

## БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Жумобоев И.Ж.

**Аннотация.** В статье представлен литературный обзор исследований дисплазии соединительной ткани у детей, а также течения и результатов лечения синдрома бронхиальной обструкции, ассоциированной с данной патологией.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, синдром бронхиальной обструкции, бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит.

**Введение.** Современный взгляд на механизмы развития дисплазии соединительной ткани (ДСТ) основан на исследованиях влияния генетических нарушений на формирование структуры внеклеточного матрикса (ВКМ). В настоящее время общепринятым мнением о ДСТ является то, что это не отдельное заболевание, а целый спектр состояний, которые возникают в результате мутаций генов, отвечающих за синтез структурных белков, таких как коллаген, эластин и др. Эти мутации могут приводить к нарушению фибриллогенеза и, как следствие, ослаблению целостности тканей и поражению внутренних органов [14].

Исследования последних лет также проливают свет на влияние эпигенетических модификаций ДНК и факторов окружающей среды, которые могут модулировать пенетрантность и экспрессивность генетических мутаций, что еще больше усложняет картину заболевания [3].

Ослабление каркаса дыхательных путей при ДСТ может обуславливать врожденные аномалии, такие как трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомалация и трахеобронхомегалия. Бронхиальное дерево становится склонным к экспираторному коллапсу, т.е. бронхообструктивному синдрому (БОС) [6]. Такие пациенты часто испытывают более тяжелые симптомы бронхиальной обструкции и требуют индивидуальных подходов к лечению, т.к. традиционные методы могут быть не столь эффективны в этих случаях [2].

**Методология сбора из литературных источников.** В рамках данного исследования были проанализированы научные статьи, монографии и клинические протоколы. Данные получены из PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU и других электронных баз данных.

Обзор методик в исследованиях, посвященных изучению связи между ДСТ и БОС:

1. Ретроспективные исследования: ретроспективный анализ медицинских карт педиатрических групп с диагнозом ДСТ и симптомами бронхиальной обструкции, которые изучали демографические данные, истории болезни, результаты бронхоскопии (например, признаки трахеобронхомаляции или дискинезии), результаты визуализации (компьютерная томография), результаты традиционного лечения в сравнении с индивидуальным подходом.

2. Проспективные когортные исследования: наблюдения течения БОС в группе детей с ДСТ с применением четких диагностических критериев ДСТ, в которых проводились оценки симптомов бронхообструкции, регулярные физикальные обследования (перкуссия, аускультация), рентгенологические исследования, функциональные легочные тесты (спирометрия), а также фибробронхоскопии для наблюдения за коллапсом дыхательных путей.

Обзор литературы показал, что количество исследований ДСТ у детей за последние годы значительно возросло, но несмотря на исследования генетических причин наследственных нарушений соединительной ткани, значительных улучшений в диагностике, профилактике и лечении пока не достигнуто.

В то же время было выявлено, что в Узбекистане наблюдается малое количество научных исследований и публикаций по бронхообструктивному синдрому при дисплазии соединительной ткани у детей. Существующие исследования в основном основаны на клинических наблюдениях, а комплексные эпидемиологические и фундаментальные исследования отсутствуют.

### **Результаты и обсуждение.**

В настоящее время о ДСТ принято считать как о целом спектре системных нарушений, возникающих как в результате генетических мутаций, так и под влиянием окружающей среды. В основе ДСТ лежат аномалии ВКМ, в первую очередь коллагеновых и эластиновых волокон, что нарушает

целостность и эластичность соединительных тканей в различных органах и системах. Эти молекулярные механизмы предрасполагают людей к целому ряду клинических проявлений: от суставной гипермобильности и скелетных деформаций до сосудистых и висцеральных аномалий [11].

Однако, отсутствие четких диагностических критериев ДСТ приводит к тому, что такие нарушения выявляются не у всех обследованных, что связано с недостаточной информированностью, терминологической путаницей и отсутствием единых рекомендаций в данной области [1].

По современной классификации ДСТ, включающей в себя как генетические, так и фенотипические аспекты, выделяют следующие типы:

1. Синдромальная: четко дифференцированные синдромы, такие как синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Лоеса-Дитца, несовершенный остеогенез и др. Они, как правило, вызываются мутациями в генах, кодирующих структурные белки, такие как коллаген и эластин.

2. Несиндромальная: гетерогенная группа дисплазий, являющихся следствием сочетания генетической предрасположенности и факторов внешней среды. Примерами являются пролапс митрального клапана, гипермобильность суставов, сколиоз, плоскостопие, гиперэластичность кожи, миопия и др.

3. Смешанная: группа системных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, склеродермия, полимиозит, характеризующихся наличием в крови анти-U1 рибонуклеопротеиновых антител [5,9].

Вариабельность выявления распространенности ДСТ во многом зависит от используемых методов диагностики и критериев классификации, а также группы исследуемой популяции [4,8]. Если рассматривать минимальные фенотипические признаки, то по одним исследованиям они могут быть обнаружены примерно у 10-30% определенной популяции, а согласно частота может быть значительно выше (30-70%) [10,13].

Методы визуализации высокого разрешения, в частности компьютерная томография (КТ), обусловил значительный прогресс в оценке этих пациентов клиницистами и радиологами. КТ теперь обеспечивает беспрецедентный уровень детализации, позволяя выявлять даже незначительные аномалии дыхательных путей и обеспечивая богатую рентгенологическую и патологическую корреляцию. Такая точность не только помогает в ранней

диагностике, но и способствует индивидуальному подходу к лечению, что особенно важно для пациентов детского возраста, у которых может быть длительное течение заболевания. Вместе с развивающимися генетическими исследованиями современная визуализация подчеркивает ключевую роль структурной целостности бронхов, даже если генетические основы ДСТ еще не полностью раскрыты [12].

В последние несколько лет все больше исследований посвящено сложной взаимосвязи между дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и бронхиальной обструкцией у детей. В одном из исследований оценивалась группа из 380 детей с бронхообструктивным синдромом, проходившие лечение в период с 2019 по 2022 год. Согласно этому исследованию, дети с ДСТ часто имели отягощенный анамнез (рецидивирующие бронхиты, пневмонии), а также структурные аномалии в бронхолегочной системе (трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия). В результате стандартные методы визуализации (обзорная рентгенография) и классические терапевтические подходы иногда оказывались недостаточными. В таких случаях требовались передовые методы диагностики (компьютерная томография) и инвазивные методы (фибробронхоскопия) [7].

Клинические исследования детей с бронхиальной астмой (БА) и ассоциированной ДСТ показали высокую частоту атипичных или более тяжелых симптомов, где также подчеркивается необходимость поиска фенотипических маркеров, поскольку они могут повлиять на общую стратегию ведения таких пациентов. Хотя ингаляционные кортикостероиды, М-холиноблокирующие,  $\beta$ -адренергические бронходилататоры и антилейкотриеновые средства составляют основу традиционной терапии БА, наметившиеся тенденции говорят в пользу более индивидуального подхода, направленного на дисрегуляцию ВКМ, такие как антифибротические препараты (пирфенидон, нинтеданиб). В настоящее время изучаются ингибиторы сигнализации трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ) – центрального пути как в ремоделировании, связанном как с БА, так и ДСТ в целом [15].

**Выводы:** Исследования о влиянии дисплазии соединительной ткани на стабильность каркаса дыхательных путей изменили подходы к лечению бронхообструктивного синдрома у таких пациентов. Все большее

распространение получает мнение о необходимости мультидисциплинарного подхода, объединяющего детскую пульмонологию, радиологию и генетику, чтобы выработать комплексную терапевтическую стратегию, направленную как на респираторные, так и другие системные проявления дисплазии. В перспективе интегрированный диагностический подход, объединяющий передовую визуализацию и генетическое тестирование может углубить наше понимание о синдроме бронхиальной обструкции при дисплазии соединительной ткани. Необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов развития дисплазии, которые могут привести к появлению новых методов лечения, направленных непосредственно на структурные нарушения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд. / под ред. Н.Н. Атаманенко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 239 с
2. Брызгалин М.П. Сравнительная характеристика фенотипических и метаболических особенностей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани и оптимизация терапевтических подходов: автореф. дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2018
3. Первых С.Л., Карпова Е.И. Этиологическое разнообразие в развитии дисплазии соединительной ткани. РМЖ. 2023;6:13-15
4. Степенко Ю.В., Балакирева Е.А., Проценко Р.В., и др. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у детей по данным анкетирования родителей// Молодежный инновационный вестник. 2019. Т.8, № 2. С.478-479
5. Тимофеев Е.В. Наследственные нарушения и дисплазии соединительной ткани: синонимы или концептуально непримиримые понятия? // Juvenis Scientia. 2024. т. 10, № 3. сс. 5-16.
6. Цымбал А.А., Арсентьев В.Г., Шабалов А.М., Шабалов Н.П., Пахомова М.А., Васильев И.Е. Синдром бронхиальной обструкции у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатр. - 2023. - Т. 14. - №2. - С. 59-68. doi: 10.17816/PED14259-68

7. Цымбал А.А., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Думова Н.Б., Пахомова М.А. Обследование и лечение детей с бронхообструктивным синдромом, поступивших в пульмонологическое отделение // Педиатр. - 2023. - Т. 14. - №4. - С. 13-21. doi: 10.17816/PED14413-21

8. Шанова О.В., Чупак Э.Л. Комплексный подход к диагностике дисплазии соединительной ткани у детей// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т.65, № 4. С.361-362

9. Dario Roccatello, Lorenzo Emmi. Connective Tissue Disease. A Comprehensive Guide - Volume 2

10. Gaubitz, M. (2006). Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*, 45(3), 33-34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke282>

11. Nikolenko, V.N., Oganesyanyan, M.V., Vovkogon, A.D. et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord* 21, 660 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03698-0>

12. Ohno, Y., Koyama, H., Yoshikawa, T. et al. State-of-the-Art Imaging of the Lung for Connective Tissue Disease (CTD). *Curr Rheumatol Rep* 17, 69 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0546-8>

13. Pyantkovsky, A. (2016). Analysis of the frequency of connective tissue dysplasia. *East European Journal of Neurology*, 5(11), 21-25. [https://doi.org/10.33444/2411-5797.2016.5\(11\).21-25](https://doi.org/10.33444/2411-5797.2016.5(11).21-25)

14. Salles Rosa Neto, N., Pereira, I. A., Sztajn bok, F. R., & Azevedo, V. F. (2024). Unraveling the genetic collagen connection: clinical and therapeutic insights on genetic connective tissue disorders. *Advances in rheumatology (London, England)*, 64(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00373-z>

15. Savin, I. A., Zenkova, M. A., & Sen'kova, A. V. (2023). Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16042. <https://doi.org/10.3390/ijms242216042>