tissue disorders: 5-year follow-up after craniocervical reduction, fusion, and stabilization //Neurosurgical review. – 2019. – Vol. 42. – №. 4. – p. 915-936.

44. Gulbahar S. et al. Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass //Clinical rheumatology. – 2006. – Vol. 25. – №. 4. – p. 511-514.

45. Scheper M. C. et al. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge //Journal of pain research. – 2015. – Vol. 8. – p.591

46. Di Stefano G. et al. Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type //European Journal of Pain. – 2016. – Vol.20. – №. 8. – p. 1319-1325.

47. Bulbena A. et al. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study //General Hospital Psychiatry. – 2011. – Vol. 33. – №. 4. – p. 363-370

48. Smith T. O. et al. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis //Rheumatology. – 2014. – Vol.53. – №. 1. – p. 114-122
49. Са М. и др. Неврологические нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и их коррекция //Русский журнал детской неврологии. – 2010. – №. 3. – С. 11-20.
50. Eccles J. A. et al. Brain structure and joint hypermobility: relevance to the expression of psychiatric symptoms //The British Journal of Psychiatry. – 2012. – Vol.200. – №. 6. – p. 508-509.
51. Critchley H. D. Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants //International journal of psychophysiology. – 2009. – Vol.. 73. – №. 2. – p. 88-94
52. Di Stefano G. et al. Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type //European Journal of Pain. – 2016. – Vol.20. – №. 8. – p. 1319-1325
53. Voermans N. C. et al. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome //Seminars in arthritis and rheumatism. – WB Saunders, 2010. – Vol.40. – №. 3. –p. 267-274
54. Gazit Y. et al. Spectrum of dysautonomia in the hypermobility syndrome //American Journal of Medicine. – 2003. – Vol.115. – №. 1. – p. 33-40
55. Bohora S. Joint hypermobility syndrome and dysautonomia: expanding spectrum of disease presentation and manifestation //Indian pacing and electrophysiology journal. – 2010. – Vol.10. – №. 4. – p. 158.
56. Eccles J. A. et al. Neurovisceral phenotypes in the expression of psychiatric symptoms //Frontiers in neuroscience. – 2015. – Vol.9. – p. 4
57. Castori M. et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type //American Journal of Medical Genetics Part A. – 2013. – Vol.161. – №. 12. – p. 2989-3004.

58. Flanagan M. F. The role of the craniocervical junction in craniospinal hydrodynamics and neurodegenerative conditions //Neurology research international. – 2015. – Vol.2015 – p. 1-20.
59. Тибекина, Л. М. Церебральные венозные нарушения / Л. М. Тибекина, Т. А. Шумакова. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2016. — 80 с.
60. Joergensen A. C. et al. Early-life programming of pain sensation? Spinal pain in pre-adolescents with pain experience in early life //European Journal of Pediatrics. – 2019. – Vol.178. – №. 12. – p. 1903-1911.
61. Жернакова Н. И. и др. Проблема боли в спине у молодых людей. Статическое плоскостопие и остеохондроз поясничного отдела позвоночника //Клиническая неврология. – 2009. – №. 3. – С. 14-16.
62. Макарова В. И. и др. Проявления соединительнотканной дисплазии внутренних органов при идиопатических сколиозах начальных степеней у детей школьного возраста //Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2012. – №. 2. – С. 56-58.
63. Невмержицкая К. С., Львова О. А., Зюзгина Е. А. О влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение резидуальной неврологической патологии у детей //Системная интеграция в здравоохранении. – 2009. – №. 3. – С. 31-35.
64. Костик И. А. и др. Особенности патологии нервной системы у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани //Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – №. S5. – С. 113-114
65. Кузнецова Л.В. и др. Морфологические особенности нервной системы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани//Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – 2013. – С. 287-292.
66. Брин И. Л. и др. Нейропсихологические синдромы перинатального генеза и дисплазии соединительной ткани у детей //Journal of Asymmetry. – 2016. – Т. 10. – №. 2. – С. 40-47.



67. Шниткова Е. В. и др. Особенности фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы//Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – №. 11 (53) Часть 3. – С. 173-175.

68. Кукушкин М. Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению //Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 2. – С. 110-117.

## Приложение 1

### Диагностические коэффициенты (ДК) признаков ДСТ

Признак дисплазии соединительной ткани	ДК
Долихостеномелия	4,98
Арахнодактилия,	4,42
Астеническая грудная клетка	3,99
Килевидная деформация грудной клетки II-III степени	15,17
Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	7,08
Воронкообразная деформация грудной клетки II-III степени	9,28
Сколиоз позвоночника II-III	8,97
Синдром «прямой спины»	10,15
Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	8,97
Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника	7,14
Поперечное плоскостопие	6,42
Продольное плоскостопие	5,16
Полая стопа	5,56
Гипотрофия мышц	6,42
Гипотония мышц	3,75
Нарушения рефракции	2,89
Расширение пупочного кольца	5,70
Вентральные грыжи	9,55
Диастаз прямых мышц живота	3,51
Гипермобильность суставов	10,15
Вывихи в суставах	5,75
Индекс Варги меньше 1,5	4,74
Индекса Варги в диапазоне 1,5-1,7	3,29
X-образное искривление конечностей	5,56
O-образное искривление конечностей	2,55
Неправильный прикус	3,42
Готическое небо	4,30
«Мятые» ушные раковины	6,53
Голубые склеры	5,56
Тонкая, просвечивающая кожа	4,57
Дряблая, вялая кожа	5,91
Гиперрастяжимая кожа	10,33
Атрофические стрии на коже	4,31
Заживление кожи в виде папиросной бумаги	6,68
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5,83
Пролапс митрального клапана	9,18
Миопия	6,48
Отслойка сетчатки	9,86
Трахеобронхиальная дискинезия	6,76
Расширение корня аорты	9,53
Спонтанный пневмоторакс	5,63
Астигматизм	7,04
Нефроптоз, птозы органов	7,67
Пролапс трикуспидального клапана	3,53