



Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:720-7. doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842

Резюме. Дисплазія сполучної тканини — дуже поширене генетично детерміноване порушення розвитку цієї тканини в процесі внутрішньоутробного й постнатального онтогенезу, яке характеризується дефектами її волокнистих структур і основної речовини, що призводить до розладів гомеостазу на рівні тканин, органів та організму в цілому. Ці розлади виявляються у вигляді різних зовнішніх, вісцеральних та локомоторних порушень із прогресивним перебігом. Наявність сполучнотканинної дисплазії суттєво впливає на особливості перебігу асоційованих з ними захворювань, а також на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів, що використовуються для їх лікування. На сьогодні розрізняють диференційовані (класифіковані, моногенні) і недиференційовані (некласифіковані, мультифакторні) форми дисплазії сполучної тканини. Водночас захворювання органів дихання в дітей та підлітків залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з їх високою частотою, складністю діагностики, ризиком формування хронічної респіраторної патології. Тому цілком обґрунтованими видаються наукові дослідження механізмів та ступеня впливу системної сполучнотканинної дисплазії на розвиток та перебіг респіраторних захворювань. Згідно з літературними джерелами, набуті захворювання дихальної системи в дітей і підлітків на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини мають суттєво тяжчі й триваліші клінічні ознаки, а ефективністю традиційного лікування в них послаблена. Вони схильні до атипового й рецидивуючого перебігу, а також до більш частого розвитку тяжких ускладнень. Проте спрямованість такого впливу в процесі розвитку дитини залишається значною мірою невизначеною. Слід зазначити, що більшість наукових досліджень, присвячених поєднанню дисплазії сполучної тканини й захворювань респіраторної системи, було проведено серед дітей шкільного віку та підлітків. Узв'язку з цим завчасне прогнозування формування дисплазії сполучної тканини в дітей, ще в період новонародженості та ранньому віці, коли її зовнішні прояви є нечастими й невираженими, видається досить перспективним. Виявлення системної дисплазії сполучної тканини саме на ранніх етапах постнатального онтогенезу може бути підставою для своєчасного й цілеспрямованого проведення певних профілактичних заходів.

Ключові слова: дисплазія сполучної тканини; респіраторні захворювання; діти; підлітки; огляд

Уже протягом тривалого часу представники наукової медицини та практикуючі лікарі багатьох спеціальностей, у тому числі й педіатри, продовжують приділяти суттєву увагу особливостям перебігу захворювань, що поєднуються з дисплазією сполучної тканини (ДСТ). Підґрунтям невгасаючої клінічної зацікавленості у вивченні такого поєднання є над-

звичайна поширеність сполучної тканини в організмі та її участь у забезпеченні опорної, морфогенетичної, захисної, метаболічної й репаративної функцій. Присутність сполучної тканини в усіх органах зумовлює системність уражень у разі її дисморфогенезу та високу імовірність одночасного формування різноманітних патологічних станів [1–3].

ДСТ — генетично детерміноване порушення розвитку сполучної тканини в процесі внутрішньоутробного й постнатального онтогенезу, яке характеризується дефектами її волокнистих структур і основної речовини, що призводить до розладів гомеостазу на рівні тканин, органів та організму в цілому. Ці розлади виявляються у вигляді різноманітних зовнішніх, вісцеральних та локомоторних порушень з прогресивним перебігом. Вони мають суттєвий вплив на особливості асоційованих з ними захворювань, а також на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів, що використовуються для їх лікування [4–6]. В.Г. Арсентьев та співавт. [7] підкреслюють, що наявність ДСТ у дітей викликає синтропні порушення, тобто поєднання та взаємозв'язок двох або більше патологічних станів в одного пацієнта, виступаючи конституційною основою таких порушень.

На сьогодні розрізняють дві групи захворювань, що виявляються диспластичними порушеннями в сполучній тканині. Перша — це моногенні захворювання зі встановленим типом успадкування та чітко окресленою клінічною симптоматикою (синдроми Марфана, Елерса — Данло, недосконалий остеогенез та ін.). Друга — недиференційована, або не класифікована, ДСТ (НДСТ) з мультифакторними походженням та клінічними симптомами, що виходять за межі проявів спадкових синдромів [8, 9]. В останньому випадку фенотипові прояви НДСТ є надзвичайно різноманітними, і їх клінічна та прогностична роль визначається не тільки ступенем вираженості її окремих ознак, а й наявністю комбінацій диспластикозалежних порушень [4, 10]. Характерно, що зі збільшенням кількості зовнішніх ознак, що виявляються при огляді, виникає більше очікувань щодо присутності структурних дисплазій у внутрішніх органах [11]. У свою чергу, тканинні мікроаномалії внутрішніх органів є сприятливим фоном для розвитку інфекційно-запальних патологічних станів з тенденцією до затяжного або хронічного перебігу, що, зокрема, зумовлено порушенням паренхіматозно-стромальних відношень [12]. До того ж вісцеральні прояви сполучнотканинної дисплазії можуть суттєво модифікувати класичні клінічні симптоми багатьох захворювань [13].

НДСТ не слід розглядати як захворювання, її можна вважати яскравим прикладом демонстрації значних можливостей природи у формуванні пристосувальних механізмів людини до життя в несприятливих умовах. При проведенні клініко-генеалогічного обстеження родичів пацієнтів із НДСТ виявляється «сімейне накопичення» проявів сполучнотканинної дисплазії [14].

Унаслідок відсутності точних критеріїв та комплексного підходу в діагностиці НДСТ її популяційна частота незалежно від віку, згідно з відомостями літератури, коливається у вельми широкому діапазоні — від 13 до 85 % [15–17], проте точно відомо, що вона зустрічається значно частіше за моногенні форми ДСТ [18]. Зовнішні прояви ДСТ у

дітей дошкільного віку виявляються набагато рідше (11,1 %), ніж у школярів (31,1 %) [19, 20], тобто у віковому аспекті симптоми ДСТ, що можуть визначитися візуально, стають більш різноманітними та вираженими.

Захворювання органів дихання в дітей перманентно залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з їх високою частотою, певними труднощами діагностики та ризиком формування хронічної респіраторної патології. Так, гострі респіраторні інфекції (ГРІ) домінують у структурі захворюваності дітей в осінньо-зимовий період, коли вони є причиною понад 90 % усіх звернень по амбулаторну допомогу [21]. Частота бронхітів у них коливається у межах 7,5–25 %, а пневмоній — 5–12 % [22]. У педіатричній практиці на обструктивні бронхіти припадає близько 20–25 % випадків у нозологічній структурі гострих бронхітів. Частіше такий варіант перебігу бронхіту реєструється в дітей раннього віку, що значною мірою обумовлено суттєвими анатомо-фізіологічними особливостями їх бронхів, численними факторами преморбідного фону та недостатньою ефективністю функціонування імунної системи [23].

За даними Ю.Г. Антипкіна [24], у загальній структурі поширеності захворювань у дітей та підлітків частка респіраторних захворювань сягає 58 %. В Україні за останні 10 років питома вага дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, зросла, за різними оцінками, до 50–90 %. Доведено, що добрий прогноз при захворюваннях органів дихання в дітей залежить від їх ранньої діагностики й адекватної етіотропної терапії. При цьому їх своєчасне виявлення ґрунтується на результатах детального та послідовного аналізу анамнестичних, клінічних, лабораторних і рентгенологічних даних.

Отже, численні й цілком аргументовані відомості літератури щодо високої поширеності серед дітей НДСТ та захворювань органів дихання зумовлюють природну зацікавленість педіатрів у дослідженні спрямованості та вираженості впливу сполучнотканинної дисплазії на виникнення та перебіг респіраторних захворювань.

Загальновідомими проявами ДСТ з боку дихальної системи є такі: трахеобронхіальна дискинезія, трахеобронхомаляція, трахеобронхомегалія, бронхоектатична емфізема Лешке, синдром Вільямса — Кемпбела, набутий полікістоз легень, апікальні булли, спонтанний пневмоторакс, рецидивуючі ателектази [25]. Значна роль ДСТ у формуванні торакодифрагмального синдрому на сьогодні є цілком доведеною й не підлягає сумніву [26]. Органи дихання перебувають в умовах постійного фізичного навантаження, що зумовлює особливі вимоги до сполучнотканинних комплексів, які значною мірою визначають діапазон стабільності та податливості їх структурних елементів. Морфологічні особливості респіраторної системи за наявності ДСТ виявляються насамперед змінами м'язово-хрящового каркасу трахеобронхіального дерева та альвеолярної

тканини, що порушує дренажну функцію бронхів і стромальну стійкість альвеол.

В.В. Анохина [27] відзначає, що за наявності виражених проявів НДСТ у дітей віком 6–8 років ГРІ мають тяжчий і триваліший перебіг. У цих пацієнтів також вірогідно частіше спостерігається бронхообструктивний синдром, за якого ефективність β_2 -агоністів виявляється послабленою. В іншій роботі [28] міститься інформація про те, що бронхообструктивний синдром, як ускладнення ГРІ, є характерним для переважної більшості (77,5 %) дітей з фенотиповими проявами НДСТ порівняно з дітьми контрольної групи (22,5 %).

А.А. Конюшевская та співавт. [29] також отримали результати, згідно з якими в дітей промислового регіону Донбасу віком від 3 міс. до 15 років за наявності множинних ознак сполучнотканинної дисплазії ГРІ мають тяжчі клінічні прояви з вираженим інтоксикаційним синдромом, високою температурою тіла (понад 39 °С), повторними епізодами її підвищення, тривалістю гарячки понад 5 днів та суттєво частішим супутнім ацетонемічним синдромом. Автори розцінюють ацетонемію як маркер метаболічних порушень, спровокованих саме наявністю в дітей виражених проявів НДСТ. Крім того, ГРІ, що асоційовані з високим ступенем експресії НДСТ, вірогідно частіше (у 5 разів) супроводжуються обструктивним бронхітом та ускладнюються пневмонією. Водночас відносна частка таких діагнозів, як гострий бронхіт та гострий стенозуючий ларинготрахеїт, не відрізнялась від аналогічного показника в дітей із несистемними поодинокими ознаками ДСТ. Інші дослідники [30] зареєстрували в дітей віком 2–15 років, які страждали від стенозуючого ларинготрахеїту в рецидивуючій формі, множинні зовнішні прояви ДСТ. Підкреслено також наявність більшої кількості таких проявів у разі прогресування захворювання.

Згідно з даними А.В. Почивалова та співавт. [31], перебіг респіраторних захворювань (гострий бронхіт, бронхіальна астма (БА), позагоспітальна пневмонія) на тлі клінічно, лабораторно й інструментально підтвердженої НДСТ у пацієнтів віком 2–18 років відзначається тривалішим збереженням аускультативних змін у легенях та переважанням випадків їх поєднання з хронічним тонзилітом. БА частіше асоціюється з іншими алергічними захворюваннями та високими значеннями рівня IgE у крові, а тригерами найчастіше виступають ГРІ та фізичні навантаження. Для позагоспітальної пневмонії є типовим більш значний обсяг ураження легеневої тканини, що спричиняє необхідність проведення більш інтенсивних терапевтичних заходів. Крім того, встановлено, що гострий бронхіт вірогідно частіше супроводжується синдромом бронхіальної обструкції й досить часто набуває рецидивуючого перебігу, за якого виникає необхідність тривалішого стаціонарного лікування.

А.А. Балдаев та співавт. [32] за результатами клінічного дослідження, проведеного серед дітей

раннього віку, дійшли висновку про модулюючий вплив ДСТ на перебіг гострих бронхітів. Цей вплив виявляється більшою вираженістю та пролонгованим збереженням температурної реакції, інших ознак інтоксикаційного синдрому, кашлю та фізикальних змін у бронхолегеневій системі. Більш тривале збереження зазначених симптомів у хворих із вираженою ДСТ може бути зумовлене затримкою евакуації мокротиння і, як наслідок, пролонгованою персистенцією збудника в бронхіальному дереві. Автори також встановили, що тяжкість гострого бронхіту перебуває в прямій і досить тісній кореляційній залежності від кількості наявних у дітей зовнішніх і вісцеральних проявів ДСТ. З'ясовано, що з підвищенням рівня стигматизації зростає частота діагностування бронхообструктивного синдрому. Крім того, гострі обструктивні бронхіти на тлі вираженої ДСТ супроводжуються гіперкринічним та бронхоспастичним типами обструкції та мають схильність до рекурентного перебігу. В іншому дослідженні [33] виявлено, що подовження строків видужання дітей раннього віку, хворих на гострі бронхіти в поєднанні з вираженими проявами ДСТ, супроводжувалося активацією процесів перекисного окислення ліпідів та пригніченням антиоксидантної активності.

У літературних джерелах акцентується увага на тому, що рецидивуючий бронхіт у дітей із НДСТ характеризується більш раннім дебютом, торпідним перебігом його загострень, частим поєднанням із загостреннями хронічних захворювань ЛОР-органів, резистентністю до традиційної терапії й формуванням хронічної бронхолегеневої патології [34, 35]. З.В. Нестеренко [36] запропонувала розглядати рецидивуючий бронхіт як фенотиповий варіант гострого бронхіту в дітей із ДСТ.

Результати дослідження А.С. Иванниковой [37] також свідчать про те, що перебіг запальних захворювань нижніх дихальних шляхів у поєднанні з вираженими ознаками НДСТ у пацієнтів віком від 1 міс. до 17 років має низку клінічних особливостей, а саме пролонговане збереження фізикальних змін у легенях, частий розвиток ускладнень, необхідність триваліших лікувальних заходів. Крім того, з'ясовано, що за наявності в дітей зазначеного вище поєднання знижується якість їх життя за рахунок психосоціальної складової [38]. В іншому джерелі відзначається, що пацієнти з ДСТ формують групу підвищеного психологічного ризику із заниженою суб'єктивною оцінкою власних можливостей, емоційною нестійкістю та схильністю до депресивних станів [4].

Отже, сполучнотканинна дисплазія в респіраторній системі виявляється насамперед порушенням структур м'язово-хрящових комплексів трахеї й бронхів, що призводить до послаблення їх тону, і, як наслідок, виникає дискінезія трахеобронхіального дерева, послаблюється мукоциліарний кліренс та погіршуються дренажні властивості нижніх дихальних шляхів. Саме ці фактори сприяють виникнен-

ню бронхообструктивного синдрому на тлі запальних процесів, що є вельми типовим для пацієнтів з високим ступенем експресії системної ДСТ. До того ж при ДСТ має місце порушення формування еластичного каркасу легень, що обумовлює розвиток клапанного механізму бронхіальної обструкції й утворення емфізематозних булл, наслідком чого може бути спонтанний пневмоторакс [5, 37, 39].

Ще однією причиною суттєвого обтяжуючого впливу ДСТ на клінічні прояви інфекційних захворювань дихальної системи може бути поєднане послаблення імунної реактивності організму [40, 41], що виявляється дефіцитом лімфоцитів, недостатністю фагоцитарної активності нейтрофілів та зниженням рівня сироваткового IgA [5, 31, 37]. Оскільки фагоцити забезпечують виведення з організму циркулюючих імунних комплексів, недостатня їх активність може спричинити розвиток імунотоксичних захворювань [39]. Активізація органоспецифічного антитілоутворення до антигенів колагену та еластину в дітей із НДСТ свідчить про їх схильність до аутоімунних процесів [42]. Крім того, у пацієнтів із клінічно значущою ДСТ досить часто виявляється підвищення сироваткового рівня IgE. У цілому ж відомості літератури щодо стану імунної системи при окремих клінічних варіантах ДСТ є неоднозначними й часто суперечливими, що обумовлює необхідність їх подальшого вивчення. Дотепер залишаються практично нез'ясованими механізми формування імунного дисбалансу при ДСТ. Проте, без сумніву, поєднання морфофункціональних змін у бронхолегеневій системі та імунних порушень значно підвищує ризик виникнення запальних респіраторних захворювань [4].

Результати клінічних досліджень, проведених серед дітей [43] та дорослих пацієнтів [44], свідчать про високий ступінь асоціації сполучнотканинної дисплазії з дисбалансом цитокінового профілю, що виявляється насамперед порушенням міжклітинних імунних реакцій та регуляторних механізмів метаболізму колагену. Так, наприклад, підвищення концентрації інтерлейкіну-10, що є протизапальним цитокіном, за наявності пролапсу мітрального клапана інтерпретується дослідниками [44] як адаптивний механізм гальмування запального процесу мезенхімального та інфекційного походження.

У дітей віком від 6 міс. до 3 років, хворих на гострий обструктивний бронхіт, О.Є. Абатуров та О.О. Русакова [45] зафіксували суттєве підвищення концентрації сироваткового інтерлейкіну-12 протягом усього періоду захворювання, що свідчить про напруженість клітинно-опосередкованої імунної відповіді при запальному процесі. Водночас виявлено високу концентрацію IgE у сироватці крові як на початку захворювання, так і в період реконвалесценції, що було зумовлено, відповідно, стимулюючим впливом універсального фактора транскрипції NF-κB на продукцію цього імунoglobуліну та цитокіновим дисбалансом. За допомогою математичного прогнозування також доведено [46], що певні зна-

чення сироваткової концентрації інтерлейкіну-13 та відносної кількості лімфоцитів є вельми значущими чинниками ризику виникнення бронхіальної обструкції при гострому бронхіті в дітей раннього віку. До того ж підвищення концентрації інтерлейкіну-13 супроводжувалося зменшенням частоти розвитку обструктивного бронхіту, що пояснюється інгібуючим впливом цього цитокіну на активність NF-κB, що є важливим фактором запалення.

В іншому дослідженні зазначається, що в дітей грудного віку виникнення бронхообструктивного синдрому значною мірою зумовлене особливостями функціонування імунної системи й не завжди залежить від схильності пацієнта до алергічних реакцій [47]. Отримані також підтвердження того, що порушення місцевого імунітету з одночасними змінами ендогенної продукції низки цитокінів та активності матриксних металопротеїназ можуть мати безпосередній вплив на імунну реактивність у дітей при захворюваннях бронхів і легень [48].

У підсумку слід підкреслити, що клінічно значуща ДСТ, вельми несприятливо впливаючи на перебіг запальних захворювань респіраторної системи в дітей, водночас супроводжується суттєвими порушеннями цитокінового балансу. Крім того, необхідно відзначити, що зміна співвідношення окремих цитокінів є важливою патогенетичною ланкою цих захворювань і без наявності виражених ознак ДСТ. Тому подальші дослідження цитокінового статусу за умови поєднання ДСТ та запальних респіраторних захворювань видаються вельми актуальними.

У матеріалах, присвячених питанням діагностики, лікування та профілактики БА, підкреслюється суттєва гетерогенність захворювання, що виявляється не тільки відмінністю клінічної картини в різних хворих, але й різною динамікою патологічного процесу на окремих етапах розвитку захворювання [49, 50]. Вважається, що наявність ДСТ може суттєво обумовлювати індивідуальні особливості перебігу БА. За підсумками дослідження колективу авторів [51] з'ясовано, що одним з факторів, через який реалізується вплив ДСТ на дебют та перебіг БА, можуть бути зміни стану судинної стінки. У дітей віком 6–12 років, хворих на atopічну форму БА, була зафіксована тісна позитивна кореляція між ступенем вираженості ознак ДСТ, з одного боку, та тяжчим перебігом захворювання, що супроводжується підвищеним рівнем ендотеліальних маркерів. При цьому відомо, що неповноцінність судинного ендотеліального шару і, як наслідок, порушення його функціональних властивостей спричинює підвищену ламкість та проникність судин.

О.В. Сидорович та співавт. [52] отримали клінічні підтвердження того, що в школярів пубертатного віку БА на тлі НДСТ значно частіше має тяжчий перебіг із вірогідно більшою кількістю загострень за певний проміжок часу. Було встановлено, що такі показники тяжкості БА, як кількість загострень, їх тривалість, вираженість аускультативних змін у легенях та значення пікової швидкості видиху, мали

найбільш тісний кореляційний зв'язок з кістково-суглобовими ознаками НДСТ. Результати іншого дослідження [53] також свідчать про наявність у пацієнтів віком 7–18 років, хворих на БА, чіткої залежності між тривалістю її загострень та ступенем експресії НДСТ. Разом з тим поява легеневої гіпертензії та формування пневмофіброзу на тлі елерсоподібного фенотипу реєструвалось суттєво частіше, ніж у разі діагностування некласифікованого фенотипу.

За підсумками ще одного дослідження [49], у пацієнтів віком 3–17 років встановлено, що БА на тлі вираженої ДСТ дебютує раніше, відзначається тривалим збереженням утрудненого свистячого дихання, високою частотою нічних нападів, необхідністю пролонгованого застосування системних глюкокортикостероїдних засобів у разі тяжких загострень, а також більш вираженим зниженням якості життя, переважно внаслідок психосоціальної девіації. Аналіз структури супутньої алергічної патології продемонстрував, що БА у пацієнтів із клінічно значущою ДСТ суттєво частіше (у 3 рази і більше) поєднана з такими захворюваннями, як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт та поліноз. Водночас за наявності ДСТ реєструвалися вищі показники сироваткового IgE, що зумовлено порушенням розпізнавання антигенів сполучнотканинних структур, яке викликає хронічну стимуляцію системи, відповідальної за продукцію цього імуноглобуліну. У разі комбінації БА та ДСТ також зафіксовано вищий вміст С-кінцевого тепепептиду колагену I у сироватці крові з наявністю значущого прямого кореляційного зв'язку між його концентрацією та ступенем експресії ДСТ, що, можливо, пов'язано з порушенням фізіологічної активності матриксних металопротеаз [54]. У цьому випадку значно частіше (у 2,8 рази) реєструвався проксимальний тип обструкції дихальних шляхів, що може бути пояснено наявністю дискінезії трахеобронхіального дерева та такими позалегеновими проявами ДСТ, як деформація грудної клітки та сколіоз.

Ю.В. Кондусова та співавт. [55] відзначають інші аспекти впливу ДСТ на перебіг БА у дітей віком 7–18 років, а саме: суттєвіше вегетативне забарвлення її нападів, меншу стійкість пацієнтів до емоційних та фізичних навантажень, що створює певні труднощі в дотриманні адекватного контролю над цим захворюванням.

У дітей одним із найбільш тяжких диспластико-залежних варіантів патології респіраторної системи є пневмонія. На сьогодні наведено переконливі свідчення існування тісної залежності між тяжкістю клінічних проявів пневмонії та вираженістю ознак ДСТ [34]. Водночас доведено, що запальний процес у легеневій тканині супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів з утворенням великої кількості активних форм кисню і порушенням балансу між активністю тканинних протеаз та їх інгібіторів. Оксидантна агресія спричиняє руйнування колагену, що викликає додаткові зміни ар-

хітектоники сполучної тканини. Крім того, зруйновані в процесі запалення макрофаги та нейтрофіли є основним джерелом протеаз, дія яких призводить до деструкції альвеолярних структур. Отже, сполучнотканинна дисплазія, з одного боку, спочатку зумовлює розвиток тяжкого запального процесу в легеневій тканині, а з іншого боку, стає більш вираженою внаслідок зазначених вище порушень тканинного гомеостазу. Наявність такої взаємозв'язку диспластичного й запального процесів потребує уваженості в інтерпретації спрямованості метаболізму сполучної тканини на тлі інфекційного процесу.

Аномалії тканинних структур бронхолегеневої системи при ДСТ у поєднанні зі змінами імунної реактивності зумовлюють погіршення елімінації інфекційних збудників через їх тривалу персистенцію. Це, у свою чергу, призводить до рецидивуючого перебігу пневмоній з прогресуванням пневмофіброзу й легеневої гіпертензії. У пацієнтів із суттєвим ступенем проявів ДСТ частіше виникають пневмонії з атипичним перебігом, що спричинюються внутрішньоклітинними збудниками (хламідії, мікоплазми) і супроводжуються переважним ураженням інтерстиціальної тканини легень [56]. Проведені дослідження дозволяють припустити наявність певного зв'язку між ДСТ та інтерстиціальними хворобами легень, коли порушення функції сполучної тканини не тільки видозмінює клінічний перебіг легневих захворювань, але й призводить до їх тяжких та необоротних ускладнень. Інтерстиціальні хвороби легень, що супроводжуються втратою контролю над балансом метаболічних процесів у сполучній тканині, порушенням відновлення легеневої тканини після ушкодження, зменшенням еластичності стінок альвеол, дуже імовірно, тісно пов'язані з морфофункціональними особливостями сполучної тканини за наявності її системної дисплазії. Одним з прикладів такого зв'язку може бути бронхолегенева дисплазія, що розвивається головним чином у глибоко недоношених дітей як наслідок інтенсивного лікування респіраторного дистрес-синдрому і/або пневмонії [57].

Отже, системний аналіз опрацьованих джерел літератури дає підстави зробити однозначний та обґрунтований висновок про негативний вплив системної сполучнотканинної дисплазії на перебіг запальних захворювань дихальної системи в дітей та підлітків. Цей вплив насамперед виявляється їх тяжкими і тривалішими клінічними проявами, послабленою ефективністю традиційних терапевтичних заходів, схильністю до атипичного й рецидивуючого перебігу, а також до більш частого розвитку ускладнень.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених впливу системної ДСТ на перебіг запальних захворювань органів дихання у дітей, дотепер залишаються остаточно невизначеними механізми цього впливу, а також ступінь їх активності у віковому аспекті. Тому вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєднання системної НДСТ

і запальних респіраторних захворювань у педіатричній практиці й надалі слід вважати дуже актуальним напрямком наукових досліджень. На особливу увагу заслуговує прогнозування вірогідності розвитку клінічно значущого формування ДСТ у дітей ще в період новонародженості, ранньому або дошкільному віці, коли її зовнішні прояви є нечастими і/або невираженими. Саме таке прогнозування на ранніх етапах постнатального онтогенезу з подальшим своєчасним та цілеспрямованим застосуванням адекватних профілактичних заходів може бути найбільш ефективним щодо амортизації несприятливого впливу сполучнотканинного дисморфогенезу як преморбідного підґрунтя для розвитку захворювань дихальної системи. Вельми перспективним уявляється також визначення зовнішніх факторів, які суттєвим чином впливають на строки експресії, системності та вираженості проявів диспластичних змін у сполучній тканині в процесі постнатального розвитку дитини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора:

Волошин О.М. — аналіз та узагальнення відомостей літератури, написання статті.

Чумак О.Ю. — пошук першоджерел інформації за обраною темою.

References

- Murashko NK, Piantkovskiy AS. Connective tissue dysplasia. *Mistectvo likuvannja*. 2011;3:46-9. (In Russian).
- Evert LS, Borozdun SV, Bobrova EI, Panicheva ES, Kuznezov VS, Kachin SV. Using of biomarkers in diagnostics of connective tissue dysplasia. *Journal of Siberian Federal University. Himija*. 2009;2(4):385-90. (In Russian).
- Shabalov NP, Shabalova NN. Current state of connective tissue dysplasia problem and importance of this pathology in clinical pediatric practice. *Pediatrija*. 2013;92(4):6-13. (In Russian).
- Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP, Druk IV, Morozov SL. Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, formulation of diagnosis and treatment. *Lechashij vrach*. 2008;2. (In Russian).
- Nesterenko ZV. Connective tissue dysplasia is the medico-social phenomenon of the XXI century. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik*. 2012;1.05. (In Russian). doi: 10.22141/2224-1507.1.05.2012.82068.
- Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(1):119-23. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.021.
- Arsentyev VG, Sereda JuV, Tihonov VV, Jarygina SV, Shabalov NP. Connective tissue dysplasia is the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents. *Pediatrija*. 2011;90(5):54-7. (In Russian).
- Arsentyev VG. Connective tissue dysplasia in children: etiology, classification, clinical manifestation, diagnostic criteria and principles of treatment. *Detskaja medicina Severo-Zapada*. 2011;2(3):43-52. (In Russian).
- Murphy-Ryan M, Psychogios A, Lindor N. Hereditary disorders of connective tissue: a guide to the emerging differential diagnosis. *Genetics in Medicine*. 2010;12(6):344-54. doi:10.1097/GIM.0b013e3181e074f0.
- Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheumatic disease clinics of North America*. 2005;31(3):411-20. doi: 10.1016/j.rdc.2005.04.007.
- Ignatova MS. Significance of ciliopathies in the development of nephronophthisis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ros Vest Perinatol i Pediatr*. 2013;3:69-73. (In Russian).
- Arsentyev VG, Arzumanova TI, Baranov VS, et al. Polyorganic disorders in connective tissue dysplasia in children and adolescents. *Pediatrija*. 2009;87(1):135-8. (In Russian).
- Lukianenko NS, Petritsa NA, Kens KA. Place of undifferentiated connective tissue dysplasia in childhood pathology (literature review). *Zdorov'ye rebenka*. 2015;2.61. doi: 10.22141/2224-0551.2.61.2015.75141. (In Ukrainian).
- Zemcovskij JeV. Displasticheskie fenotipy. *Displasticheskoe serdce [Dysplastic phenotypes. Dysplastic heart]*. Sankt-Peterburg: Ol'ga; 2007. 80 p. (In Russian).
- Okhapkina OV. Mediko-biologichni faktori riziku ta umovi formuvannja somatichnoi displastikozaleznoyi patologiyi pri porushennjah fibrilogenezu u ditej [Risk factors and conditions for the formation of dysplasia-dependent pathology in case of fibrillogenesis disorder in children]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2010. 39 p. (In Ukrainian).
- Genova OA. Rasprostranennost' i nekotorye kliniko-patogeneticheskie aspekty nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u podrostkov [Prevalence and some clinical and pathogenetic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents]. *Khabarovsk: Far Eastern State Medical University*; 2011. 24 p. (In Russian).
- Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):744-750. doi: 10.1093/rheumatology/keh557.
- Demin VF, Kliuchnikov SO, Kliuchnikova MA. The implication of connective tissue dysplasia in childhood pathologies. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005;4:50-6. (In Russian).
- Sorokman TV, Lastivka IV. Epidemiology and structure of connective tissue dysplasia in children. *Zdorov'ye Rebenka*. 2009;1:57-61. (in Ukrainian).
- Omel'chenko LI, Oshljans'ka OA, Skiban GV, Nikolaenko VB. On the prevalence of connective tissue dysplasia in children. *Perinatologija i pediatrija*. 2007;3:80-3. (In Ukrainian).
- Bolbot JuK. Prevention and treatment of acute respiratory infections in frequently and long-term ill children. *Novosti medicyny i farmacii*. 2011;8(362). (In Russian).
- Duka KD, Yefanova AO. Features of the diagnosis of respiratory diseases in children nowadays. *Zdorov'ye Rebenka*. 2015;8(68). (In Russian). doi: 10.22141/2224-0551.8.68.2015.75145.
- Mizernitsky JuL. Differential diagnosis and principles of differentiated therapy for bronchial obstructive syndrome against ARI in children. *Zdorov'ye rebenka*. 2009;1(16). (In Russian).
- Antipkin JuG. Staty and prospects of development of pediatric pulmonology in Ukraine. Available from: <http://ipag-kiev.org.ua/sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya-det/>. Accessed: March 27, 2017. (In Russian).
- Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. management tactics. *Russian guidelines. Pediatr*. 2016;7(2):5-39. (In Russian). doi: 10.17816/ped725-39.
- Bogomolova IK, Bryzgalin MP. Connective tissue dysplasia and bronchial asthma in pediatric clinical work. *Zabajkalskij medicinskij vestnik*. 2015;2:198-205. (In Russian).
- Anohina VV. Osobennosti techenija ostryh respiratornyh zabolevanij u detej s otjagoshhennym premorbidnym fonom [Course features of acute respiratory diseases in children with a burdened premorbid background. Extended abstract of Ph.D. thesis]. *Voronezh: Voronezh State Medical Academy*; 2012. 23 p. (In Russian).
- Anokhina VV, Bugrimov DJu, Muravitskaya MN. The features of acute respiratory virus diseases at children with phenes

of non-differentiated dysplasia of connective tissue. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. 2011;18(2):224-6. (In Russian).

29. Konyushevskaya AA, Krivushchev BI, Kekhiopulo OI, et al. Features of ARVI in children with dysplasia of connective tissue in Donetsk industrial region. *Zdorov'ye rebenka*. 2012;6(41). (In Russian).

30. Ryvkin AI, Orlova SN, Pobedinskaya NS. Syndrome of connective tissue dysplasia in children with stenosing laryngotracheitis. *Pediatrics*. 2006;3:10-4. (In Russian).

31. Ivannikova AS, Pochivalov AV, Bugrimov DJu, Tsvetikova LN. Effect of connective tissue dysplasia for a respiratory diseases in children. *Nauchnye vedomosti*. 2013;25:45-9. (In Russian).

32. Baldaev AA, Krasnova EE, Chemodanov VV, Shnitkova EV. Acute bronchitis in children with connective tissue dysplasia. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2012;12(2):56-9. (In Russian).

33. Krasnova EE, Chemodanov VV, Baldaev AA. Clinical and functional features of acute bronchitis in infants on connective tissue dysplasia. *Current Pediatrics*. 2013;12(2):101-7. (In Russian). doi: 10.15690/vsp.v12i2.627.

34. Konjushevskaja AA, Franchuk MA. Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. Pulmonological aspects. *Zdorov'ye rebenka*. 2012;7:147-54. (In Russian).

35. Bolbot JuK, Baranov VV. Recurrent bronchitis in children with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2007;10(2):135. (In Russian).

36. Nesterenko ZV. Recurrent bronchitis as a phenotypic variant of acute bronchitis in children. *Ukraïns'kij medicnij almanah*. 2012;15(6):121-3. (In Russian).

37. Ivannikova AS. Osobennosti techenija zabolevanij nizhnih dyhatel'nyh putej u detej na fone displazii soedinitel'noj tkani [Features of lower respiratory tract diseases in children against connective tissue dysplasia]. *Voronezh: Voronezh State Medical Academy*; 2015. 24 p. (In Russian).

38. Ivannikova AS, Pochivalov AV. Quality of life in children with respiratory diseases associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Nauchnye vedomosti*. 2012;16(135):47-9. (In Russian).

39. Nesterenko ZV. Connective tissue dysplasia phenomenon. *Ukraïns'kij medicnij al'manah*. 2008;2:105-109. (In Russian).

40. Uts IA, Gorodkova EN. Undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics*. 2008;87(2):117-9. (In Russian).

41. Kalaeva GJu, Zajceva AH, Hohlova OI, Vlasova IV, Vahrusheva MN. Clinical and functional manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatrics*. 2012;91(2):135-9. (In Russian).

42. Bogmat LF, Ahnazarjanc JeL, Kashina VL, Nelina IN. Connective tissue dysplasia is the basis for the formation of inflammatory and degenerative processes in children and adolescents. *Travma*. 2005;6(4):21-4. (In Russian).

43. Mambetova AM, Zhetishev RA, Shabalova NN. Erythropoietin and proinflammatory cytokines production against the undifferentiated dysplasia of the connecting tissue at congenital developmental anomalies of urinary system organs at children. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2013;8(1):17-9. (In Russian).

44. Anikin VV, Beganskaya NS. Change in the cytokine profile as a mechanism of adaptation in connective tissue dysplasia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2013;3. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9567>. Accessed: April 19, 2017. (In Russian).

45. Abaturov AE, Rusakova EA. Molecular mechanisms of recurrent acute obstructive bronchitis in infants. *Medicini perspektivi*. 2015;20(2):88-94. (In Ukrainian).

46. Abaturov AE, Rusakova EA. Prediction of the individual risk of bronchial obstruction in acute bronchitis in infants. *Zdorov'ye rebenka*. 2015;1:55-60. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0551.1.60.2015.74956.

47. Shvets EA, Savvateeva VG, Vasileva EI. Clinico-immunological characteristics in children with bronchial obstruction. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2010;2:8-11. (In Russian).

48. Smirnov IYe, Sobolev SS, Kucherenko AG, Simonova OI, Kustova OV, Tsevegmid Urtnasan. Matrix metalloproteinases in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2010;6:11-4. (In Russian).

49. Ivannikova AS, Pochivalov AV. Features of bronchial asthma course in children with connective tissue dysplasia. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2015;1:10-4. (In Russian).

50. Shefer G, Donchin M, Manor O, et al. Disparities in assessments of asthma control between children, parents, and physicians. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(10):943-51. doi:10.1002/ppul.22924.

51. Orlova NA, Jetkina JeI, Gurieva LL, et al. The interconnection of connective tissue dysplasia and structural-functional state of endothelium in children with bronchial asthma. *Prakticheskaja medicina*. 2011;5. (In Russian).

52. Sidorovich OV, Goremykin VI, Elizarova SJu, Nesterenko OV. Clinical polymorphism of somatic pathology in children with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014;3. (In Russian).

53. Nesterenko ZV, Ivanina EYu. Bronchial asthma in children with various phenotypes of connective tissue dysplasia: the peculiarities of clinical course. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2014;19(3):54-7. (In Russian).

54. Balabolkin II, Bulgakova VA, Smirnov IE, Ksenzova LD, Larkova IA. Modern view on the development of bronchial asthma in children. *Pediatrics*. 2014;93(3):92-100. (In Russian).

55. Kondusova YV, Grosheva YeS, Kryuchkova AV, Poletaeva IA. The rehabilitation problems of children suffering from bronchial asthma associated with connective tissue dysplasia. *Vestnik Novykh Medicinskih Tehnologij*. 2011;18(2):282-4. (In Russian).

56. Nesterenko ZV. Connective tissue disorders and interstitial lung diseases in children. *Perinatologija i pediatrija*. 2011;4:95-8. (In Russian).

57. Senatorova GS, Chernenko LM, Kalinichenko AO. Markers of unfavourable course of bronchopulmonary dysplasia in children at the present stage. *Zdorov'ye Rebenka*. 2013;2.45:33-6. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0551.2.45.2013.88024.

Отримано 27.07.2017 ■

Волошин А.Н., Чумак О.Ю.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и респираторные заболевания у детей и подростков (обзор литературы)

Резюме. Дисплазия соединительной ткани — весьма распространенное генетически детерминированное нарушение развития этой ткани в процессе внутриутробного и постнатального онтогенеза, характеризующееся дефектами ее волокнистых структур и основного вещества, что

приводит к расстройствам гомеостаза на уровне тканей, органов и организма в целом. Эти расстройства проявляются в виде различных внешних, висцеральных и локомоторных нарушений с прогрессирующим течением. Наличие соединительнотканной дисплазии оказывает существен-

ное влияние на особенности течения ассоциированных с ними заболеваний, а также на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, используемых для их лечения. На сегодняшний день различают дифференцированные (классифицированные, моногенные) и недифференцированные (неклассифицированные, мультифакторные) формы дисплазии соединительной ткани. В то же время заболевания органов дыхания у детей и подростков остаются актуальной медико-социальной проблемой, что связано с их высокой частотой, сложностью диагностики, риском формирования хронической респираторной патологии. Поэтому целиком обоснованными представляются научные исследования механизмов и степени влияния системной соединительнотканной дисплазии на развитие и течение респираторных заболеваний. Согласно источникам литературы, приобретенные заболевания дыхательной системы у детей и подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани имеют существенно более тяжелые и продолжительные клинические признаки с ослабленной эффективностью

традиционного лечения. Они склонны к атипичному и рецидивирующему течению, а также к более частому развитию тяжелых осложнений. Однако направленность такого влияния в процессе развития ребенка остается в значительной мере неопределенной. Следует отметить, что большинство научных исследований, посвященных сочетанию дисплазии соединительной ткани и заболеваний респираторной системы, было проведено среди детей школьного возраста и подростков. В связи с этим заблаговременное прогнозирование формирования дисплазии соединительной ткани у детей, еще в период новорожденности и в раннем возрасте, когда ее внешние проявления являются нечастыми и невыраженными, представляется достаточно перспективным. Выявление системной дисплазии соединительной ткани именно на ранних этапах постнатального онтогенеза может быть основанием для своевременного и целенаправленного проведения определенных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; респираторные заболевания; дети; подростки; обзор

*O.M. Voloshin, O.Yu. Chumak
Lugansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine*

Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature)

Abstract. Connective tissue dysplasia is widespread genetically determined disturbance of this tissue development in the process of intrauterine and postnatal ontogenesis which is characterized by the defects of its fibrous structures and ground substance. The indicated changes result in homeostasis derangements in tissues, organs and organism as a whole. They manifest themselves by different external, visceral and locomotor abnormalities with progressive course. The presence of connective tissue dysplasia has a considerable influence on the peculiarities of associated diseases as well as pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicines which are used for treatment of these diseases. Nowadays, they distinguish differentiated (classified, monogenic) and undifferentiated (unclassified, multifactorial) forms of connective tissue dysplasia. Simultaneous respiratory diseases in children and adolescents are still one of the most urgent medical and social problem that is determined by their high incidence, complicated diagnosis and the risk of chronic respiratory pathology development. Therefore, scientific researches regarding the mechanisms and degree of connective tissue dysplasia influence on the appearance and course of respiratory diseases

are well-grounded. According to the literature sources, acquired respiratory diseases in children and adolescents against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia have considerably more severe and prolonged clinical signs with impaired effectiveness of traditional treatment. They are inclined to untypical and recurrent course and more frequent and more severe complications as well. However, the direction of such influence in the process of child development remains largely undefined. It should be noted that the majority of scientific researches on the combination of connective tissue dysplasia and respiratory diseases has been carried out among school-age children and adolescents. In this connection, the early prediction of connective tissue dysplasia in infants and small children, when its external manifestations are infrequent and ill-defined, seems quite promising. The detection of systemic connective tissue dysplasia exactly on the early stages of postnatal ontogenesis can be a ground for timely and purposeful administration of some appropriate preventive measures.

Keywords: connective tissue dysplasia; respiratory diseases; children; adolescents; review