© Коллектив авторов, 2016
УДК 616–007.17-018.2-053.2/.5.233-002
DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11128>
ISSN 2073-8137

СИНДРОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Н. А. Федько, А. С. Калмыкова, Н. А. Лагодина, В. Н. Муравьева, А. С. Джанибекова,
О. И. Галимова, Е. Н. Воронкина, О. Е. Рубачева

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME AS A RISK FACTOR OF SEVERE COURSE OF BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN CHILDREN

Fedko N. A., Kalmykova A. S., Lagodina N. A., Myravyova V. N., Dzhanibekova A. S.,
Galimova O. I., Voronkina E. N., Rubacheva O. E.

Stavropol State Medical University, Russia

Изучены особенности функции внешнего дыхания и клинического течения заболеваний бронхолегочной системы, протекающих с обструктивным синдромом, у детей с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Обследовано 117 детей в возрасте от 4 до 15 лет с хроническими и рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями, у которых имелись не менее 8 внешних стигм дисэмбриогенеза как маркеров НДСТ (I группа) и 60 – с аналогичной патологией, но без внешних маркеров соединительнотканной дисплазии (II группа – сравнения). Исследование проводилось в несколько этапов.

У больных с синдромом бронхообструкции на фоне НДСТ отмечается наиболее раннее по возрасту и различное по степени тяжести и длительности проявление бронхиальной обструкции, преобладает преимущественно проксимальный характер нарушения проходимости бронхиального дерева, чаще встречается тяжелое течение заболевания; такие пациенты наиболее резистентны к бронхолитической терапии. Результаты важны для разработки индивидуальных подходов к диагностике, лечению, реабилитации и профилактике возможных осложнений при НДСТ у детей.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, бронхообструктивный синдром

The peculiarities of external respiration and clinical course of some diseases of the respiratory system that occur with obstructive syndrome in children with phenotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia (UDCT) were studied.

117 children were surveyed, aged 4 to 15 years with chronic and recurrent bronchopulmonary diseases, who had at least 8 external stigmas of dysembryogenesis as markers of UDST (group I) and 60 with similar pathology, but without external markers of connective tissue dysplasia (group II – control). The study was conducted in several stages.

Patients with the syndrome of bronchial obstruction on the background of NDCTD showed manifestation of bronchial obstruction the earliest by age and different in severity and duration, mainly dominated by the proximal nature of impaired patency of the bronchial tree, severe course of the disease was more frequent; such patients are most resistant to bronchodilator therapy. These results are important for the development of individual approaches to the diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention of possible complications at USTD in children.

Keywords: children, undifferentiated dysplasia of connective tissue, bronchoobstructive syndrome

Понятие дисплазии соединительной ткани подразумевает нарушение развития тканевых структур в эмбриональном и постнатальном периодах. Это генетически детерминированное состояние характеризуется дефектами основного вещества соединительной ткани, приводящими к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, определяющему особенности течения различных патологических процессов [4, 9].

Универсальных патологических повреждений соединительной ткани, которые бы формировали кон-

кретный фенотип, не существует, при этом всеобъемлющее распространение в организме соединительной ткани определяет полиорганность поражений [3, 4, 7, 9]. В клинической практике недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) проявляется рядом диспластикозависимых синдромов, одним из которых является бронхолегочный [2, 6, 8].

Бронхолегочные нарушения при НДСТ описываются как генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани в виде деструкции межальвеолярных перегородок и недоразвития эластических и мышечных волокон в мелких бронхах и бронхиолах,

ведущие к повышенной растяжимости и сниженной эластичности легочной ткани [1, 2, 3, 4]. У некоторых пациентов выявляются обструктивные нарушения, феномен гиперреактивности бронхов [1, 2, 3, 7].

Органы дыхания находятся в условиях постоянной физической нагрузки, вследствие чего к соединительнотканым белкам – коллагену и эластину – предъявляются иные требования, чем, например, к белкам печени и почек, а именно эти белки определяют стабильность и податливость, столь необходимые для выполнения основной функции дыхания – газообмена. Морфологические изменения бронхолегочной системы при НДСТ приводят к функциональным изменениям мышечно-хрящевоего каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластичными, что отрицательно сказывается на дренажной функции бронхов и стромальной устойчивости альвеол [2, 4, 6, 7].

Исследования в области пульмонологии детского возраста по изучению особенностей течения бронхообструкции у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани немногочисленны, а научные данные неоднозначны, а нередко – противоречивы.

Цель настоящей работы состояла в выявлении особенностей функции внешнего дыхания (ФВД) и клинического течения отдельных заболеваний бронхолегочной системы, протекающих с обструктивным синдромом, у детей с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. Обследовано 117 детей в возрасте от 4 до 15 лет с хроническими и рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями, у которых имелись не менее 8 внешних стигм дисэмбриогенеза как маркеров НДСТ (I группа) и 60 детей – с аналогичной патологией, но без внешних маркеров соединительнотканной дисплазии (II группа – сравнения).

На первом этапе обследования осуществлялся стандартный набор общеклинических методов исследования: сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, составление и анализ родословной, общий осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация. Заключительным моментом первого этапа был подробный анализ амбулаторной карты каждого ребенка. Регистрировалось время появления первых жалоб, респираторного обструктивного синдрома и других признаков заболевания, динамика их развития.

Нозологическая структура в основной (I) группе обследованных была представлена следующим образом: atopическая бронхиальная астма (БА) – у 77 (65,8 %) детей; рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ) у 32 (27,3 %); хронический деформирующий бронхит – у 8 (6,8 %) (у 5 – муковисцидоз, у 3 – аномалии развития трахеобронхиального дерева).

Группу сравнения (II) составили 38 (63,3 %) пациентов с atopической бронхиальной астмой, 15 (25 %) – с рецидивирующим обструктивным бронхитом, 7 (11,7 %) – с хроническим деформирующим бронхитом (4 – с муковисцидозом, 3 – с аномалиями развития бронхиального дерева). У 38 (49,4 %) детей основной группы atopическая бронхиальная астма имела тяжелое течение, у 32 (41,6 %) – среднетяжелое, у 7 (9 %) пациентов – легкое. В группе сравнения тяжелое течение бронхиальной астмы отмечено у 9 (23,4 %), среднетяжелое – у 19 (50 %), легкое – у 10 (26,3 %). Длительность течения заболевания в I и во II группах в среднем составила $3,7 \pm 0,9$ лет.

Результаты и обсуждение. Отмечены достоверные различия в возрастной структуре анализируемых нозологических форм у детей I и II групп. Так, среди пациентов I группы, страдающих среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы, преоблада-

ли дети 4–6-летнего возраста (62,5 % и 71 % соответственно, $p < 0,05$). Во II группе эти показатели составили соответственно 31,2 и 22,2 % ($p < 0,05$).

Среди детей I группы с рецидивирующим обструктивным бронхитом также преобладали (59,4 %) пациенты с высокой (5 и более раз в год) кратностью рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции. В группе сравнения (II) таких детей было достоверно меньше (26,7 %, $p < 0,01$).

Нами отмечена высокая частота (75 %) встречаемости более ранней по возрасту (преимущественно в период дошкольного детства) клинической манифестации хронического деформирующего бронхита у детей I группы в сравнении со II группой (28,6 %).

Сравнительная частота достоверно отличающихся ($p < 0,01$) наиболее широко представленных малых аномалий развития у детей I и II группы отображена в таблице 1.

Таблица 1

Частота наиболее распространенных малых аномалий развития у детей обследуемых групп, %

Признак	I группа (n=117)	II группа (n=60)
Астеническая конституция	64	42
Снижение массо-ростового показателя (индекс Варги менее 1,7)	57	38
Мышечная гипотония	43	18
Гипотрофия	25	10
Деформация грудной клетки	54	26
Сколиоз	35	23
Сглаженность грудного кифоза и поясничного лордоза («прямая» спина)	23	10
Диастаз прямых мышц живота	35	18
Гипермобильность суставов	47	18
Арахнодактилия	22	11
Плоскостопие	78	55
Hallus valgus	22	14
Гиперрастяжимая кожа	12	6
Кожные стрии	18	5
Тонкая просвечивающая кожа	35	13
Гетерохромия радужной оболочки	11,5	9
Деформированные ушные раковины	26	14
Большие торчащие уши	15	7
Низко расположенные уши	13	6
Приросшая мочка уха	22	10
Низкий рост волос на лбу и на шее	19	8
Диастема (широкая щель между центральными резцами)	16	9
Сверхкомплектные зубы	14	6
Дополнительные зубы	14,5	5,3
Патологическая форма прикуса	22	8
Короткая уздечка языка	10,5	6,8
Клинодактилия (искривление пятого пальца)	26	12,4
Второй палец стопы больше первого	52	28,3
Снадаевидная щель	50	12,8

Примечание. Во всех случаях различия в группах достоверны ($p < 0,01$).

На втором этапе анализировали характер и выраженность бронхообструктивного синдрома, его продолжительность, время возникновения, другие клинические характеристики, результаты бронхологического и рентгенологического исследований органов грудной клетки и придаточных пазух носа, ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, сердца, ЭКГ, заключения оториноларинголога, гастроэнтеролога, генетика.

Оказалось, что у пациентов I группы жалобы, характерные для астеновегетативного синдрома, – го-

ловокружение, головная боль, боль в области сердца и живота, ощущение тяжести в груди, выраженный эмоциональный дискомфорт – встречались достоверно чаще, чем у больных II группы (38,7; 6,3 % соответственно, $p < 0,001$).

На III этапе у 114 детей I группы и у 57 пациентов II группы анализировали показатели ФВД (по данным спирографа SpiroPro (Jaeger) с автоматической регистрацией и анализом кривой «поток-объем»). Все значения спирометрических показателей в группах сравнения достоверно различались (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ФВД у детей с бронхообструктивным синдромом

Показатель	I группа			II группа		
	РОБ	БА	Муковисцидоз	РОБ	БА	Муковисцидоз
ЖЕЛ	85,8±1,22	78,4±2,48	65,3±2,81	88,8±1,99	84,4±3,48	70,6±3,12
ФЖЕЛ	84,2±1,99	72,2±1,88	59,8±1,32	86,0±2,13	82,2±2,40	61,4±2,20
ОФV ₁	62,7±0,54	48,7±0,4	36,1±2,85	70,8±0,77	56,2±0,8	39,2±3,34
ОФV ₁ /ЖЕЛ	70,9±1,28	63,3±1,09	58,7±4,8	80,9±1,53	67,3±2,17	60,5±5,3
ПОС	65,3±2,62	51,2±2,36	41,9±2,6	75,3±2,97	57,4±3,78	45,3±3,2
МОС-25	46,6±2,99	30,4±1,32	22,3±2,55	55,6±3,03	35,4±1,61	24,3±3,38
МОС-50	33,7±2,02	22,3±0,85	17,9±1,99	46,1±2,58	26,8±1,95	18,8±2,78
МОС-75	30,5±2,86	18,3±0,98	13,6±1,85	36,9±3,33	22,9±1,58	14,9±2,50
СОС 25-75	36,1±2,95	20,5±1,89	14,9±2,96	45,9±3,55	25,8±2,12	16,1±3,05

Анализ данных позволил выявить у детей I и II групп наличие нарушений вентиляции различной степени выраженности и с вовлечением различных отделов бронхиального дерева преимущественно по обструктивному типу. У пациентов I группы достоверно чаще в сравнении с пациентами II группы (79,8; 52,7 %; $p < 0,05$) отмечался проксимальный вариант обструктивных нарушений. У детей II группы чаще, чем в I группе, встречались тотальный и дистальный варианты бронхообструкции (84,2; 44,7 % соответственно, $p < 0,05$).

На IV этапе анализировали эффективность «ответа» на традиционную общепринятую терапию при наличии бронхообструкции, дифференцированные программы при которых включали традиционный этапный подход применения ингаляционных β -агонистов (Вентолин, Беродуал, Беротек 100). При отсутствии эффекта после повторной дозы применяли стероиды внутримышечно: дексаметазон 0,5–0,75 или преднизолон 3–5 мг/кг. При достижении эффекта ребенку проводилась поддерживающая терапия β -агонистами [6, 9].

В результате проводимой терапии разрешение обструктивных нарушений у пациентов I группы, страдающих БА, отмечалось в среднем на трое суток позднее, чем в группе сравнения, и практически у всех пациентов требовало в первые двое суток использования кортикостероидной терапии. Пациенты основной группы характеризовались более продолжительным синдромом бронхиальной обструкции. Так, кашель купировался на $6 \pm 0,6$ дней, а хрипы в легких исчезали на $3 \pm 0,3$ дня позже, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). Признаки обструктивных нарушений, по данным спирографии, купировались у больных I группы на $3,7 \pm 0,8$ суток позднее, чем у больных II группы (рис.).

У 3 пациентов I группы в анамнезе приступ БА осложнялся спонтанным пневмотораксом, а у 1 – подкожной эмфиземой. Причем у 2 таких пациентов спонтанный пневмоторакс развивался на фоне легко-

го и среднетяжелого приступов БА, что, как мы полагаем, может быть обусловлено имеющейся неполноценностью соединительнотканых структур легких.

Рис. Сроки купирования отдельных симптомов бронхиальной обструкции

У 22 (18,8 %) детей I группы и у 8 (13,3 %) пациентов II группы по показаниям было проведено бронхоскопическое обследование. Наиболее распространенной эндоскопической картиной явилось аномальное расположение устьев бронхов, которое чаще (11,3 % – в I группе, 4,8 % – во II группе, $p < 0,05$) встречалось у пациентов с НДСТ. Добавочные и деформирующие устья бронхов достоверно преобладали в I группе детей (6,9 %), по сравнению со II группой (2,5 %) ($p < 0,05$). У 2 пациентов с НДСТ имела место трахеобронхиальная дистония. Подобные эндоскопические находки свидетельствуют о значительном количестве клинически значимых аномалий развития бронхолегочной системы у пациентов с НДСТ и согласуются с результатами других исследований [2, 4].

Заключение. Множественные фенотипические признаки НДСТ, обуславливающие морфофункциональные изменения бронхолегочной системы, могут служить маркерами наиболее раннего по возрасту, различного по тяжести и длительности проявления

синдрома бронхиальной обструкции у детей, что требует соответствующей коррекции терапевтических мероприятий. У больных с синдромом бронхообструкции на фоне НДСТ отмечается преимущественно проксимальный характер нарушения проходимости бронхиального дерева, преобладает тяжелое течение заболевания, такие пациенты наиболее резистентны к бронхолитической терапии.

Фенотипические маркеры НДСТ у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом целесообразно таким образом рассматривать не только как фоновую патологию, но и как качественно новый фактор, требующий особых подходов к диагностике, лечению, реабилитации и прогнозу тяжелых и хронических заболеваний бронхолегочной системы.

Литература

1. Арсентьев, В. Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Арсентьев В. Г. – Санкт-Петербург, 2012. – 44 с.
2. Вершинина, М. В. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева, Л. М. Гринберг [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 21–27.
3. Викторова, И. А. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, В. П. Конев [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. XIV, № 1. – С. 76–86.
4. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб.: ЭЛБИ, 2009. – 714 с.
5. Кадурина, Т. И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Кадурина, Л. Н. Абакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 15–21.

6. Калмыкова, А. С. Семейные проявления недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани и ассоциированная соматическая патология / А. С. Калмыкова, Н. А. Федько, Н. В. Зарытовская, В. С. Калмыкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 264–267.
7. Калмыкова, А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей / А. С. Калмыкова, Н. В. Ткачева, Н. А. Федько. – Ставрополь: СтГМА, 2009. – 318 с.
8. Мартынов, А. И. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: методические рекомендации / А. И. Мартынов, В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева [и др.]. – Омск: ОмГМА, 2013. – 135 с.
9. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск: БЛАНКОМ, 2007. – 188 с.

References

1. Arsent'ev V. G. Displazija soedinitel'noj tkani kak konstitucional'naja osnova poliorgannyh narushenij u detej. Sankt-Peterburg; 2012. 44 p.
2. Vershinina M. V., Nechaeva G. I., Grinberg L. M. *Pul'monologiya. – Pulmonology.* 2013;6:21–27.
3. Viktorova I. A., Nechaeva G. I., Konev V. P. *Rossijskie medicinskie vesti. – Russian medical messages.* 2009;1(14):76–86.
4. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. *Displazija soedinitel'noj tkani: rukovodstvo dlya vrachej.* SPb.: «ELBI»; 2009. 714 p.
5. Kadurina T. I., Abakumova L. N. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2008;2:15–21.
6. Kalmykova A. S., Fed'ko N. A., Zarytovskaja N. V., Kalmykova V. S. *Medicinskij vestnik Severnogo*

Kavkaza. – Medical News of North Caucasus. 2016;2(11):264–267.

7. Kalmykova A. S., Tkacheva N. V., Fed'ko N. A. *Sindrom displazii soedinitel'noj tkani u detej.* Stavropol: «StGMA»; 2009. 318 p.
8. Martynov A. I., Jakovlev V. M., Nechaeva G. I. *Diagnostika i taktika vedenija pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani v uslovijah pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi: metodicheskie rekomendacii.* Omsk: «OmGMA»; 2013. 135 p.
9. Nechaeva G. I., Viktorova I. A. *Displazija soedinitel'noj tkani: terminologija, diagnostika, taktika vedenija pacientov.* Omsk: «Blankom»; 2007. 188 p.

Сведения об авторах:

Федько Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии; тел.: (8652)370693, 89283007373; e-mail: fedko_natalya@mail.ru

Калмыкова Ангелина Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)352970; e-mail: kangeline@mail.ru

Лагодина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии; тел.: (8652)358188, 89624421330; e-mail: dental@smiles-academy.ru

Муравьева Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья, организации здравоохранения и медицинской информатики; тел.: (8652)352421; e-mail: ozd@stgmu.ru

Джанибекова Асият Сосланбековна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии; тел.: (8652)358188, 89282302963; e-mail: Asya-8686@yandex.ru

Галимова Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: (8652)358188, 89034193102; e-mail: olga.galimova@yandex.ru

Воронкина Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: (8652)358188, 89187622307; e-mail: vancel73@yandex.ru

Рубачева Ольга Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: (8652)358188, 89187839070; e-mail: olya.rubacheva@yandex.ru