

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Сердюков Николай Алексеевич

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ
ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ
У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Тетенева Анна Валентиновна

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1 Этапы развития учения о дисплазии соединительной ткани	13
1.2 Недифференцированные нарушения соединительной ткани: терминология, классификация	18
1.3 Эпидемиологическая значимость проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	20
1.4 Социально-медицинская значимость проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	21
1.5 Особенности изменений респираторной системы при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	24
1.5.1 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и недостаточность питания	24
1.5.2 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и респираторная патология	29
1.5.3 Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания в формировании легочной гиперинфляции и эмфиземы	35
1.6 Роль инструментальных методов исследования в диагностике поражений респираторной системы при дисплазии соединительной ткани.....	43
1.6.1 Состояние функции внешнего дыхания при дисплазии соединительной ткани.....	44
1.6.2 Механика дыхания в диагностике поражений респираторной системы при дисплазии соединительной ткани	45

1.6.3 Лучевые методы исследования в диагностике поражений респираторной системы при дисплазии соединительной ткани.....	47
---	----

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования	51
2.2 Объект исследования	52
2.3 Методы клинического и лабораторно-инструментального обследования...	53
2.3.1 Критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани	58
2.4 Функциональные методы исследования внешнего дыхания	59
2.5 Лучевые методы исследования	63
2.6 Статистическая обработка полученных данных	64

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сопоставление клинических проявлений у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения	66
3.2 Сопоставление показателей функции внешнего дыхания у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения.....	73
3.3 Сопоставление показателей спиральной компьютерной томографии у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения.....	89
3.4 Сопоставление показателей комбинированной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии с оценкой альвеолярно-капиллярной проницаемости у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения.....	92
3.5 Алгоритм диагностического поиска патологических изменений респираторной системы у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания	93
3.6 Модель оценки риска прогрессирования эмфиземы легких у лиц молодого	

возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания методом логистической регрессии	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – достаточно распространенное патологическое состояние, встречающееся примерно у 30 % населения планеты с разной степенью системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) в патологический процесс и выраженностью внешних и висцеральных фенотипических проявлений. ДСТ обусловлена структурно-функциональными и метаболическими нарушениями дифференцировки компонентов экстрацеллюлярного матрикса с полиорганными системными проявлениями, вследствие врожденных, генетически детерминированных изменений соединительной ткани (СТ) [Василенко Г. П., 2010; Вершинина М. В. и соавт., 2011; М. Бен Салха и соавт., 2016; Кан Н. Е., 2016; Нечаева Г.И. и соавт., 2017; Беспалова И.Д. и соавт., 2024].

Помимо известных, со значимым дефектом определенного гена и детально описанных в медицинской литературе форм ДСТ (синдромы Марфана, Элерса–Данлоса, Стиклера, Билса и др.), имеют широкое распространение и существенное социально-медицинское значение патологические нарушения СТ в виде стертых, неопределенных форм с отсутствием характерного фенотипа – недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ), у которых набор клинических признаков не укладывается ни в один из моногенных наследственных синдромов и формируется эффект «семейного накопления» соединительнотканых нарушений [Горбунова В. Н., 2006; Кадурина Т.И., 2009; Кадурина Т.И., 2014; Кан Н. Е. и соавт., 2016; Мартынов А.И. и соавт., 2018; Тимофеев Е. В. и соавт., 2018]. НДСТ обусловлена полигенной мутацией, которая проявляется клинически под воздействием факторов внешней среды в зависимости от возрастных закономерностей генной экспрессии. При этом критичные фенотипические признаки НДСТ наиболее активно манифестируют в подростковом и молодом возрасте [Горбунова В. Н., 2006; Нестеренко В.В.,

2012; Кильдиярова Р. Р. И соавт., 2013; Кадурина Т.И., 2014; Клеменов А. В., 2016; Костюкевич О. И. и соавт., 2017; Ильина Е. А. и соавт., 2024].

Научный и практический интерес исследователей к НДСТ обусловлен высоким уровнем распространенности, разнообразием фенотипических признаков, сложностью патогенеза, склонностью к прогрессивному течению с высоким риском развития осложнений и наличия ассоциированного состояния: недостаточности питания (НП) [Лялюкова Е. А., 2007; Кулябин Ю. В., 2009; Сичинава И. В. и соавт., 2012; Лялюкова Е. А., 2014; Друк И.В. и соавт, 2015; Нечаева Г. И., 2017; Цикунова Ю. С. и соавт., 2017; Duggal P., et al., 2018; Первых С.Л. и соавт., 2023]. Дефицит массы тела (ДМТ) имеет важное медико-социальное значение. Недостаточность питания при НДСТ регистрируется в 40% и более случаев [Нечаева Г. И., 2013; Егорычева Е. В. и соавт., 2015; Тетенева А.В. и соавт., 2019; Друк И. В. и соавт., 2020]. В Российской Федерации на каждые 1000 освидетельствованных призывников НП составляет от 47,8 до 120,1 случаев [Соседко Ю. И., 2006] поэтому, крайне важным является поиск фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у молодых лиц призывного возраста с НП [Кадурина Т. И., 2009; Смирнов С. В., 2015; Вершинина М. В. и соавт., 2017; Калаева Г.Ю., 2018].

Известно, что при наличии у пациентов синдрома ДСТ значительно возрастает риск развития патологии органов дыхания: слабости дыхательной мускулатуры, сопряженной с низкой переносимостью физических нагрузок, одышки, легочной гиперинфляции, буллезной эмфиземы легких с высокой вероятностью спонтанных пневмотораксов, трахеобронхиальной дискинезии [Вершинина М. В., 2007; Кучмаева Т.Б., 2008; Василенко Г. П., 2010; Вершинина М. В., 2011; Нечаева Г. И. и соавт., 2010; Вершинина М.В. и соавт., 2011; Вершинина М.В. и соавт., 2012; Вершинина М.В. и соавт., 2015; А. В. Тетенева А.В. и соавт., 2023].

Верификация НДСТ и НП, в виду системного гетерогенного характера клинических проявлений, требует дополнительного поиска прогностически

значимых маркеров и междисциплинарного подхода. В этой связи диагностический поиск респираторной патологии у лиц с НДСТ и НП является актуальной задачей современной медицины [Костюкевич О. И. и соавт., 2017; Ильина Е. А. и соавт., 2024].

Степень разработанности темы исследования

Анализ зарубежной и отечественной литературы показал отсутствие диссертационных работ по выявлению респираторной патологии и созданию диагностического алгоритма у молодых лиц призывного возраста с НДСТ и НП.

У молодых лиц с НДСТ и НП активно изучается патология органов ЖКТ, эндокринные и иммунные расстройства, абдоминальные гемодинамические и вегетативные нарушения. В российских журналах имеются работы, посвященные изучению бронхолегочной патологии у лиц с НДСТ. Была исследована ФВД у лиц молодого возраста с НДСТ, но при этом проводилась либо спирометрия у пациентов мужского пола, либо бодиплетизмография в смешанной группе без акцента на массу тела. Исследований механики дыхания и вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких пациентам с НДСТ ранее не проводились. Так же не найдены научные работы, посвященные исследованиям респираторной системы у лиц с НДСТ и НП в зарубежной литературе.

Несмотря на научный интерес, тема остается недостаточно изученной. В практике медицинского освидетельствования призывников отсутствует тактика выявления фенотипических признаков НДСТ у лиц с НП, а методы диагностики бронхолегочной патологии изучены слабо. Нет единого диагностического алгоритма, а также модели оценки прогрессирования легочной гиперинфляции (ЛГИ) и эмфиземы легких (ЭЛ) с целью последующей реабилитации молодых лиц с НДСТ и НП.

Данное исследование позволит выявить начальные патологические

изменения бронхолегочной системы у призывников с НП, ассоциированной с НДСТ, и разработать актуальный диагностический алгоритм с включением бодиплетизмографии, механики дыхания, мультиспиральной КТ и вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии. Результаты работы станут основой для дополнений в Расписание болезней Положения о военно-врачебной экспертизе, устраняя неопределенность при освидетельствовании граждан с НП, связанной с НДСТ.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: изучение клинико-функциональных особенностей бронхолегочной патологии при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания для оптимизации диагностики на основе оценки функции внешнего дыхания, данных вентилиционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии и мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинические проявления бронхолегочной патологии при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания.
2. Оценить функцию аппарата внешнего дыхания при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания.
3. Изучить морфологические проявления бронхолегочного синдрома при недостаточности питания и недифференцированной дисплазии соединительной ткани.
4. Оценить состояние бронхоальвеолярной системы и легочную микроциркуляцию у молодых лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания.

5. Разработать алгоритм оценки бронхолегочного синдрома для оптимизации диагностики респираторной патологии при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания.

Научная новизна

Впервые изучены особенности клинических, функциональных и морфологических проявлений бронхолегочного синдрома при недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточности питания, на основании которых были определены диагностические критерии, позволившие разработать диагностический алгоритм патологии респираторной системы и определить показания для проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии у данной категории пациентов.

Впервые создана модель выявления факторов и оценки риска прогрессирования эмфиземы легких с использованием логистической регрессии у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания. В модель вошли шесть показателей: ИМТ, плотность легочной ткани (коэффициент абсорбции), остаточный объем легких, функциональная остаточная емкость, показатель вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, уровень эластичности легочной ткани (эластическая тяга легких).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные новые данные позволили усовершенствовать диагностику бронхолегочного синдрома при НДСТ и НП. Сформированы при НДСТ и НП: диагностический алгоритм выявления бронхолегочной патологии, показания для проведения оценки функции внешнего дыхания и лучевых методов диагностики, модель выявления факторов и оценки риска прогрессирования эмфиземы легких с использованием логистической регрессии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой исследование, проведенное с использованием клинических, функциональных и инструментальных методов. Методологическая основа диссертационной работы была спланирована на основании поставленной цели исследования и включала применение методов научного познания с целью решения поставленных задач.

Диссертационное исследование разделено на несколько этапов: 1. Изучение отечественной и зарубежной литературы по теме исследования 2. Выявление пациентов с признаками НДСТ и НП 3. Проведение функциональных и инструментальных методов исследования респираторной системы 4. Составление базы данных 5. Сопоставление и анализ полученных данных, их статистическая обработка 6. Оценка полученных результатов, формирование выводов, практических рекомендаций, диагностического алгоритма, показаний для проведения оценки функции внешнего дыхания и лучевых методов исследования, модель выявления факторов и оценки риска прогрессирования эмфиземы легких

Предмет исследования – показатели функции внешнего дыхания, СКТ ОГК и вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, позволяющие верифицировать легочную гиперинфляцию и эмфизему при НДСТ и НП.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8 от 15.10.2019г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Для недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания наиболее характерным являются легочная гиперинфляция, эмфизема легких, увеличение остаточного объема легких, функциональной остаточной емкости легких, соотношения остаточный объем/общая емкость легких и растяжимости легких, уменьшения эластической тяги. Легочная гиперинфляция у молодых лиц с недифференцированной

дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания с нормальной или сниженной общей емкостью легких не сопровождается нарушением бронхиальной обструкции.

2. Для молодых лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания характерно снижение как интегральных денситометрических показателей плотности легочной ткани, так и региональных, преимущественно в базальных отделах легких при нормальных значениях бронхиального сопротивления или тенденции к его снижению, что свидетельствует о формировании первичной легочной гиперинфляции и эмфиземы легких.

3. У лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания сцинтиграфическая оценка показателей вентиляции, перфузии и альвеолярно-капиллярной проницаемости в статическом режиме позволяет на доклиническом этапе выявить следующие функциональные нарушения: снижение апикально-базального градиента перфузии и повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует п. 1. «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, соединительной ткани во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п. 2. «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. 3. «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены на Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы пульмонологии, кардиологии и гастроэнтерологии в практике врача-терапевта» (Томск, 2019), Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2020), Первом Всероссийском форуме «Терапия, ориентированная на будущее. Качество жизни и активное долголетие» (Томск, 2022), XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные в исследовании материалы и диагностический опыт применяют в учебном процессе для студентов и ординаторов на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, внедрены в лечебно-диагностический процесс клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и Областного государственного бюджетного учреждения «Медико-санитарная часть № 2», г. Томск.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 в научных журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в РФ, в которых должны быть

опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель содержит 134 источника литературы, в том числе 110 отечественных и 24 иностранных.

Личный вклад автора

Разработка концепции работы и дизайна исследования, формирование групп исследования, клиническое обследование молодых лиц, организация проведения исследований функции внешнего дыхания, непосредственное участие в проведении механики дыхания, бодиплетизмографии, формирование базы данных, статистический анализ, интерпретация полученных результатов, публикация материалов исследования, подготовка оформления рукописи диссертации выполнены лично автором.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этапы развития учения о дисплазии соединительной ткани

В человеческом организме различают около 200 типов клеток, которые вследствие своей схожести по происхождению и функциям образуют четыре основополагающих вида тканей: эпителиальную, нервную, мышечную и соединительную. Соединительная ткань (СТ) присутствует во всех органах и является структурообразующей тканью организма. В различных органах и системах она составляет от 35 до 100 %: на щитовидную железу приходится 35 %, печень – 60 %, желудочно-кишечный тракт – 70 %, сердце – 85 %, кожу – 90 %, селезенку – 100 % [Кадурина Т. И. и соавт., 2009; Потехина Ю. П., 2015]. Более 50 % массы тела составляет СТ [Нестеренко В.В., 2012].

Плотная СТ выполняет жизненно важные функции: опорную, механическую, защитную, а рыхлая, окружая кровеносные и лимфатические сосуды, обеспечивает трофические, обменные процессы, поддерживает иммунитет и регенерацию тканей. В СТ происходят химические, иммунные, адаптационные и защитные реакции, которые могут изменять структуру органов и систем. Эти процессы обеспечивают: фибробласты, а также их разновидности (остеобласты, хондробласты и т.п.); макрофаги, к которым относятся купферовские клетки печени, остеокласты, микроглия мозга и тучные клетки. Таким образом, СТ – это сложная интегративная система, формирующая внутреннюю среду организма и поддерживающая тканевой гомеостаз. Ее активность обусловлена миграцией мезенхимальных клеток, участием их в синтетическом процессе рыхлого межкомпонентного соединительнотканного

матрикса и продукции активных, небольших по своим размерам сигнальных молекул и сложных многофункциональных соединений [Горбунова В. Н. и соавт., 2006; Кадурина Т.И., 2009; Нестеренко В. В., 2012; Калашникова А. В. и соавт., 2009; Гладких Л. Н., 2015].

Изучение дисплазии соединительной ткани началось в середине девятнадцатого века, когда голландец Дж. Ван Микерен в 1862 году впервые описал пациента с гипермобильностью суставов. В 1891 году русский дерматолог А. Н. Черногубов обнаружил у больного редкое состояние кожи с повышенной гиперрастяжимостью. А. Марфан в 1896 году впервые описал случай 5-летней девочки с аномалиями развития скелета и ввел в медицинскую литературу дефиницию «синдромом Марфана». В начале XX века датчанином Элерсом и французом Данло был изучен синдром суставной гипермобильности сопровождающийся болями и вывихами. Александр Богомолец в 1929 году заявил, что соединительная ткань выполняет большое количество функций в организме человека. Впервые предложена концепция аномального развития тканей, происходящих из мезодермы. Американский генетик В. Маккьюсик в 1955 году выделил заболевания СТ связав их с генными нарушениями. Со временем в результате накопления знаний, Кирк, Анселл и Байватерс (1967 г.) предложили понятие «гипермобильный синдром» инициировав тем самым системное исследование болезней, связанных с соединительной тканью [Шаманова Е.Н. и соавт., 2017].

В 1983 году Р. Бейтон предложил назвать болезни, обусловленные нарушением синтеза компонентов ЭЦМ - дисплазия соединительной ткани и через 3 года, в Берлине, определение «Дисплазия соединительной ткани» получило признание как генетически обусловленная наследственная патология [Нестеренко В. В., 2012].

Позднее, Виктор Маккьюсик определил связь ДСТ с изменением коллагена, предположив, что в основе подобных заболеваний разных органов может лежать дефект одного компонента СТ, при этом, обнаружены

доказательства мутаций нескольких генов в формировании одного наследственного заболевания. Так, причиной гипермобильности суставов являются множественные генные абберрации, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенасцин-Х, приводящие к слабости суставных связок [Perin M. et al., 2000; Malfait, F. et al., 2006; Кадурина Т.И. и соавт., 2009].

Выяснилось, что наиболее часто встречающимися наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ) являются синдромы Марфана и Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез, эластическая псевдоксантома и т.д. Они отличаются тяжелым течением и фатальными осложнениями: расслоение и разрыв аневризмы аорты, врожденные пороки клапанов сердца, спонтанные разрывы внутренних органов. Вместе с тем, популяционная частота этих моногенных болезней не велика и не превышает 1 случай на 10 тыс. населения для синдрома Марфана и 1 случай на 100 тыс. для синдрома Элерса–Данлоса [Кадурина Т. И. и соавт., 2009].

Достижения последних десятилетий в изучении ДСТ связаны с открытиями в генетике. Без молекулярно-генетических исследований не существует надежного метода дифференциации синдромов ДСТ имеющих схожую клиническую картину (L. J. Tofts 2009). Именно генетика активна занимается в выявлении классифицированных (дифференцированных) ННСТ и расширила классификационный список до 8 типов: наследственные коллагенопатии (несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данлоса и др.); фибриллинопатии (синдром Марфана, MASS-синдром и др.); эластинопатии (надклапанный стеноз аорты Эйзенберга); фибулинопатии (*cutis laxa* врожденная, аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная и др.); ламинопатии; тромбоспондинопатии; протеогликанопатии и ННСТ, имеющие мутации в генах фибробластных факторов роста, их рецепторов и антагонистов [Горбунова, В. Н. и соавт., 2006; Кадурина, Т. И. и соавт., 2009].

В истории исследования ДСТ на протяжении второй половины 20 столетия и первой четверти следующего века, были предприняты попытки

усовершенствовать терминологию и классифицирование наследственных заболеваний соединительной ткани (НЗСТ). В рамках международных консенсусов были разработаны комплексные программы, которые представляли собой стандартизированный набор параметров для верификации основных моногенных нарушений СТ. Это в первую очередь, Гентские критерии для диагностики синдрома Марфана, разработанные De Raere с коллегами в 1996 г. (De Raere A. 1996) [De Raere A. et al., 1996]. Они стали базой для качественной диагностики синдрома Марфана и позволили унифицировать клиническую практику в области генетической патологии. Со временем им на смену пришли обновленные Гентские критерии (2010) [Loeys B. L. et al, 2010]. Подобные критерии разработаны для синдромов: Элерса-Данло, синдрома гипермобильности суставов и по ведению пациентов с клапанными болезнями сердца [Simmonds, J. V. et al., 2007; Simmonds, J. V. et al., 2008; Мартынов А.И. и соавт., 2018].

Наследственные заболевания соединительной ткани объединяют группу нозологий, генетически и клинически гетерогенных, на основе общности нарушений формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, включая как моногенные, так и мультифакторные дисплазии СТ с неустановленным генным дефектом. НЗСТ обусловлены мутациями генов белков внеклеточного матрикса или ферментов их биосинтеза в сочетании с дисфункцией клеточной регуляции, а также генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани, проявляющиеся дефектами структуры и функции соединительной ткани. Порядка 50 генных болезней имеют марфаноидные внешние проявления и около 100 схожи с синдромом ЭД [Горбунова В. Н. и соавт., 2006; Земцовский Э.В. и соавт., 2013, Кадурина Т. И. и соавт., 2014; Викторова И.А. и соавт., 2014; Клеменов А. В. и соавт., 2014; Михеев А. В. и соавт., 2015; Гладких Л. Н., 2015; Нечаева Г.И. и соавт., 2017; Клеткин М. Е. 2018;].

1.2 Недифференцированные нарушения соединительной ткани: терминология, классификация

В РСФСР в 1990 году комитет экспертов по разработке критериев диагностики дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на конференции по ДСТ в г. Омске инициировал процесс разработки Национальных клинических рекомендаций, которые были утверждены Национальным конгрессом кардиологов в 2009 г. [Земцовский Э.В. и соавт., 2009]. В 2013 году произошел их I пересмотр, где были рассмотрены дифференцированные и недифференцированные ДСТ, диагностика, лечение и реабилитация пациентов с синдромными и близкими к ним по фенотипическим и клиническим проявлениям гетерогенных форм ДСТ [Земцовский Э.В. и соавт., 2013].

В современной медицинской практике НЗСТ разделены на две основные группы: синдромные наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) (моногенные, классифицированные, дифференцированные) формы с установленными генным дефектом и несиндромные дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (мультифакторные, неклассифицированные, недифференцированные) формы, для которых еще предстоит определить мутационные генетические маркеры и специфику генетических аномалий. В обеих группах нарушается процесс формирования фибрилл – ключевых структурных компонентов соединительной ткани за счет генетических мутаций, влияющих на регуляцию биосинтеза и метаболизма структур белков соединительной ткани или соответствующих ферментов, ведущий к качественным и количественным изменениям в ЭЦМ. С точки зрения молекулярного патогенеза, различие между синдромными и несиндромными формами ДСТ заключается в механизмах проявления генетических факторов. В случае синдромных форм этиопатогенетические процессы в большей степени не зависят от экзогенных воздействий, тогда как при несиндромных формах ДСТ внешние факторы, такие как окружающая среда и недостаток питательных веществ, могут оказывать более значительное влияние, что обуславливает

прогрессирующее развитие и мультифакторную природу этих состояний [Тябут Т.Д. и соавт., 2009; Земцовский Э.В. и соавт., 2013; Кадурина Т.И. и соавт., 2014; Клеменов А. В., 2014; Тимофеев Е.В. и соавт., 2018; Фадеева Т.С., 2018; Беспалова И.Д. и соавт., 2024; Ильина Е. А. и соавт., 2024].

Для верификации НДСТ используют те же принципы, что и при выявлении ННСТ, имеющих согласованные критерии: совокупность внешних и висцеральных признаков [Нечаева Г. И. и соавт., 2010; Клеменов А. В., 2016; Акатова Е. В. и соавт., 2018; Ильина Е. А. и соавт., 2024].

Ранее считалось, что стигматизация ДСТ являлась достоверной в том случае, если имелись 3–6 (по Э.В. Земцовскому) или 6–8 (по Т.И. Кадуриной) клиничко-инструментальных фенотипических признаков дисплазии СТ и задействовано не менее двух систем организма. В настоящее время для верификации НДСТ с учетом диагностических коэффициентов фенотипических признаков, применяется процедура поиска и суммирования необходимого количества баллов, позволяющих диагностировать НДСТ. Помимо этого, необходимо лабораторное подтверждение факта нарушения обмена соединительной ткани больного и наличие признаков НДСТ у родственников [Кадурина Т. И. и соавт., 2009; Тимофеев Е. В. и соавт., 2018; Мартынов А.И. и соавт., 2018].

С 2009 г. в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по ДСТ, определены следующие фенотипические варианты ДСТ: в педиатрии - марфаноподобный, элерсоподобный, неклассифицируемый [Кадурина, Т. И. и соавт., 2009] в терапии - MASS-фенотип, марфаноподобный и элерсоподобный фенотипы [Клеменов А. В., 2016]. В Клинических рекомендациях Российского научного общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани (первый пересмотр) от 2012 года (разработана комитетом экспертов РКО) классификация ДФ была расширена до 5 основных фенотипов, к которым отнесены марфаноподобный фенотип, марфаноидная внешность, доброкачественная

гипермобильность суставов, элерсоподобный и неклассифицируемый фенотипы. [Земцовский Э.В. и соавт., 2013]. В периодической медицинской литературе исследователи отмечали еще 2-3 фенотипа ДСТ. Дополнительно к уже имевшимся в Клинических рекомендациях были предложены: смешанный ДФ, пограничный пролапс митрального клапана, MASS-фенотип [Нестеренко В. В., 2012; Бен Салха М. и соавт., 2016;].

На рубеже 2015-2016 годов в Российской Федерации на уровне Национальных клинических рекомендаций и в практической деятельности при диагностике НДСТ был изменен научно-практический вектор от диспластических фенотипов к синдромальному подходу построения диагноза. Появились новые перспективы в изучении, разработке эффективных методов лечения и профилактики основного и ассоциированных заболеваний, а также их осложнений [Кадурина Т. И. и соавт., 2010; Викторова И. А. и соавт., 2014; Вершинина, М. В., 2016; Нечаева Г.И. и соавт., 2016; Вершинина М. В. и соавт., 2017; Краснова Е. Е. и соавт., 2018; Фадеева Т. С., 2018].

1.3 Эпидемиологическая значимость проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани

В связи с тем, что на сегодняшний день нет общепринятых критериев диагностики НДСТ, не представляется возможным объективизировать данные эпидемиологического характера. По имеющимся сведениям, из литературных источников, статистические показатели распространенности НДСТ спорны и неоднозначны. Данные о встречаемости НДСТ в зарубежных государствах так же отсутствуют, либо касаются отдельных форм заболевания.

По данным Нечаевой Г.И. (2017 г.) распространенность НДСТ в РФ достаточно высокая: около 1:5, 8,5% в выборке из 400 человек. Часто синдром НДСТ имея прогрессивное течение, проявляется в разном возрасте, при этом фенотипические стигмы встречаются с разной частотой: идиопатический ПМК составляет до 16%, варикозная болезнь — до 60 %, аневризмы сосудов до 5% и

т.д. [Викторова И. А. и соавт., 2014; Тимофеева Е. П. и соавт., 2011; Нечаева Г. И. и соавт., 2017].

По данным Р.Р. Кильдияровой признаки НДСТ наиболее часто встречались у детей старше 12 лет в более 30% случаев, в возрасте от 2 до 6 лет - 12,6%. Среди обнаруженных нарушений СТ преобладали изменения со стороны сердечно-сосудистой системы - 98,9%, костно-мышечной системы – более 24% случаев. В структуре заболеваний органов пищеварения чаще всего выявлялся гастрит, дуоденит – 80 %, а всего болезни ЖКТ составили 18,6%. Среди болезней респираторной системы и ЛОР-органов у данной категории пациентов преобладали бронхиальная астма и бронхообструктивный синдром, соответственно 20 % и 22,2 %. При патологии нервной системы преобладали малые мозговые дисфункции - 25,9 %. Заболевания мочевыделительной системы были обнаружены в 7,1 % случаев, при этом инфекция мочевых путей составила 30% [Кильдиярова Р. Р. и соавт., 2013].

В отдельных научных медицинских источниках указывают показатели частоты встречаемости НДСТ у молодых людей отдельных регионов, городов. Например, распространенность НДСТ в популяции подростков г. Ленинск-Кузнецкий составила 61,9% (девочки – 65,1%, мальчики – 58,4%). НДСТ встречалась на 7,4% чаще в группе детей 14-летнего возраста в сравнении с детьми до 10 лет. Обращает внимание тот факт, что НДСТ у 52,3% подростков сочеталась с НП, при этом у мальчиков ДМТ выявлялся чаще чем у девочек в 1,4 раза [Калаева Г. Ю., 2018].

1.4 Социально-медицинская значимость проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Социально-медицинская значимость НДСТ обусловлена, с одной стороны, высокой распространенностью данной патологии среди населения, а с другой – системным прогрессирующим течением заболевания, который затрагивает все органы и системы организма с высоким риском осложнений и инвалидизации.

Дефекты СТ сопряженные с генными аномалиями при воздействии агрессивных факторов внешней среды могут привести к нарушениям жизненно важных функций организма, снижению адаптивных процессов, регулирующих иммунитет и метаболизм в целом. Дисморфогенез СТ может способствовать развитию заболеваний органов и тканей в следствии белковой и жировой дистрофии, появления гормональных, аутоиммунных и аллергических девиаций. В связи с нарушением процессов катаболизма и анаболизма фибриллярных и других белков ЭЦМ хронизируются дистрофические процессы паренхимы многих органов, запускается и прогрессирует патология микроциркуляторного русла, развивается дисфункция вегетативной нервной системы [Тябут Т. Д. и соавт., 2009; Калашникова А. В. и соавт., 2009; Кадурина Т.И., 2010; Нестеренко В. В., 2012; Реева С.В. и соавт., 2015; Нечаева Г.И. и соавт. 2017].

Высокая частота регистрации стигм нарушения СТ диспластического генеза (до 80%) среди населения РФ связана с их постепенным накоплением в популяции, особенно под длительным воздействием агрессивных внешних факторов: холода, стрессовых ситуаций, гипоксии, геомагнитных аномалий, нехватки необходимых нутриентов и т.д. [Чурилина А.В. и соавт., 2009; Громова О.А. и соавт., 2009; Нечайкина С. А. и соавт., 2011; Вершинина М. В. и соавт., 2015; Мартынов А. И. и соавт., 2018; Е. А. Ильина – 2024]. Как правило, у подавляющего большинства больных с НДСТ в возрасте старше 35 - 40 лет главной проблемой являются осложнения заболевания, ведущие к потере трудоспособности и высокой вероятности развития неблагоприятного исхода. Высока смертность у лиц с НДСТ от сердечных аритмий (до 2000 тысяч в месяц), разрывов аневризм и сосудов с врожденной мальформацией стенок, спонтанных пневмотораксов, ОНМК и ИБС. Растёт количество случаев синдрома внезапной смерти [Земцовский Э.В., 2013; Нечаева Г. И. и соавт., 2017; Мартынов А. И. и соавт., 2018; Smetanin M. 2020].

Молодые лица и подростки с НДСТ подвержены повышенному риску развития болезней под воздействием современных условий образа жизни и

обучения, среди роста общей патологии у них отмечается рост заболеваний органов дыхания в 3,1 раза в сравнении подростками без проявлений ДСТ [Плотникова О. В., 2019], а хронических болезней органов пищеварения регистрируется до 81,6% [Кадурина Т.И. и соавт., 2010; Кадурина Т.И. и соавт., 2014].

НДСТ снижает количество лиц призывного возраста, что является проблемой для комплектования Вооруженных Сил РФ и препятствует качественному медицинскому освидетельствованию призывников. Отмечается рост заболеваний детей и подростков связанной с НДСТ, патологии репродуктивной системы [Нечаева Г. И. и соавт., 2017; Тетенева А.В. и соавт., 2019; Друк И. В. и соавт., 2020].

Особую роль в развитии и прогрессировании НДСТ занимают малоизученные механизмы эпигенетического влияния на геном человека, когда не нарушена первичная последовательность нуклеотидов в ДНК, но изменяется активность генов, что приводит к изменению фенотипа и передается по наследству. Данный факт значительно затрудняет лечение и прогнозирование диспластического процесса из-за отсутствия исчерпывающих знаний об эпигенетическом патогенезе и применении этих знаний при курации больных [Первых С.И. и соавт., 2023].

Существует мнение, что НДСТ сохраняют стабильно высокую социальную значимость в связи с большой обращаемостью пациентов к врачам разных дисциплин, отсутствия в достаточном количестве медико-генетических лабораторий и консультативных центров/пунктов, реабилитационных центров и преемственности в оказании специализированной помощи, единых подходов, алгоритмов ведения данной категории пациентов [Шаманова Е.Н. и соавт., 2017].

1.5 Особенности изменений респираторной системы при недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания

1.5.1 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и недостаточность питания

Недостаточность питания – патофизиологический синдром, проявляющийся снижением массы тела, за счет несоответствия поступления и расхода питательных веществ в организме человека. Недостаточность питания, обусловлена изменением баланса обмена веществ: белков, углеводов, жиров, макро- и микроэлементов, витаминов. Современные исследования по данным гистохимии и биохимии показали, что в генезе дистрофических процессов при НП, лежат нарушения ферментативных процессов: синтеза и распада веществ с повреждением структуры и дисфункцией клеточно-тканевых систем. Основным критерий НП – снижение массы тела к росту: индекс массы тела (ИМТ) менее $18,5^2$ (для взрослого населения). В зависимости от тяжести НП выделяют 3 степени: легкая степень НП соответствует $17,0–18,4 \text{ кг/м}^2$; средняя – $16,0–16,9 \text{ кг/м}^2$; тяжелая – менее $16,0 \text{ кг/м}^2$ [Соседко Ю. И., 2006; Кулябин Ю. В., 2009; Нечаева Г. И. и соавт., 2013; Акатова Е. В. и соавт., 2016; Костюкевич О. И. и соавт., 2017; Друк И. В. и соавт., 2020].

На фоне НП за счет значительного снижения иммунитета и нарушений гормонального статуса увеличивается вероятность ухудшения течения имеющихся коморбидных патологических состояний, с развитием тяжелых осложнений и неблагоприятным исходом Н. О. Studley (1936 г.), сравнивая смертность больных с НП до оперативного лечения и после, отметил, что при снижении массы тела более чем на 20 % послеоперационная летальность у лиц с НП составила 33%, а при отсутствии НП – всего 3,5 %. Недостаточность питания в хирургической практике повышает риск осложнений в послеоперационном периоде в 6 раз, а летальности в 11. Адекватная нутритивная поддержка со своевременной диагностикой ДМТ спасает жизни и уменьшает послеоперационную летальность в 7 раз [Калашникова А. В. и соавт., 2009; Луфт В. М. и соавт., 2017; Serón-Arbeloa C. et al., 2022; Беспалова И.Д. и соавт., 2024].

Недостаточность питания негативно влияет на созревание и формирование органов у детей, в том числе органов дыхания создавая условия для проявлений бронхолегочной дисплазии, приводит к задержке умственного развития, повышенной восприимчивости к инфекции [Овсянников Д. Ю. и соавт., 2016; Duggal P. et al., 2018]. Известно, что НП широко распространена у студентов мужского пола, обучающихся в высших учебных заведениях. Распространенность НП в среде учащихся по данным ряда авторов составляет более 50 %. Это юноши 17-19 лет с уменьшением жирового слоя и гипотрофией мышц. Недостаточность мышечного и жирового компонентов массы тела у молодых лиц снижает степень функциональной подготовленности, а уровень соматического здоровья ниже среднего. [Егорычева Е.В. и соавт., 2015].

Диапазон различий частоты встречаемости НП у пациентов с НДСТ по данным разных авторов незначителен. В одном источнике сообщается о выявлении НП у 40% исследуемых, при этом отмечено повышение риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) – в 5,3 раза [Нечаева, Г. И. и соавт., 2013]. По данным других исследователей ДМТ у лиц с НДСТ диагностирован в 45% случаях, при этом диспластические признаки пищеварительной системы у них регистрировались в 28% случаях [Друк И. В. и соавт., 2020].

Известно, что НП отрицательно влияет на показатели физической подготовки, у молодых лиц и снижает уровень здоровья до среднего. Уменьшение объема грудной клетки (астеническая грудная клетка) негативно влияет на физическое развитие молодых лиц с НП. Отставание в физическом развитии, требует применения индивидуальных реабилитационных программ [Егорычева Е. В. и соавт., 2015]. Трофическое расстройство, которое присуще лицам с НДСТ является синдромом, при котором нарушаются все виды обмена веществ, при этом факторы, принимающие участие в формировании синдрома НП многочисленны и не до конца изучены. В патологический процесс при НП вовлечены системы: пищеварительная, эндокринная, мышечная: ткани: жировая

и костная. Установлено снижение удельного веса костной ткани в организме за счет истончения костей и снижения их плотности при формировании астенического типа телосложения [Нечаева Г. И. и соавт., 2013]. Синдром недостаточности питания (ИМТ менее 18,5 кг/м²) является предиктором внезапной смерти у лиц с НДСТ [Викторова И.А. и соавт., 2009].

Различают три основных патофизиологических варианта НП [Костюкевич О. И. и соавт., 2017].

- 1) недостаточное потребление нутриентов;
- 2) замедление процессов переваривания и (или) всасывания;

3) нарушение метаболизма, физико-химических свойств и морфологии клеток и тканей организма, принимающих участие в пищеварении. Выяснено, что у лиц с НДСТ и НП недостаточен прирост объемного абдоминального кровотока в постпрандиальном периоде, т.е. нарушен периферический (абдоминальный) кровоток, что предоставило основание рассматривать процесс изменений кровообращения органов пищеварения в качестве одного из вероятных механизмов недостаточности питания у данной категории больных.

У пациентов с НДСТ имеющих дефицит массы тела, происходит нарушение всасывания, усвоения компонентов принимаемой пищи, за счет снижения объемного кровотока и нарушения кровообращения. При повышенной энергетической составляющей пищи, принимаемой пациентами с НДСТ и НП, не происходит нормализации массы тела, либо её повышения. Для этого необходим специализированный состав продуктов питания с включением в их состав всех основных макро - и микроэлементов, минералов и витаминов, позволяющий значительно повысить ИМТ, приближенный к возрастной норме [Нечаева Г.И. и соавт., 2013; Лялюкова Е. А. и соавт., 2015; Лялюкова Е. А. и соавт., 2016; Лялюкова Е.А. и соавт., 2017].

Прогрессирование метаболических и функциональных расстройств у пациентов с НДСТ и НП приводит к вовлечению в патологический процесс различных органов и систем с формированием осложнений. Помимо изменений

системного и периферического кровотока, у лиц с НДСТ и НП нарушается полостное и кишечное пищеварение, связанное с замедлением моторики кишечника, появлением слабости сфинктерного аппарата, развитием дисбактериоза кишечника. У пациентов с НДСТ и НП воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), приводящий к развитию дистрофических изменений в слизистой, обусловлен воздействием фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) [Лялюкова Е.А., 2007; Цикунова Е. А. и соавт., 2017].

При ННСТ подтверждающими факторами иммунодефицита являются изменения лабораторных показателей: снижение уровня СРБ, лейкопения и лимфопения, повышение провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 и ИЛ-6. повышение в 2 раза в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Установлена корреляция повышение ИЛ-6 с тяжелой степенью тяжести НДСТ. Зафиксировано изменение содержания адипокинов: низкий уровень лептина, резистина, высокий уровень адипонектина и растворимых рецепторов к лептину. У 73,44 % больных генетически детерминированная предрасположенность к развитию НП при НДСТ подтверждена полиморфизмом гена растворимого рецептора лептина: Arg223Gln A/G –50,0 %, Arg223Gln G/G –23,44 %. Роль резистина и лептина у лиц с НДСТ и НП до конца не выяснена, но существует гипотеза о возможном участии этих гормонов в энергетическом гомеостазе. При снижении запасов жира у лиц с НДСТ отсутствует механизм накопления энергетического субстрата, даже при нормальном или повышенном потреблении энергоемкой пищи [Цикунова Ю. С. и соавт., 2017; Нечаева Г. И. и соавт., 2017].

Отечественные ученые, в разное время проводившие электронные, гистоморфологические, гистохимические исследования, выявили атрофические изменения со стороны поперечнополосатой мускулатуры у пациентов с НДСТ. Впоследствии мышечная гипотрофия/гипотония вошли в перечень основных фенотипических признаков НДСТ, а индекс Варги в таблицу коэффициентов информативности и диагностики. У подавляющего большинства молодых лиц с

НДСТ и НП снижение массы жировой ткани, выявляют при объективном осмотре в виде уменьшения размеров кожной складки на всех измеряемых участках тела, в том числе при помощи калиперометрии [Кадурина, Т. И. и соавт., 2009; Потехина, Ю. П., 2015; Нечаева Г. И. и соавт., 2017; Мартынов А. И. и соавт., 2018].

Среди молодых лиц «призывного» возраста в Российской Федерации частота синдрома недостаточности питания достигает 18% и является одной из причин предоставления отсрочек от военной службы. Несмотря на то, что НП является распространенным патологическим синдромом у пациентов с НДСТ, остается не решенным вопрос о принадлежности и классифицирования его в рамках диспластического процесса. Этот медицинский феномен до сих пор не вошел перечень клинических синдромов при НДСТ [Лялюкова Е. А. и соавт., 2016; Мартынов А. И. и соавт., 2018].

Медицинское освидетельствование призывников с НП проводится на основании статьи 13 гр. I Расписания болезней «Положения о военно-врачебной экспертизе», Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565. В указанной статье дается разъяснение по алгоритму принятия экспертного решения о состоянии здоровья гражданина (ИМТ от 19,4 до 18,5). В случаях, когда у гражданина выявляется НП, он должен быть обследован и (или) пройти курс лечения в стационарных условиях. Если по результатам обследования не выявлено вызывающих снижение массы тела заболеваний, то такой гражданин подлежит призыву на военную службу. В настоящее время существует неопределенность при принятии экспертного решения и вынесения категории годности призывникам с НДСТ и НП так как нозологии ДСТ нет ни в классификаторе ВОЗ, ни в Расписании болезней Положения о военно-врачебной экспертизе. Так же нет официальных разъяснений по алгоритму проведения военно-врачебной экспертизы у граждан с НП ассоциированной с НДСТ, нет правовых норм для принятия экспертного решения о состоянии здоровья граждан с учетом степени тяжести НДСТ, степени дефицита массы тела и

ассоциированных с НДСТ заболеваний [Международная классификация болезней, 2019; Постановление Правительства №565, 2013].

1.5.2 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и респираторная патология

Морфологические изменения, которые происходят в бронхолегочной системе при НДСТ, весьма разнообразны. Полиморфные мутации в генах, ответственных за синтез и катаболизм фибриллярных белков ЭЦМ приводят к структурным нарушениям трахеобронхиального дерева и ткани легких. Диапазон нарушений наследственной слабости соединительной ткани достаточно широкий, от клинически незначимых проявлений, обнаруживаемых на молекулярном уровне до тяжелой патологии в виде пороков развития и их осложнений. В первую очередь подвержен морфологическим изменениям соединительнотканый каркас бронхиального тракта, состоящий из фибриллярных белков и хрящей, а также респираторного отдела лёгких со снижением его эластичности и нарушением растяжимости. Эти патометаморфозы негативно влияют на способность бронхов осуществлять эффективный дренаж, возможность поддерживать физиологический газообмен, на структурную целостность альвеолярной ткани и в целом на стромальную устойчивость легких. Дефекты созревания соединительной ткани затрагивают в первую очередь органы дыхания, которые хорошо коллагенизированы, закладывая морфологическую основу для возникновения и рецидивирования болезней респираторной системы [Zhou M. et al., 2004; Shapiro S. D. et al., 2005; Кадурина Т. И. и соавт., 2009; Вершинина М. В. и соавт., 2011; Вершинина, М. В., 2016; Краснова Е. Е., 2018; Tang L. et al., 2024].

Генетически детерминированные поражения респираторной системы продолжают представлять интерес для исследователей. В 100 % случаев у подростков с пороками развития легких выявляют фенотипические признаки НДСТ.

До 87,5 % пациентов с НДСТ имеют морфофункциональные изменения бронхов, проявляющиеся трахеобронхиальной дискинезией (ТБД), в то время как у здоровых людей только в 11% случаев. В работах М.В. Вершининой (2015 г) отмечены более низкие статистические показатели при диагностике ТБД: 9,2% и 2, 8% [Кучмаева Т.Б. и соавт., 2008; Вершинина М. В. и соавт., 2015; Вершинина М. В., 2016].

У пациентов молодого возраста с признаками НДСТ обнаруживают скрытую бронхиальную обструкцию в 19,3 % случаев и изменённую бронхиальную реактивность в 26,6 % случаев. Кроме того, респираторные инфекции у лиц молодого возраста с НДСТ встречаются чаще, чем у лиц без фенотипических признаков дисплазии СТ [Костюченко Л. А. и соавт., 2023].

Ранее к ДСТ относили синдромы Мунье-Куна и Вильямса–Кемпбела, трахеобронхомаляцию, кистозную гипоплазию легкого, бронхоэктазы, спонтанный пневмоторакс [Нечаева Г. И. и соавт., 2010]. В процессе изучения дисплазии СТ и накопления знаний часть этих нозологий были причислены к моногенным ННСТ, либо к порокам развития бронхов и легких. На современном этапе к висцеральным проявлениям НДСТ принято относить:

- трахеобронхиальную дискинезию (экспираторный коллапс трахеи и больших бронхов);
- апикальные буллы;
- первичный спонтанный пневмоторакс (ПСП). [Вершинина М. В. и соавт., 2007; Василенко Г. П. и соавт., 2010; Вершинина М. В. и соавт. 2011; Вершинина М.В. и соавт., 2012].

Первичный спонтанный пневмоторакс чаще диагностируют у пациентов, у которых имеющих симптомы ДСТ. В 75% случаях, где был диагностирован ПСП были выявлены стигмы соединительнотканной дисплазии. В группе исследуемых, где не зарегистрирован ПСП признаки ДСТ определялись всего у 20% пациентов. Апикальные субплевральные буллы легких, обнаруживаются только в группе лиц с НДСТ [Вершинина М. В., 2012; Вершинина М. В., 2016].

Выделен в самостоятельную клиническую форму бронхолегочный синдром (БЛС), проявляющийся диспластическими нарушениями респираторной системы и представленный 4-я различными клиническими вариантами: буллезным, с развитием в ряде случаев ПСП, бронхитическим, торако-диафрагмальным и гипервентиляционным [Вершинина М. В., 2016; Вершинина М.В. и соавт., 2017].

У лиц молодого возраста с БЛС при ДСТ характерны: снижение толерантности к физическим упражнениям, слабость дыхательной мускулатуры, кашель, одышка, легочная гиперинфляция с формированием лёгочной гипертензии [Вершинина М. В., 2016; Иванникова А.С. и соавт. 2016]. Среди клинических вариантов БЛС выделяется буллезный вариант, как один из самых значимых клинических форм, в силу возможных грозных осложнений, таких как спонтанный пневмоторакс. Выявлено, что у молодых лиц с ДСТ первый эпизод спонтанного пневмоторакса возникает как правило в возрасте до 20 лет и сопровождается рецидивированием. В группе пациентов с ДСТ рецидивы спонтанного пневмоторакса повторяются в 3 – 4 раза чаще, по сравнению с пациентами без ДСТ. При ДСТ рецидивы спонтанного пневмоторакса встречаются в 4,5 % случаев, а в случаях отсутствия проявлений ДСТ в 1.8% случаев. Снижение массы тела менее 18,5 кг/м является одним из независимых предикторов ПСП, наряду с курением, носительством мутантного аллеля GG гена МПП1 [Вершинина М.В. и соавт., 2012; Вершинина М. В., 2016].

В практической деятельности используют следующую классификацию буллезной эмфиземы легких:

- солитарные буллы
- множественные буллы
- буллы с диффузной эмфиземой
- симптоматические буллы
- односторонняя легочная эмфизема (синдром Маклеода).

Помимо данного классификационного деления буллезного процесса, существует деление на буллы по размеру - от 1 см до 10 см и более, по форме -

округлые, овальные, полиморфные, по другим характеристикам - напряженные, ненапряженные и спавшиеся; вентилируемые и невентилируемые; тонкостенные и толстостенные [Соколова Е. А. и соавт., 2012].

Пациенты с ДСТ у которых диагностирован бронхитический вариант БЛС предъявляют жалобы на продуктивный кашель, утреннюю одышку и атипичные приступы удушья, при этом одышка у молодых лиц с НДСТ согласно данным опросников mMRS встречалась у 65% опрошенных, в то время как у молодых лиц без ДСТ – в 15% случаев. Одышка у большинства пациентов с НДСТ в основном не носила выраженный характер и появлялась только при значительной физической нагрузке [Вершинина М. В., 2016]. Бронхитический вариант БЛС имея генетически обусловленную и диспластически измененную структуру респираторной системы развивается на фоне воздействия негативных факторов, таких как контакт с индустриальной пылью или вдыхание токсичных аэрозолей, курение, способными выступить в роли триггерных элементов. Характерной чертой эволюции БЛС у лиц с ДСТ является высокая чувствительность органов дыхания к вредным воздействиям факторов внешней среды, что является предиктором воспаления слизистой бронхов. В результате воспалительные процессы в бронхах и легких при ДСТ развиваются значительно быстрее и имеют более тяжелое течение, чем у лиц, не имеющих наследственных заболеваний соединительной ткани. Пациенты с ДСТ часто болеют острыми респираторными вирусными заболеваниями с затяжным течением, при котором происходит усиление кашля с увеличением срока выделения мокроты более 3 недель, в отличие от лиц, у которых не наблюдается ДСТ. Клинико-лабораторная картина у лиц с БЛС при ДСТ мало отличается от БЛС при отсутствии ДСТ [Вершинина М. В. и соавт., 2007; Вершинина М. В. и соавт., 2011; Иванникова А. С. и соавт., 2016; Нечаева Г. И. и соавт., 2012; Вершинина М. В., 2016].

Понятие «гипервентиляционный синдром» (ГВС) было впервые использовано в 1938 г. с целью описания симптомов у пациентов с частым дыханием и тревожностью из-за снижения в крови диоксида углерода и только

более чем через 50 лет, в 1986 г., обрел свое первое определение - «синдром, обусловленный измененной физиологией дыхания с частичной или полной самовоспроизводимой гипервентиляцией». Примерно 6–11 % населения земного шара страдают от ГВС и обращаются за медицинской помощью в лечебные учреждения. Этот синдром диагностируется у пациентов обоих полов в течение всей жизни [Филатова Е. Г. и соавт., 2007; Гришин О. В. и соавт., 2012; Дараган Н. В. 2011].

Гипервентиляционный синдром, существует в двух клинических формах (острой и хронической), проявляясь не только респираторной симптоматикой: учащением дыхания, дыхательным дискомфортом, кашлем, зевотой и т.д., но и последствиями воздействия на организм системной гипокапнии и дыхательного алкалоза. При изменении рН крови со сдвигом в щелочную сторону и появлении гипокапнии, происходит системный спазм сосудов органов и тканей больного. Органные поражения могут быть значительными по тяжести гистоморфологических повреждений в зависимости от длительности гипокапнии, индивидуальных возможностей человека и коморбидной патологии. Пациенты с ГВС склонны к повышению симпатического тонуса и высокой чувствительности мозговых сосудов к гипервентиляции. По мере прогрессирования ГВС и хронизации процесса, происходит усиление легочной симптоматики, неврологических и двигательных расстройств, являющихся патогномоничными для ГВС. Симптоматика при ГВС может быть самой разнообразной и включает мышечные, болевые, сосудистые, психические, дыхательные и другие проявления. Термин ГВС известен так же под другими названиями - дыхательный невроз, синдромом Да Коста, синдромом усилия. На развитие заболевания могут оказать влияние ряд известных внешних и внутренних факторов, например, в случаях с НДСТ наиболее вероятен недостаток магния, цинка в крови, а также другие метаболические нарушения [Филатова Е. Г., 2007; Чурилина А. В., 2009; Дараган Н. В. и соавт., 2011].

При гипервентиляционном синдроме выделяют четыре типа дыхательных расстройств. Первый тип, известный как «пустое дыхание», характеризуется ощущением нехватки воздуха и неудовлетворенностью вдохом, что заставляет пациентов делать глубокие вдохи. При втором типе дисфункция респираторного автоматизма приводит к ощущению прерывистости дыхательного процесса и вынуждает пациентов осознанно контролировать свое дыхание. Третий тип, обозначаемый как «атипичная астма», сопровождается ощущением обструкции дыхательных путей и повышенным мышечным напряжением. Пациенты с ГВС могут испытывать ощущение инородного тела в горле, ограниченность дыхательных движений и аритмию дыхания. Четвертый тип – гипервентиляционные эквиваленты, характеризуется периодическими глубокими вдохами, кашлем, зевотой и хриплым дыханием, которые служат компенсаторным механизмом для поддержания продолжительной гипокапнии и алкалоза крови. Подобные парадоксальные формы ГВС, являются наиболее частыми и в практике пульмонолога чаще обозначают как «дыхательный дискомфорт». Помимо 4 основных типов ГВС существует особое расстройство дыхания, называемое гипервентиляционным кризом. Такое нарушения дыхания развивается во время панической атаки [Филатова Е. Г., 2007; Дараган Н. В. и соавт., 2011; Гришин О. В., 2012]. Гипервентиляционный синдром диагностируют у молодых лиц с ДСТ в 9,2 % случаев, в то время как без ДСТ – в 2,8 % случаев. Гипервентиляционный синдром у молодых лиц с ДСТ протекает без изменения газового состава крови [Вершинина М. В., 2016].

Торакодифрагмальный синдром (ТДС) характеризуется различными деформациями грудной клетки: воронкообразная, килевидная, астеническая, ассиметричная и плоскоклеточная. Начинается процесс формирования ТДС в детском возрасте (5–6 лет) и заканчивается к 35 годам. По мере прогрессирования деформации грудной клетки и позвоночника развивается отклонение векторов приложения силы дыхательной мускулатуры от оптимальных направлений и происходит постепенное усиление уплощения

диафрагмы. Диспластическая трансформация структурных элементов, составляющих каркас грудной клетки, приводит к уменьшению объемов грудных полостей и снижению жизненной ёмкости лёгких, тугоподвижности суставов грудной клетки, нарушению анатомии расположения сердца, гипотонии и гипотрофии дыхательной мускулатуры, увеличению растяжимости и снижению эластичности легких, слабости мышечного компонента и инертности диафрагмы, в результате чего при участии нескольких факторов снижается вентиляционное обеспечение организма в целом. По мере усиления и прогрессирования диспластико-зависимых изменений грудной клетки и легких постепенно прогрессирует как сам ТДС, так и торакодифрагмальный вариант бронхолегочного синдрома, что в итоге приводит к появлению специфической клинической картины. При торакодифрагмальном варианте бронхолегочного синдрома больные предъявляют жалобы на одышку только при выраженных изменениях анатомии и размеров грудной клетки, поэтому основными критериями для выделения данного варианта являются изменения функции внешнего дыхания по рестриктивному типу. При физических нагрузках у подростков и лиц молодого возраста со сколиозом и деформацией грудной клетки из-за рестриктивных нарушений в связи со снижением потребления кислорода одышка развивается у 30 - 70% пациентов [Земцовский Э.В. и соавт., 2009; Кадурина Т. И. и соавт., 2009; Вершинина М. В., 2016; Нечаева Г.И. и соавт., 2017; Мартынов А. И. и соавт., 2018].

На ранних стадиях развития ТДС с подключением компенсаторных механизмов нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) проявляется учащением дыхательных экскурсий, затем увеличивается дыхательный объём (ДО) за счёт снижения резервного объёма вдоха (Ровд), снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Далее, по мере прогрессирования ТДС, компенсаторно увеличивается максимальная вентиляция лёгких (МВЛ). Подобный компенсаторный ответ аппарата дыхания тормозит прогрессирование дисфункции системы дыхания больного. При задействовании всех

составляющих аппарата внешнего дыхания возможна длительная компенсация нормального газового состава крови и кислородное обеспечение органов и систем человека. Тем не менее, постепенно происходит снижение показателей ЖЕЛ, ДО и минутного объема дыхания (МОД) и респираторная система переходит на следующий уровень формирования компенсаторных процессов, сопровождающийся увеличением остаточного объема легких (ООЛ) и функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких [Кадурина Т.И. и соавт., 2009].

Факты, свидетельствующие об изменении показателей функции внешнего дыхания при формировании ТДС и прогрессировании БЛС, подчеркивают важность их мониторинга для своевременного выявления и коррекции вентиляционных нарушений. Существует мнение, что нарушение вентиляции лёгких у молодых лиц с ТДС диспластической природы инициирует запуск легочной гиперинфляции (ЛГИ) [Вершинина, М. В. и соавт, 2007; Вершинина М. В. и соавт., 2015; Вершинина М. В. 2016].

1.5.3 Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности питания в формировании легочной гиперинфляции и эмфиземы

Впервые в медицинской литературе термины «легочная гиперинфляция» и «воздушная ловушка» появились в середине 20 столетия и только в 2006 г. D. E. O'Donnell окончательно сформулировал определение: воздушная ловушка – это неполное опорожнение альвеол во время выдоха, а ЛГИ — патологическое увеличение объема воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха. В Российских клинических рекомендациях по эмфиземе лёгких Минздрава РФ в последней редакции от 2023 г. определение ЛГИ прежнее [O'Donnell D. E., 2006; Аверьянов А.В., 2009; Белевский А.С. и соавт., 2021].

В основе формирования ЛГИ лежит феномен «воздушной ловушки», которая возникает из-за недостаточного освобождения альвеол от вдыхаемого

воздуха при ускоренном выдохе. Этот патофизиологический процесс обусловлен снижением эластической тяги легких (ЭТЛ), что характерно для диспластической трансформации органов дыхания у молодых лиц с ДСТ или сужением просвета бронхов при различных патогенетических вариантах бронхообструкции. Нарушение эластических свойств легких со снижением эластической тяги приводит к увеличению конечно-экспираторного объема легких (V_r) (или функциональной остаточной емкости – ФОЕ). Диагностическими критериями ЛГИ принято считать изменения показателей ФВД, по данным бодиплетизмографии: функциональной остаточной ёмкости (ФОЕ), остаточного объёма лёгких (ООЛ), отношения остаточной объёма легких к общей ёмкости лёгких (ООЛ/ОЁЛ) и ёмкости вдоха (Ёвд.). При ЛГИ происходит увеличение значений ФОЕ, ООЛ, соотношения ООЛ/ОЕЛ и уменьшение Ёвд. Снижение Евд., повышение ООЛ, ФОЁ в состоянии покоя свидетельствует о статической ЛГИ, а во время физической нагрузки – указывает на динамическую ЛГИ. Статическая ЛГИ характерна для эмфиземы, а динамическая для обструктивных заболеваний легких. [Ferguson G. T., 2006; Тетенев Ф. Ф. и соавт., 2008; Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Аверьянов А.В., 2009; Чучалин А. Г. и соавтор., 2013; Реева С.В. и соавт., 2015].

Доказано, что ЛГИ приводит к слабости дыхательных мышц, задерживает рост дыхательного объёма (ДО) во время физической нагрузки, усиливает эластическую нагрузку на респираторную систему с запуском системы аппарата дыхания, механизма формирования внутреннего положительного давления в конце выдоха, повышает в крови уровень двуокиси углерода (CO_2) при физической нагрузке, повышает давление в системе легочных артерий более 25 мм рт. ст. Наиболее характерными клиническими проявлениями, сопровождающими ЛГИ, являются одышка и снижение толерантности к физической нагрузке [Ferguson G. T., 2006; Уэст Дж. Б., 2008; Чучалин А. Г. и соавт., 2009; Чучалин А.Г. и соавт., 2013].

Р. Лаэннек в 1826 г. впервые описал эмфизему, а также клиническую картину при данном заболевании. Группой ученых Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) в 1985 г. сформулировано определение эмфиземы, как состояния легких, характеризующееся аномальным, постоянным увеличением воздушных пространств дистально от терминального бронха, сопровождающееся разрушением стенок альвеол без явлений фиброза. Определение было принято ВОЗ и получила международное одобрение. Существует около 20 вариантов классификаций эмфиземы легких и при этом процесс классифицирования окончательно не остановлен. Эмфизема легких относится к хроническим обструктивным легочным заболеваниям, таким как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь и др. [Аверьянов А.В. и соавт., 2006; Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Гершевич В. М. и соавт., 2010; Соколова Е. А. и соавт., 2012; Чучалин А. Г. и соавт., 2013].

Классификация эмфиземы [Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Соколова Е. А. и соавт., 2012; Чучалин А. Г. и соавт., 2013; Муртазин А. И. и соавт., 2019; Белевский А.С. и соавт., 2021]:

- Синдром Маклеода
- Панлобулярная эмфизема
- Центрилобулярная эмфизема
- Другая эмфизема
- Буллезная эмфизема

По этиологии эмфизема подразделяется на:

1) первичную:

- идиопатическая (причины неизвестны)
- врожденная (системная дисплазия соединительной ткани)
- вследствие дефицита альфа-1-антитрипсина

2) вторичную – вследствие ХОБЛ.

Врожденные формы ЭЛ обнаруживаются у пациентов с синдромом Дауна, ассоциированного с трисомией 21-й хромосомы. При синдроме Дауна имеет место слабость хрящевой части стенки дыхательных путей, что делает бронхи неспособными осуществлять каркасную функцию и приводит к их дистонии. Изменения морфологии бронхиального дерева связывают с ДСТ [Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Шмелева И. О. и соавт., 2023].

К врожденным вариантам ЭЛ относят долевую (лобарную) эмфизему (ВЛЭ), которая развивается вследствие обструкции бронхов, аплазии гладких мышц терминальных и респираторных бронхиол, агенезии внутридольковых ветвей бронхиального дерева. Лобарная эмфизема выявляется в раннем возрасте чаще всего у недоношенных детей с низкой массой тела (1000–2500 г) в виде дыхательной недостаточности вследствие респираторного дистресс-синдрома, который развивается в декомпенсированной стадии заболевания. Это редкое заболевание, распространенность лобарной эмфиземы не превышает 1 случай на 100 тыс. родившихся детей [Аверьянов А.В., 2009; Чучалин А. Г. и соавт., 2013].

Среди дифференцированных синдромов ННСТ сопровождающихся развитием диффузной ЭЛ, особое место принадлежит синдрому «вялой кожи» cutis laxa, неонатальному, с марфаноидным фенотипом. Исследователи отмечают, что другие генетические варианты этого синдрома тоже могут клинически проявляться одышкой, слабостью, повышенной утомляемостью, обусловленной не только бронхообструкцией, но и эмфиземой легких. Это относится к аутосомно - доминантному варианту болезни при котором выявлены мутации, связанные с геном, кодирующим эластин. При этом известно, что мутации у каждого варианта синдрома «вялой кожи» затрагивают разные гены – фибулин-5, эластин, бета-субъединицы ламинина-1 [Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Кадурина Т. И. 2009].

В литературе имеются редкие данные, подтверждающие наличие диффузной и буллезной форм ЭЛ у больных с синдромами Марфана, Элерса–Данлоса [Perin M. et al., 2000; Аверьянов А.В. и соавт., 2009]. Синдром Марфана

это наследственное заболевание соединительной ткани, вызванное мутациями в гене FBN1 (фибриллин-1). При СМ часто встречаются аномалии легких, но их патогенез изучен недостаточно. Ученые использующие мышиную модель синдрома Марфана в легких обнаружили прогрессирующую потерю и увеличение дистальных воздушных пространств, связанные с повышенной экспрессией провоспалительных и профибротических генов, а также матриксных металлопротеиназ 2, 9 и 12. Уровень IL11 в легких мышей был повышен и находился в гладких мышцах, фибробластах и эндотелиальных клетках. У мышей с генетической моделью муковисцидоза при блокаде передачи сигналов IL11 происходила регрессия эмфиземы, фиброза и купировался воспалительный процесс в лёгких. Защитный эффект был обусловлен уменьшением патогенной передачи сигналов протеин-серин/тиронин-киназы и снижением экспрессии металлопротеиназ 2, 9 и 12, что свидетельствует в участии IL11 и матриксных ММП9 в генезе ЭЛ [Zhou M. et al., 2004; Ng B., 2023]. Отмечена связь между белком индуцированным гипоксией 1-а (HIF – 1- a), MMP9 и ремоделированием дыхательных путей при хроническом воспалении [Tang, L. et al., 2024]. Отмечен генетический полиморфизм в промоторах гена ММП-9 отвечающий за фиброзные и эмфизематозные изменения в легочной ткани при хронической обструктивной болезни [Zhou M. et al., 2004].

Выяснено, что у лиц с НДСТ после проведения хирургического пособия по поводу первичного спонтанного пневмоторакса результаты макроскопических и микроскопических исследований показали двойное увеличение панацинарной эмфиземы (ПАЭ) в резектатах легких по сравнению с лицами без ДСТ. Как раз у пациентов без ДСТ превалировала центриацинарная эмфизема [Вершинина М.В. и соавт., 2012]. Трансформация легочной ткани у пациентов с ДСТ приводит к разрушению альвеолярной архитектоники при участии матриксных металлопротеиназ. Известно, что последние участвуют в катаболизме и синтезе фибриллярных белков ЭЦМ. Обнаружены функциональные полиморфизмы генов металлопротеиназ, ответственных за возникновение ЭЛ у курильщиков.

Доказано, что носительство полиморфных аллелей ММП-9 (коллагеназы IV-B, желатиназы В) повышает риск возможного появления и прогрессирования ЭЛ у курящих больных. В биологических средах, полученных у больных с ЭЛ (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, легочная ткань), выявлено повышение уровня ММП-9. Установлено, что ММП-1, ММП-12 и ММП-9 имеют существенное участие в воспалении бронхов и возникновении ЭЛ [Zhou M. et al., 2004; Кадурина Т. И. и соавт., 2009; Ивчик Т. В. и соавт., 2011; Михеев А. В., 2015; Вершинина М. В., 2016].

У лиц с НДСТ легочная гиперинфляция выявлена наряду с подтверждением у них носительства мутантных аллелей генов ММП-1 и ММП-9, при этом не обнаружены мутантные варианты генов, ответственных за экспрессию антипротеазных ингибиторов: PiZZ, PiSZ, PiSS и «нулевого генотипа». Необходимо отметить, что $\alpha 1$ -антитрипсиновые механизмы в формировании первичной ЭЛ и бронхитического варианта БЛС у лиц с НДСТ встречаются с частой не превышающей общепопуляционную, к тому же ЭЛ с дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина является редким заболеванием и составляет не более 1 -2% среди всех регистрирующихся случаев ЭЛ в популяции [Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Ивчик Т. В., 2011; Вершинина М. В. 2016].

Важное место в формировании фиброзных изменений и ЭЛ у больных с НДСТ принадлежит трансформирующему фактору роста $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF $\beta 1$) с доказанной ролью в дисморфогенезе СТ. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ является одним из основных сигнальных внутриклеточных белков и факторов транскрипции для семейства сигнальных молекул TGF- β , усиливающий фиброз легких, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку, иммунные и воспалительные процессы в организме. В экспериментах, полученных на трансгенных животных обнаружена высокая активность TGF $\beta 1$ именно в тех тканях где был выявлен фиброз. Помимо этого, в ряде научных работ выявлена положительная корреляционная связь между количеством мутаций в гене TGF $\beta 1$ и риском развития фиброза легких.

Существуют данные о том, что у экспериментальных животных при снижении экспрессии TGF β и ослаблении сигнальной системы TGF β развивается не фиброз, а эмфизема легких [Кадурина Т. И. и соавт., 2009; Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Ивчик Т. В. 2011].

Особое место в генезе эмфиземы легких отводится сосудистому эндотелиальному фактору (vascular endothelial growth factor, VEGF). Сосудистая теория, впервые озвученная около 100 лет назад (Э. Изаксон) вновь находит подтверждение на молекулярно-генетическом уровне, существуют данные о возникновении ЭЛ в связи с блокированием рецепторов VEGF [Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Чучалин А. Г. и соавт., 2013].

Известно, что развитие эмфиземы легких обусловлено следующими патогенетическими механизмами: сосудистым, механическим, нарушения баланса повреждения и регенерации тканей, протеазно-антипротеазным и др. [Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Чучалин А. Г. и соавт., 2013]. Интересен факт возникновения эмфиземы легких у лиц с длительным голоданием и нарушением трофологического статуса, при этом выявлена сильная корреляция между ИМТ и денситометрическими показателями эмфиземы легких. Появление эмфиземы легких у пациентов с НП связывают со снижением уровня строительных белков, необходимого для здорового метаболизма СТ и гомеостаза в целом. Весьма вероятным фактором для противостояния прогрессированию НП, развитие эмфиземы легких в ряде случаев, выступает в качестве компенсаторного механизма, необходимого для снижения кислородной нагрузки на ткани [Coxson Н.О. et al., 2004; Аверьянов А.В. и соавт., 2009].

Ранее первичную эмфизему называли идиопатической, эссенциальной, генуинной и т.п., так как причина ее до сих пор остается недостаточно ясной. Можно предположить, что среди случаев с невыясненной этиологией к идиопатической первичной диффузной эмфиземой легких, могут быть отнесены случаи, ассоциированной с ДСТ. Речь идет о ЛГИ и диффузной ЭЛ у пациентов молодого возраста с ДСТ. Именно у этой категории больных в последние годы

многократно изучалась ФВД, проводились другие диагностические исследования респираторной системы подтверждающие нарушения респираторной системы в виде ЛГИ и ЭЛ [Вершинина, М. В. и соавт., 2007; Вершинина М. В. и соавт., 2011; Вершинина М. В., 2016; Тетенева А. В. и соавт., 2019; Костюченко Л. А. и соавт., 2023; Веснина Ж. В. и соавт., 2022; Тетенева А. В. и соавт., 2023].

Выяснено, что у пациентов с НДСТ при отсутствии явных воспалительных процессов слизистых бронхиального дерева, пороков и аномалий развития, клинически значимых деформаций грудной клетки и снижения уровня альфа1-анитрипсина регистрируются показатели вентиляции лёгких и КТВР, характерные для ЛГИ и диффузной эмфиземы легких. В этой связи случаи первичной диспластической эмфиземы легких, обнаруженные у больных с НДСТ, требуют дальнейшего изучения [Вершинина М. В., 2016; Тетенева А. В. и соавт., 2023).

1.6. Роль инструментальных методов исследования в диагностике респираторных поражений при дисплазии соединительной ткани

1.6.1 Состояние функции внешнего дыхания при дисплазии соединительной ткани

Для бронхолегочного синдрома (БЛС) при НДСТ характерны изменения показателей ФВД. По данным спирографии: снижение показателей MOC_{50} , MOC_{75} , MOC_{25-75} , форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), ОФВ₁, изменение кривой поток-объем: появление вогнутости в нисходящем участке, а при наличии трахеобронхиальной дискинезии (ТДС), доля которой составляет 12,5 % случаев среди пациентов с НДСТ в верхней части кривой поток-объем появляется отклонение в верхней ее части. Пациенты, имеющие ТДС с выраженными воронкообразными деформациями грудной клетки (II, III степени) и тяжелыми сколиозами позвоночника, отличаются снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ с

закономерной констатацией рестриктивных нарушений ФВД [Вершинина М. В. и соавт., 2007; Вершинина М. В. и соавт., 2011; Вершинина М. В., 2016].

Для бронхитического фенотипа БЛС при НДСТ характерны изменения ФВД: повышение показателей ФОЕ, ООЛ и соотношения ООЛ/ОЕЛ от должных значений (выявлены в 20–30 % случаев) [Вершинина М. В. и соавт., 2007; Вершинина М. В. и соавт., 2015]. Применение функциональных методов: спирографии, пикфлуометрии, бодиплетизмографии позволяет выявить нарушения ВФЛ даже при отсутствии выраженных клинических проявлений БЛС при НДСТ, но не дает возможности определить структурные изменения легких при НДСТ [Костюченко Л. А. и соавт., 2023].

Для диагностики ЭЛ и ЛГИ ведется поиск современных методов и их комбинаций. Выяснилось, что бодиплетизмография и МСКТ в комплексе более чувствительны при диагностике ЭЛ, чем хорошо известная комбинация спирометрии и исследование диффузионной способности легких, так же являющиеся хорошим методом диагностики с общепризнанными критериями, к которым относится снижение коэффициента диффузии менее 80 % (DLCO) от прогнозируемых значений с одновременным снижением объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) менее 80% от должных величин. Для диагностики ЭЛ вместе с ОФВ1 измеряется ООЛ (RV), при этом диагностический порог должен превышать 120 % от должных величин, а также увеличение ФОЕ и отношения ООЛ/ОЕЛ. При совместном применении бодиплетизмографии и МСКТ диагностируется не только ЭЛ, но и изучается макроскопическая картина легких. Таким образом, на современном этапе диагностики респираторной патологии и в частности ЛГИ/ЭЛ у лиц с НДСТ, продолжается поиск оптимальных комбинаций разных по сути и направлениям методов исследования (спирометрии, бодиплетизмографии, механики дыхания, лучевых и радиозотопных методов) [Власов П.В., 2008; Гершевич В. М. и соавт., 2010; Шаймуратов Р. И. и соавт., 2012., Амосов В.И. и соавт., 2012;

Савушкина О. И. и соавт., 2013; Kahnert, K. et al., 2019; Бельский А.С. и соавт., 2021; Веснина Ж.В. и соавт., 2022].

1.6.2 Механика дыхания в диагностике поражений респираторной системы при дисплазии соединительной ткани

К. Neergard и К. Wirz в 1927 г. впервые провели измерения показателей механики дыхания при эмфиземе легких. Механика дыхания в современной клинической физиологии – это учение о бронхиальной обструкции (бронхоспазме). Показатели механики дыхания значительно объективнее в отношении изучения внутрилегочных причин нарушения вентиляции, т.к. исключено влияние внелегочных причин нарушения вентиляции легких, а также влияние врача на пациента. Измерение констант при исследовании осуществляется при одномоментной регистрации спирограммы и/или пневмотахограммы и колебаний транспульмонального давления (ТПД) – разницы давления во рту и в нижней трети пищевода.

Несмотря, на относительную безопасность при проведении механики дыхания, есть противопоказания, связанные с механическим воздействием на слизистую глотки при введении зонда в пищевод:

- выраженная недостаточность ФВД
- кашель [Вершинина М. В. и соавт., 2017].

Основные показатели механики дыхания: работа дыхания и ее составляющие, эластическое и неэластическое сопротивление. Работа дыхания определяется как сумма внутрилегочного сопротивления. В свою очередь эластическое сопротивление представлено 4 составляющими – растяжимостью (C) (динамической C_d и статической C_{st}), эластической фракцией работы дыхания, эластической тягой легких и коэффициентом ретракции легких. Общее неэластическое сопротивление легких (ОНС) состоит из трех фракций – аэродинамического сопротивления (АС), или бронхиального сопротивления

(Raw), тканевого сопротивления (ТС) и инерции газов/тканей [Тетенев Ф. Ф. и соавт., 2008].

Весьма продолжительное время тщательно изучалась гипотеза о гистерезисе, его видах и причинах. Одним из наиболее важных парадоксальных явлений в механике дыхания является извращение общего и эластического гистерезиса легких, т.е. появление гистерезиса с отрицательным знаком. Это означает, что движения предмета связаны с действием источника силы, заключенного в самом предмете, и что изучаемые движения обусловлены, по крайней мере, действием двух сил: внешней силы и силы действия внутреннего источника механической энергии. Для физиологии дыхательных движений внешней силой является сила дыхательной мускулатуры. Внутренний источник механической энергии пока представляет собой загадку. Легочная паренхима - весьма тонкая структура, и гипотезы о вероятной функции гладкой мускулатуры в этом отношении не имеют поддержки официальной физиологии. В последствии знания о гистерезисе стали основой для теории механической активности легких [Тетенев Ф. Ф. и соавт., 2006; Ларченко В. В., 2009 и соавт.; Тетенева А. В. и соавт., 2019]. Локализованные изменения эластичности легких создают неравномерность распределения вентиляции, при эмфиземе эластичность повышена, при пневмофиброзе, наоборот, снижена. При некоторых заболеваниях сопротивление воздухоносных путей и эластичность могут быть нормальными, а неравномерность вентиляции обусловлена ограничениями расправления легких. К сожалению, скоростные показатели не всегда позволяют нам объективно оценить проходимость дыхательных путей, что может быть обусловлено снижением у больного мышечного усилия, не связанного с бронхиальной проходимостью. При ХОБЛ, осложненной эмфиземой легких установлено повышение ОНС на вдохе и снижение динамической растяжимости [Shapiro S. D. et al., 2005; Гриппи А., 2006; Тетенев Ф. Ф. и соавт., 2008; Ларченко В. В. и соавт., 2009; Каменева М. Ю., 2017].

Показатели механики дыхания очень чувствительны при ранней диагностике ЭЛ. На начальных стадиях развития панацинарной или центрилобулярной эмфиземы лёгких с микроскопическим подтверждением, когда показатели диффузионной способности (DLCO) ещё остаются в норме, данные МСКТ еще не выявляют эмфизему, либо говорят в пользу минимальных изменений, уже регистрируется снижение статического давления эластической отдачи лёгких [Gelb A. F. et al., 2018].

В современной литературе отсутствует информация об исследовании механики дыхания для выявления бронхолегочной патологии при ДСТ.

1.6.3 Лучевые методы исследования в диагностике поражений респираторной системы при дисплазии соединительной ткани

Для скрининг-диагностики поражения легких при НДСТ используется рентгенологическое исследование органов грудной клетки. При поиске легочной гиперинфляции и эмфиземы легких обращается внимание на повышение прозрачности легочных полей, «сужение» сердечной тени, увеличение ретростернального пространства, а также обеднение сосудистого рисунка, наличие булл и других полостей в легких. Месте с тем, способность рентгенографии органов грудной клетки для диагностики ранних проявлений эмфиземы легких незначительна, а динамическая гиперинфляция может существовать задолго до возникновения эмфиземы легких [Власов П. В., 2008; Филатова А. С. и соавт., 2008; Зиц В. Р. и соавт., 2009; Павлинова Е. Б. и соавт., 2019].

Компьютерная томография легких может распознать ЭЛ (ЛГИ) на ранних этапах ее развития, при этом для выявления эмфиземы достаточно стандартного исследования на высоте вдоха [Аверьянов А.В. и соавт., 2006; Аверьянов А.В., 2009; Чучалин А.Г., 2009].

Компьютерная томография (МСКТ) крайне важна в выявлении субплевральных булл, так как первичный СП в 76-100% случаев обусловлен

наличием буллезных элементов, а клиническая картина респираторной патологии у пациентов может отсутствовать [Клеткин М.Е., 2018].

Наиболее часто используемый порог плотности КТ- денситометрии для диагностики ЭЛ составляет -950 единиц Хаунсфилда, при этом КТ-плотность хорошо соотносится с клинически значимыми параметрами при ЭЛ [Аверьянов А.В. и соавт., 2006; Kahnert, K. et al., 2019].

В диагностике патологии респираторного тракта, и в частности БЛС при НДСТ, наиболее информативным методом является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), так как при локальных формах и на субклинических стадиях ряда болезней органов дыхания проведение спирографии и рентгенографии органов грудной клетки недостаточно. Рентгенологические признаки ЭЛ появляются, при разрушении не менее трети объема легких. Несмотря на наличие диффузной эмфиземы, больших и множественных булл, показатели бронхиальной проходимости длительное время не отличаются от нормы [Аверьянов А.В. и соавт., 2009].

Для бронхолегочной дисплазии характерными рентгенологическими маркерами являются: гиперинфляция, неравномерность вентиляции легочной ткани, ателектазы или дистелектазы. Тяжелое течение заболевания проявляется усилением легочного рисунка, утолщением стенок бронхов, развитием эмфиземы. Вместе с тем, данных о структурном состоянии органов дыхания у детей и подростков, страдающих бронхолегочной дисплазией, в литературе недостаточно [Павлинова Е. Б. и соавт., 2019].

Характерными КТ-признаками патологических изменений легких при НДСТ являются: плевроапикальные спайки, перибронхиальный фиброз, локальный фиброз и воздушные ловушки, субплевральные апикальные буллы, участки центриацинарной эмфиземы. Наряду с парасептальной ЭЛ были обнаружены проявления центриацинарной эмфиземы и измененные участки паренхимы легких, именуемые «воздушными ловушками» Начальные признаки ЭЛ и перибронхиального фиброза у пациентов с НДСТ связаны, наиболее

вероятно, с общим диспластическим патологическим процессом. Диагностические критерии эмфиземы по данным МСКТ ОГК: расширение межреберных промежутков, депрессия куполов диафрагмы, увеличение ретростернального промежутка, симптом «трамвайных рельсов», повышение прозрачности легочной ткани [Вершинина М. В. и соавт., 2012; Вершинина М. В. и соавт., 2013; Вершинина М. В., 2016; Павлинова Е. Б. и соавт., 2019].

Критериями МСКТ ОГК диффузной эмфиземы являются: повышенная воздушность легочной паренхимы, а при буллезной эмфиземе легких наличие воздухоносных полостей размером более 1 см, не имеющих трабекул [Аверьянов, А.В. и соавт., 2006; Филатова А. С. и соавт., 2008; Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Чучалин А.Г., 2009].

Аспектами лучевого определения комбинированной эмфиземы легких (сочетание буллезной и диффузной форм) - увеличенная воздушность легочной паренхимы, с тонкостенными воздухоносными полостями диаметром более 1 см. [Гершевич В. М. и соавт., 2010].

Для ранней диагностики патологии легких при ДСТ кроме МСКТ ОГК целесообразно использовать радионуклидную диагностику, высокочувствительную в выявлении изменений вентиляции и перфузии легких [Рубин М. П. и соавт., 2002, Рубин, М. П., 2008; Vajc M. et al., 2009].

При проведении перфузионной сцинтиграфии легких критерием для верификации патологии легких является снижение накопления радиофармпрепарата (РФП) в определенной зоне, что говорит о нарушении кровотока с отображением степени изменения перфузии. Зная особенности распределения РФП, можно легко обнаружить патологию легких в обе фазы дыхания. В норме его распределение равномерное с уменьшением градиента накопления от средней доли к периферии [Рубин М. П. и соавт., 2002; Мишустина Е. Л., 2009; Амосов В. И. и соавт., 2012].

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПС) легких с оценкой альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) позволяет не только оценить кровоснабжение легких, но и сопоставить с данными вентиляции и альвеолярно-капиллярной проницаемости при различных патологических состояниях [Мишустина Е. Л., 2009; Рубин М. П., 2008]. Снижение вентиляции, ведущее к гипоксии, может быть результатом частичной обструкции дыхательных путей (БА, ХОБЛ или др. заболевания легких) [Рубин М. П., 2008]. Гипоксия стимулирует рефлекс вазоконстрикции в гиповентилируемом регионе, благодаря чему кровь в него не попадает. Этот рефлекс поддерживает нормальное вентиляционно-перфузионное соотношение [Гриппи А., 2022].

Ранее уже была проведена вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких с оценкой альвеолярно-капиллярной проницаемости при ТЭЛА, внебольничной пневмонии, периферическом раке легкого, инфильтративном туберкулезе легких, бронхиальной астме и ХОБЛ. Представляет научно-практический интерес изучение вентиляционно-перфузионного соотношения, альвеолярно-капиллярной проницаемости при БЛС у пациентов с НДСТ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось в клиниках Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) в период с 2011 по 2019 г. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8 от 15.10.2019г.). Исследования проводили согласно положениям Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., а также «Правилами клинической практики в Российской Федерации» от 19.06.03 №266 Минздрав России. У всех исследуемых пациентов было получено информированное согласие.

Схема исследования и количество пациентов представлены на Рисунке 1:



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Объект исследования

В исследовании приняли участие 120 человек, из которых были сформированы две группы. Основная группа состояла из 90 пациентов с НДСТ и НП, 30 здоровых юношей вошли в группу сравнения здоровых пациентов без легочной патологии и нормальной массой тела. Минимальный возраст представителей основной группы составлял 18 лет, максимальный 25 лет, средний возраст составил $(21,2 \pm 2,3)$ года, средний ИМТ – $(17,2 \pm 1,2)$ кг/м².

Возраст участников исследования в группе сравнения здоровых пациентов без легочной патологии и нормальной массой тела варьировал от 18 до 22 лет, среднем $(20,2 \pm 1,3)$ года, ИМТ – $(22,4 \pm 1,5)$ кг/м².

На I этапе всем 120 участникам выполнены стандартные методы исследования и оценка ФВД: спирография и бодиплетизмография.

На 2-м этапе 30 пациентам основной группы, с соответствующими критериями НДСТ и 30 здоровым добровольцам группы сравнения, дополнительно для подтверждения бронхолегочного синдрома при НДСТ и НП были выполнены исследование механики дыхания, СКТ органов грудной клетки (ОГК) и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких с оценкой альвеолярно-капиллярной проницаемости.

Критериями включения в основную группу являлись:

- мужской пол;
- возраст от 18 до 27 лет;
- наличие фенотипических признаков НДСТ и НП;
- информированное согласие на участие в исследовании;

Критерии невключения:

- возраст младше 18 и старше 27 лет;
- курение в анамнезе;
- хронические болезни респираторной системы способные влиять на результаты исследования ФВД (в том числе острые в течение последних 3 мес.);

- наличие молекулярно-генетического подтверждения моногенного ННСТ, расширения/расслоения корня аорты и эктопии хрусталика;
- наличие острых заболеваний на момент включения в основную группу;
- наличие в анамнезе психических заболеваний;
- наличие противопоказаний к методам исследования ФВД, механики дыхания, МСКТ и сцинтиграфии легких;
- наличие НП вторичного генеза.

Группа сравнения была сформирована из 30 практически здоровых молодых лиц, не страдающих бронхолегочной патологией, имеющих нормальную массу тела (ИМТ 19,5–22,9 кг/м², в возрасте от 18 до 27 лет. Допустимым считалось наличие одиночных стигм НДСТ.

Критериями включения в группу сравнения явились:

- отсутствие НП, признаков НДСТ, хронических заболеваний и в том числе острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 3 месяцев;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования здоровых лиц были следующими:

- возраст младше 18 лет или старше 27 лет;
- курение в анамнезе;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.
- наличие острых заболеваний на момент включения в группу сравнения;

2.3 Методы клинического и лабораторно-инструментального обследования

В рамках общеклинического медицинского исследования был проведен сбор анамнеза, получена информация о жалобах, проведен объективный осмотр. Ретроспективно проанализированы «Медицинские заключения (Акты) о состоянии здоровья призывника», амбулаторные карты, выписные эпикризы, справки, заключения отдельных лабораторных и инструментальных исследований.

Обследование всех лиц основной группы и группы сравнения проводили в поликлинике ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2» и в других поликлиниках г. Томска по месту прикрепления призывников. Были проведены общеклинические виды исследования: лабораторные анализы крови и мочи, определение индикаторов вирусных заболеваний (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, сифилис (RW). В перечень диагностического списка вошли клинические, лабораторные и инструментальные виды обследований в соответствии с Федеральными стандартами при освидетельствовании граждан во время призыва в ряды Вооруженных сил Российской Федерации.

Физическую выносливость оценивали с помощью теста проведения электрокардиограммы (ЭКГ) с нагрузкой при последовательном выполнении комплекса отжиманий и приседаний: количество отжиманий за 30 с – норма 15 и более; количество приседаний за 60 с – норма 45 и более. При восстановлении частоты ритма сердца в течение 5 минут (не позднее 10 минут), результат пробы считался удовлетворительным. На ЭКГ осуществлялся поиск нарушений ритма, проводимости и другие признаки метаболической кардиомиопатии (I степень: увеличение амплитуды Т V2-V3, синдром Т V2 > Т V3; II степень: инверсия Т, смещение ST V2-V3 вниз на 0,5–1,0 мм; III степень: инверсия Т, косовосходящее смещение ST до 2,0 мм) [Нечаева Г.И. и соавт., 2017].

Всем обследуемым призывникам выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, верхняя панэндоскопия, а также спирография и бодиплетизмография.

У 30 из 90 пациентов основной группы с признаками НДСТ и НП с косвенными признаками бронхолегочной патологии в виде дыхательного дискомфорта, а также всем участникам группы сравнения дополнительно были выполнены: спиральная КТ органов дыхания, исследование механики дыхания и комбинированная вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.

Внешние и висцеральные стигмы дисплазии СТ определены в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по дисплазии

соединительной ткани [Акатова Е.В. и соавт., 2016; Земцовский Э.В. и соавт., 2017; Мартынов А. И. и соавт., 2018, Тимофеев Е. В. и соавт., 2018].

К стигмам костно-суставной системы отнесены:

1) долихостеномелия. Этот признак можно определить следующими способами:

- отношение стопы к росту более 15 %;
- отношение длина кисти/рост более 11%;
- отношению верхнего сегмента туловища (до симфеза) к нижнему $\leq 0,86$;
- размах рук/рост $\geq 1,05$;

2) арахнодактилия, тесты запястья и большого пальца;

3) килевидная, воронкообразная деформации грудной клетки;

4) сколиотическая деформация позвоночника, кифосколиоз, синдром «прямой спины»;

5) протрузия вертлужной впадины;

6) медиальное смещение медиальной лодыжки;

7) ограничение выпрямления локтевого сустава менее 170 °.

8) деформации черепа (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия) с искривлением носовой перегородки и «Арковидным» небом. Узкий лицевой скелет диагностировался по лицевому индексу (ЛИ, %) с помощью расчета по формуле: (скуловая ширина · 100) / морфологическая высота лица. Полученное значение ЛИ менее 84,0 % свидетельствовало о широком лице; 84,0–88,0 % – о средней ширине лица, 88,0–92,9 % – об узком лице; 93,0 % и более – об очень узком лице. Понятие «лицевой индекс» было введено в практику Андерсом Адольфом Ретциусом в 1854 в. [Иллюстрированный Толковый словарь, 2013].

9) гипермобильность. Для верификации степени гипермобильности суставов при ДСТ применяли девятибалльную шкалу гипермобильности P. Beighton (1998) [Simmonds J. V. et al., 2007; Кадурина, Т.И. и соавт., 2009; Мартынов А. И. и соавт., 2018]. Нормой являлась сумма баллов от 0 до 2. Умеренная

гипермобильность диагностировалась при сумме набранных баллов от 3 до 5, выраженная – от 6 до 9 баллов.

- 10) спондилез, спондилолистез,
- 11) остеопатии, остеопороз;
- 12) плоскостопие, Hallus valgus;
- 13) арковидное небо, искривление носовой перегородки;
- 14) нарушение роста, скученность или широкие расстояния между зубами.

При осмотре кожных покровов у представителей основной группы диагностировались следующие признаки:

- 1) тонкая, вялая, сухая и растяжимая кожа;
- 2) атрофические белые стрии, атрофические рубцы по типу «папиросной бумаги», келлоидные рубцы.

Обращалось внимание на положительный эффект при проведении пробы манжетки – появление кровоподтеков, экхимозов, петехий.

Повышенной растяжимостью кожи считали безболезненное оттягивание кожи в области латерального края ключицы или тыла кисти на 3 см и более.

Состояние мышечной системы: гипотонию и гипотрофию определяли с помощью кистевой динамометрии (норма для ведущей кисти 35–50 кг) и измерения размеров обхвата плеча в средней части (норма от 26,5–28,0 см), а также при уменьшении объема и рельефа мышц.

Патологию внутренних органов диагностировали на основании изучения медицинской документации, сбора жалоб и результатов объективного осмотра. Дополнительно выявлены: патология зрительного аппарата (миопия, подвывих/вывих хрусталика и т.д.), признаки поражения нервной системы (расстройства вегетативной нервной системы, диспластическая полиневропатия и т.д.). Пациенты с признаками НДСТ и НП у которых при осмотре врачом психиатром медицинской комиссии выявлены психические расстройства психотического уровня были исключены из исследования.

Врачом-терапевтом осуществлялась оценка одышки/дыхательного дискомфорта с помощью «языка одышки» [Мартыненко Т. И. и соавт., 2019; Вершинина М.В., 2009] и опросника по шкале оценки тяжести одышки mMRC [N. Milačić et al., 2015]. Скрининг гипервентиляционного синдрома осуществляли при помощи Наймигенского опросника.

Помимо вышеперечисленных исследований, дополнительно оценивали осанку призывников, измеряя спереди – ширину плеч, а сзади – длину дуги спины. $A = \text{Ширина плеч} \times 100\% / \text{Величина дуги спины}$. В норме показатель осанки варьирует в пределах 95–110%. Если он составляет менее 90% или более 125%, то это свидетельствует о нарушении осанки.

Тип телосложения определяли, используя формулу Пинье:

$\text{КТ (крепость телосложения)} = \text{рост (см)} - \text{масса тела (кг)} + \text{ОГК в фазе выдоха (см)}$, где при значении КТ менее 10 телосложение оценивалось как крепкое, 10–20 – как хорошее, 21–25 – среднее, 26–35 – слабое, 36 и более – очень слабое телосложение. Если полученное значение индекса телосложения Пинье было более 30 единиц, констатировали астенический тип телосложения, если в пределах от 10 до 30 – нормальный, менее 10 – гиперстенический [Ткачук М.Г., 2019, Засека М.В., 2016].

Дефицит массы тела устанавливали при величинах ИМТ, равных 18,4 кг/м² и менее [Постановление Правительства №565, 2013]. Степень дефицита массы тела дополнительно контролировалась посредством индекса Варги (ИВ) ($\text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)} - (\text{возраст (лет)} / 100)$). Значение ИВ от 1,7 до 1,5 свидетельствовало об умеренном снижении массы тела, а 1,5 и менее – о выраженном дефиците массы тела [Кадурина, Т.И. и соавт., 2009].

Состояние питания оценивали по ИМТ в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) [Мартынов А. И. и соавт., 2018]; Костюкевич О. И. и

соавт., 2017; Постановление Правительства №565, 2013]. Степени нарушения питания представлены в Таблице 1:

Таблица 1 – Степени нарушения питания в зависимости от индекса массы тела

Состояние питания	ИМТ, кг/м ²
	18–25 лет
Нормальное	19,5–22,9
Пониженное питание	18,5–19,4
Гипотрофия I степени	17,0–18,4
Гипотрофия II степени	15,0–16,9
Гипотрофия III степени	Менее 15,0

2.3.1 Критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Нами использовался принцип диагностики НДСТ, представляющий протокол обследования пациента с целью выявления и суммирования малых аномалий развития и фенотипических признаков. Для удобства систематизации выявленных диспластических стигм использовали таблицы, предложенные Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой [Кадурина Т.И. и соавт., 2009]. Верификацию диагноза НДСТ осуществляли с использованием процедуры последовательного распознавания А. Вальда адаптированной А.А. Генкиным и Е.В. Гублером с использованием коэффициентов диагностики и информативности. Таким образом, диагноз НДСТ был верифицирован на основании комплексной оценки внешних и висцеральных фенотипических признаков (Яковлев В.М., Нечаева Г.И., 1994) при суммировании диагностических коэффициентов и достижении пороговой величины 17 баллов и выше [Нечаева Г. И. и соавт., 2017; Акатова Е. В. и соавт., 2016; Мартынов А. И. и соавт., 2018].

2.4 Функциональные методы исследования внешнего дыхания

В рамках комплексного анализа респираторной активности было выполнено исследование вентиляционных способностей легких. Применение спирографического метода позволило точно измерить следующие параметры:

- дыхательный объем (ДО) отражает количество вдыхаемого и выдыхаемого воздуха за один дыхательный цикл
- частота дыхания (ЧД) отражает количество дыхательных циклов в минуту.
- минутный объем дыхания (МОД) представляет собой, общий объем воздуха, проходящего через дыхательные пути за одну минуту
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ), является максимальным объемом воздуха, который человек может выдохнуть после максимального вдоха.
- форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ)
- емкость вдоха (Е вдоха)
- резервный объем выдоха (РОВ_{вд.})
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)
- индекс Тиффно - отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ

Применяя данные спирометрической кривой поток-объем, в том числе пиковую объемную скорость воздушного потока (ПОС) и максимальную объемную скорость при выдохе на различных уровнях бронхиального дерева — больших (максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ), средних (максимальная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ) и мелких (максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ) бронхов, был проведен поиск обструктивных нарушений и признаков трахеобронхиальной дискинезии (ТБД). Анализ вентиляционной деятельности легких включал в себя корреляцию ЖЕЛ и ОФВ₁ с нормативными показателями. Результаты ОФВ₁/ФЖЕЛ, соответствующие 85 % и выше от референсных значений, интерпретировались как находящиеся в пределах физиологической нормы. В то

же время уменьшение ЖЕЛ и ОФВ1 более чем на 15 % от стандартных значений свидетельствовало о наличии патологических изменений.

Рестриктивные нарушения оценивали по снижению показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОЕЛ, степень их нарушений определяли по уровню ЖЕЛ, имеющей устойчивые должные значения, согласно классификации, предложенной Ф.Ф. Тетеневым и Т.Н. Бодровой (1990) и по ОФВ1, при этом объем форсированного выдоха за секунду уменьшается параллельно снижению ЖЕЛ [Тетенев Ф. Ф. и соавт., 2006]. Классификация степеней нарушения вентиляционных функций была определена следующим образом: I степень – уменьшение показателей на 16–35 %, II степень – более выраженное снижение. Данный методологический подход обеспечивал объективную оценку функционального состояния респираторной системы субъектов и способствовал выявлению потенциальных отклонений от установленных норм [Тетенев Ф.Ф. соавт., 2008; Чучалин А.Г., 2009].

С помощью бодиплетизмографии изучали структуру общей емкости легких (ОЕЛ):

- общая емкость легких (ОЕЛ)
- остаточный объем легких (ООЛ)
- функциональная остаточная емкость (ФОЕ)
- отношение ООЛ/ОЕЛ

Верификацию ЛГИ проводили на основании увеличенных значений ФОЕ свыше 120 %, ООЛ свыше 140%, а также соотношения ООЛ к ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), превышающего 100% (с допустимым диапазоном отклонения от должных значений 5–8%) [Савушкина И.О. и соавт., 2013; Чучалин А.Г., 2009].

Бронхиальное сопротивление (R_{aw}) определяли на вдохе ($R_{aw_{вд}}$, $\text{кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$) и выдохе ($R_{aw_{выд}}$, $\text{кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$) методом общей бодиплетизмографии и оценивали в процентах к должным величинам. Условной нормой для R_{aw} являлось значение $<0,30 \text{ кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$.

Исследования были выполнены на базе отделения функциональной диагностики клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск) с использованием прибора Masterlab Pro «ERICH JAGER» (Германия), показатели оценивали в процентах (Таблицы 2, 3):

Таблица 2 – Основные спирометрические показатели вентиляционной функции легких в группе сравнения, Ме (Q1-Q3)

Показатель	Группа сравнения (30 человек)
МОД, л/мин	9,136 (8,29-9,619)
ЖЕЛ, %	110,125 (106,752; 113,643)
ФЖЕЛ, %	108,423 (106,401; 114,732)
ОФВ1, %	112,611 (109,573; 115,212)
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	87,220 (84,801; 89,523)
МОС25, %	97,341 (96,401; 98,673)
МОС50, %	90,352 (86,872; 95,283)
МОС75, %	81,441 (78,620; 85,652)

Таблица 3 – Показатели бодиплетизмографии у молодых лиц в группе сравнения, Ме (Q1-Q3)

Показатель	Группа сравнения (30 человек)
R tot, %	0,143 (0,123; 0,165)
Е вдоха, %	106,252 (104,621; 108,012)
ОЕЛ, %	110,332 (109,811; 112,721)
ООЛ, %	109,741 (108,822; 111,601)
ФОЕ, %	106,012 (105,233; 108,534)
ООЛ/ОЕЛ, %	95,632 (91,432; 99,813)

$Raw_{вд}$, кПа·л·л·с	0,141 (0,113; 0,173)
$Raw_{выд}$, кПа·л·л·с	0,212 (0,191; 0,292)

Показатели механики дыхания определяли в лаборатории на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России с помощью пневмотахографа (СКТБ «Медфизприбор», г. Казань). В рамках этого исследования пациенты обследовались исключительно в утренние часы, с воздержанием от приема пищи и в состоянии физического покоя. Их определяли путем одновременной регистрации спирограммы, пневмотахограммы и ТПД на универсальном пневмотахографе (СКТБ «Медфизприбор», г. Казань). Транспульмональное давление определяли с помощью введения зонда в нижнюю треть пищевода. Все пациенты были обучены правильному выполнению дыхательных маневров. Исследуемый показатель оценивали по разнице между давлением внутрипищеводным и в ротовой полости с помощью дифференциального манометра. На основании цикла спокойного дыхания строили дыхательную петлю и по стандартной методике были определены следующие параметры: общая работа дыхания (ОРД), удельная работа дыхания (УРД), эластическая работа дыхания (ЭРД), процентное соотношение ЭРД к ОРД, общая неэластическая работа дыхания (ОНРД) на вдохе ($ОНРД_{вд}$) и выдохе ($ОНРД_{выд}$), эластическая тяга легких (ЭТЛ), а также статическая (Cst) и динамическая растяжимость (Cdyn).

В процессе спонтанной респираторной активности было проведено определение ОНС, на основе максимального динамического компонента транспульмонального давления (ТПД) в корреляции со средней скоростью аэрации во время инспираторных и экспираторных фаз. Экспериментальное измерение ОНС осуществляли в контексте как закрытых, так и открытых систем,

что является стандартом для анализа механических аспектов дыхательного процесса.

2.5 Лучевые методы исследования

В исследовании были применены ряд методов лучевой диагностики.

1. *Стандартная МСКТ ОГК* по обычной инспираторной методике. Исследование выполняли по программе объемного сканирования с применением методик высокого разрешения на аппарате GE Healthcare Optima CT660 128 (Бельгия). Параметры сканирования: толщина среза – 0,625 мм; эквивалентная допустимая доза – 3 мЗв; напряжение – 120 кВ; сила тока – 10 мА. Обработку данных осуществляли на рабочей станции Optima Pro (Бельгия). Оценку нарушения архитектоники воздухопроводящих путей и легких и наличия гипервоздушности, проводили визуально, на сканах, выполненных по программе компьютерной томографии высокого разрешения (МСКТ ОГК). В ходе клинического анализа осуществляли оценку и детальное исследование патологических изменений легочной ткани. Также акцентировали внимание на выраженность и обширность: перибронхиального фиброза, локализованного фиброза, утолщения апикальной плевры, эмфиземы легких, наличия булл, плевроапикальных спаек и неравномерной пневматизации легочной ткани. Эти параметры являются ключевыми для диагностики респираторных маркеров повреждения легких при НДСТ и требуют тщательного анализа с использованием современных диагностических методик [Вершинина М.В. и соавт., 2007; Аверьянов А.В., 2009; Вершинина М.В. и соавт., 2013;]. Мультиспиральную КТ проводили в отделении томографических методов исследования отделения лучевой диагностики клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

2. *Комбинированная вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.* Исследование проводили в планарном режиме с оценкой скорости альвеолярно-капиллярной проницаемости разработанной методики в НИИ кардиологи, г.

Томска в 2006 г [Мишустина Е.Л., 2009]. Вентиляционно-перфузионное отношение V/Q определяли в результате деления процента аккумуляции ингалированного радиоаэрозоля каждым легким в отдельности на аналогичный показатель перфузируемого РФП. Вентиляционно-перфузионное соотношение в норме составляет 0,8–1,0. Апикально-базальный градиент перфузии (U/L_Q) и вентиляции (U/L_V) (верхушечно-основной градиент), формируется за счет того, что газообмен в легких повышается от верхушки к основанию и составляет в норме в вертикальном положении пациента (в норме 0,6–0,7). Оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости легких выполнена в статическом режиме, путем оценки вымывания РФП из всего пораженного/интактного легкого, исследованием в задне-прямой проекции и регистрацией альвеолярно-капиллярной проницаемости по вымыванию РФП на 10-й, а затем на 30-й мин после ингаляции РФП. Сцинтиграфические исследования выполняли на гамма-камере «Forte» (Philips Medical Systems, Нидерланды). Регистрацию изображений и обработку сцинтиграмм проводили с использованием компьютерной системы Jet Stream Work space 3.0 (Philips Medical Systems, Нидерланды) [Мишустина Е.Л., 2009, Веснина Ж. В. и соавт., 2022; Bajc M. et al., 2009]. Исследования проведены в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

2.6 Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере Intel Celeron 1000 Mhz путем создания электронной таблицы в программе Microsoft Excel 2020 с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office и STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных частот (%). При сравнении качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2) или двусторонний критерий Фишера.

Количественные данные представлены в виде сравнительного и описательного анализа. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения $\bar{X} \pm m$, ошибки среднего значения m , а также расчет квартилей (Me , $(Q1-Q3)$) для ненормально и несимметрично распределенных значений. Сравнительный анализ основывался на определении статистической значимости различий показателей по t-критерию Стьюдента для параметрических показателей и по U-критерию Манна-Уитни – для непараметрических показателей. Так как большинство признаков не подчинялись нормальному распределению, использовали непараметрические критерии. При количестве выборок более двух, во избежание эффекта множественных сравнений, применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа – H-критерий Крускала-Уоллиса, уровень статистической значимости попарных различий определяли по U-критерию Манна-Уитни с применением поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сопоставление клинических проявлений у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения

Клинические проявления у лиц призывного возраста с НДСТ и НП зависели от совокупности и тяжести клинических синдромов, формирующих НДСТ. У представителей основной группы преобладали жалобы, связанные с наличием вегетативной дисфункции и с астеническим синдромом.

Выраженность жалоб зависела от состояния вегетативной нервной системы и психостатуса: чем значительнее дисфункция вегетативной нервной системы, тем больше субъективных жалоб. Наиболее частыми жалобами у молодых лиц с НДСТ и НП являлись (Рисунок 2):

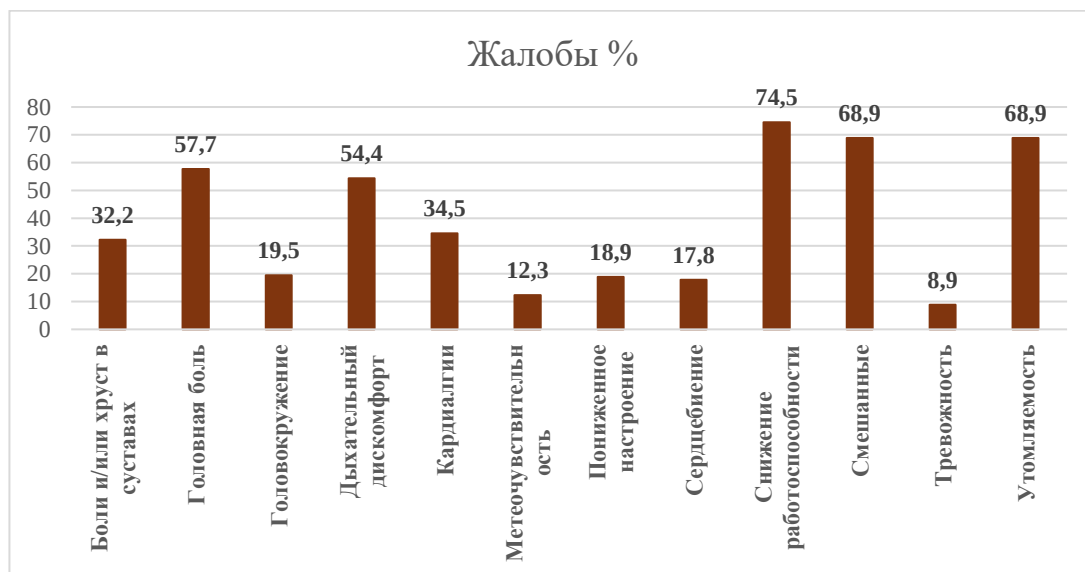


Рисунок 2 – Ведущие жалобы молодых лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточности питания

- 1) снижение трудоспособности – 74,5% (67 человек);
- 2) повышенная утомляемость, слабость – 68,9% (62 человек);
- 3) головная боль – 57,7% (52 человек);
- 4) дыхательный дискомфорт – 54,4% (49 человек);

5) кардиалгии – 34,5% (31 человек);

6) суставные боли и (или) хруст в суставах – 32,2% (29 человек).

7) смешанные жалобы – 68,9% (62 человека). К смешанным жалобам относились: зябкость рук и ног, тремор пальцев рук, парестезии, чувство дискомфорта в груди и животе, спазм вокруг рта, периодическое появление ощущения скованности пальцев рук, чувства общего дискомфорта, головокружение, бессонница, мышечная боль,

тахикардия, дисфагия, сухость во рту, аэрофагия, беспокойство, тревога, запоры. Дыхательный дискомфорт, был обусловлен изменением физиологического паттерна дыхания: ускоренное и глубокое дыхание, короткое дыхание, изменение ритма дыхания, невозможность глубокого дыхания, переход на грудной тип дыхания. К наиболее частым жалобам, определяющим дыхательный дискомфорт, относятся «неудовлетворенность вдохом» и ускоренное дыхание, одышка, глубокое дыхание, зевота, редкий сухой кашель, ощущение «стягивания» в груди. Одышку в основной группе оценивали с помощью шкалы mMRS (Рисунок 3):

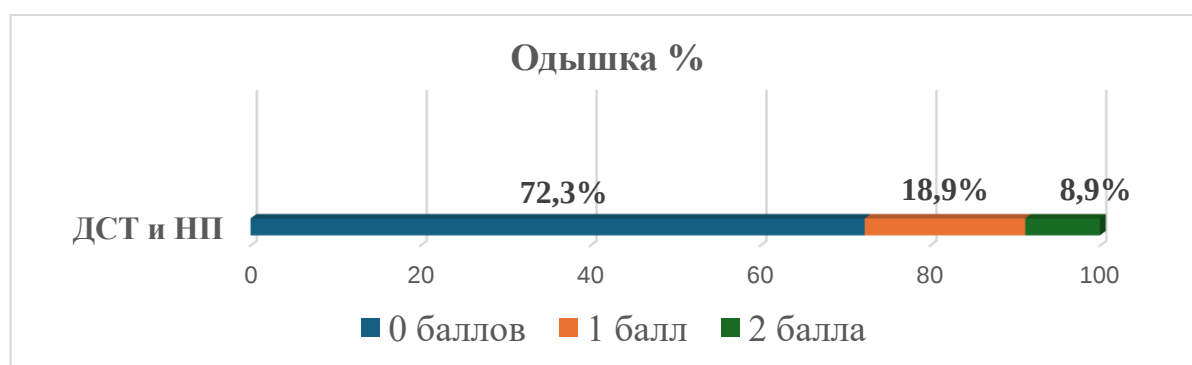


Рисунок 3 – Оценка одышки по шкале mMRC

Одышка имела место у 25 человек (27,8%): у 17 (18,9%) пациентов была зарегистрирована одышка на уровне 1 балла; у 8 (8,9%) – 2 балла. В группе сравнения одышка не выявлена.

Для изучения участия ГВС в формировании дыхательного дискомфорта проведен опрос жалоб с использованием Наймигенского опросника.

Согласно проведенному опросу жалоб с помощью Наймигенского опросника, по количеству баллов, превышающих 23, у 31 представителя основной группы (34%) гипервентиляционный синдром, который проявлялся головокружением, парестезиями, тремором пальцев рук, повышенной тревожностью, а также респираторными эквивалентами: одышкой, вздохами, зевотой, редким сухим кашлем. В группе сравнения ГВС не выявлен.

Большинство представителей основной группы имели слабое либо очень слабое телосложение (60 (66,7 %) и 22 (24,5 %) соответственно) и лишь у 8 человек (9,0%) телосложение определилось как среднее. Большая часть (91 %) испытуемых имели астенический тип конституции.

У 80 (88,9 %) из 90 участников основной группы была диагностирована гипотрофия/гипотония мышечной массы и уменьшен рельеф мышечного каркаса. У подавляющего большинства – 85 человек (94,4 %) была снижена физическая выносливость, юноши не смогли при тестировании выполнить либо необходимое число физических упражнений за установленный интервал времени, либо заданное количество приседаний и отжиманий. При проведении кистевой динамометрии регистрировалось снижение как абсолютной силы кистей у 85 человек (94,4 %) при норме 35–50 кг для ведущей кисти, так и относительной, рассчитанной с помощью кистевого силового индекса (сила правой кисти умножается делится на показатель массы тела, и полученное значение умножается на 100) (норма 60–70%).

Для синдромологической диагностики применялся комплексный подход, включающий анализ жалоб на момент осмотра, обнаружение внешних и внутренних признаков диспластических изменений, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований, по данным медицинской документации пациентов и осмотров узких специалистов в амбулаторных картах, выписные эпикризы из стационаров, медицинские заключения о состоянии здоровья граждан, подлежащих призыву на военную службу.

Среди клинических синдромов у молодых лиц призывного возраста с НДСТ и НП преобладали следующие (Рисунок 4):



Рисунок 4 – Основные клинические синдромы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточности питания

1) астенический синдром – 58 (64,4 %). Данный синдром характеризуется как состояние, при котором наблюдается снижение работоспособности, прогрессирующая утомляемость и затрудненная адаптация к физическим нагрузкам. Пациенты из основной группы часто испытывали снижение физической активности, неспецифическую слабость и повышенную раздражительность без явных причин, что существенно снижало качество их жизни и способность к повседневной деятельности на момент эксперимента;

2) вертеброгенный синдром – 62 случая (68,9 %). Среди патологических состояний, составляющих вертеброгенный синдром наиболее часто диагностировались синдром прямой спины, сколиоз, в том числе юношеский

идиопатический сколиоз, кифоз и кифосколиоз, лордоз, боль в позвоночнике, остеохондроз позвоночника и их сочетание у одного пациента:

- синдром прямой спины – 21 случай (33,8 %);
- сколиоз, в том числе юношеский идиопатический сколиоз, кифоз и кифосколиоз, лордоз – 19 (30,6 %);
- боль внизу спины и боль в грудном отделе позвоночника, радикулопатии, цервикалгии и дорсалгии – 14 (22,5 %);
- остеохондроз позвоночника – 11 (17,7 %) случаев;

3) расстройство вегетативной нервной системы – 67 (74,4 %) случаев;

4) клинические проявления патологии пищеварительной системы – 52 случая (57,8%). Среди наиболее часто встречаемых патологий ЖКТ преобладали заболевания, имеющие функциональный патогенез и обусловленные диспластическими аномалиями органов, из них:

- гастроэзофагеальная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, недостаточность кардиального и пилорического сфинктеров – 39 (75,0 %);

- гастрит типа С и гастродуодениты иной этиологии, синдром функциональной диспепсии – 30 (57,7 %);

- билиарная дисфункция на фоне перегибов и других сифонопатий желчного пузыря, билиарная дисфункция – 17 (32,7 %);

- гастроптоз, энтероптоз, долихосигма – 9 (17,3 %);

- грыжи передней брюшной стенки, пищеводного отверстия диафрагмы, диастаз прямых мышц живота – 8 (15,4 %);

- синдром раздраженного кишечника и другие функциональные нарушения кишечника – 10 (11,5 %);

6) бронхолегочный синдром – 41 случай (45,5 %):

- ГВС (31 человек),
- буллезная эмфизема (2 человека)
- ТДС (13 человек)

– бронхитический вариант (1 человек с легкой бронхообструкцией).

Только в одном клиническом случае выявлен бронхообструктивный вариант бронхолегочного синдрома - нарушение вентиляции легких по обструктивному типу 1-й степени и одышкой (1 балл по шкале mMRS).

Торакодиафрагмальный синдром верифицирован у пациентов с рестриктивными нарушениями вентиляции легких вследствие выраженной астенической трансформации грудной клетки. В ряде случаев выявлено сочетание различных вариантов бронхолегочного синдрома у одного и того же пациента.

7) гипермобильность суставов – 63 случая (70,0 %). Умеренная гипермобильность диагностировалась в подавляющем большинстве (82 %) случаев – у 52 участников основной группы;

8) синдром патологии органа зрения – 39 (43,3 %) случаев, в том числе:

- миопия – у 33 из 39 человек (84,6 %);
- голубая склера – у 9 (23,1 %);
- астигматизм – у 7 (17,9 %);
- гиперметропия – у 7 человек (17,9 %);

9) клапанный синдром – у 33 (36,7 %) из 90 человек. Чаще всего диагностирован пролапс митрального клапана (ПМК)– 75,8 % (у 25 из 33 человек). Пролапсы других клапанов, аневризмы межпредсердной перегородки, дополнительные хорды левого желудочка и др. либо регистрировались изолированно, либо сочетались с ПМК;

10) аритмический синдром – 26 (28,9 %) случаев. Данный синдром представлен такими нозологиями, как миграция водителя ритма, экстрасистолическая аритмия, блокады ножек пучка Гиса, синдром Вольфа – Паркинсона Уайта, синусовая тахикардия, и их сочетаниями;

11) синдром патологии стопы – 25 (27,7%) случаев. Наиболее часто диагностировано плоскостопие (продольное, комбинированное и поперечное) – 23 случая (92 %), у 3 человек (8%) – косолапость.

12) сосудистый синдром: варикоцеле, варикозная болезнь нижних конечностей, геморрой – 18 (20,0 %) случаев;

13) метаболическая кардиомиопатия – 17 (18,9 %) случаев;

14) синдром торакодиафрагмального сердца – 15 (16,7 %) случаев;

15) торакодиафрагмальный синдром – 13 (14,4 %) случаев;

16) синдром патологии мочевыделительной системы: нефроптоз, удвоение и дистопия почек, атония чашечно-лоханочной системы – 12 (13,3 %) случаев;

17) синдром артериальной гипотензии – 10 (11,1 %) случаев;

18) косметический синдром – 80 (89%) случаев. У лиц с НДСТ и НП косметический синдром состоял из множество фенотипических проявлений, характерных для дисплазии соединительной ткани. Характерными маркерами данного синдрома являются асимметрии лица и черепа, готическое небо, аномалии зубочелюстной системы, такие как наличие промежутков между зубами (трема), формы (микродензия), количества зубов (гиподензия), диастема, кариес, пародонтоз. Гипер- и гипотелоризм – увеличение и уменьшение расстояния между глазами. Кроме того, отмечаются, изменения в положении глазных яблок в виде эно- и экзофтальма, уменьшение мышечного тонуса, высокий лоб, низкий рост волос на затылке, кривошея, разнообразные лицевые дизморфизмы, аномалии прикуса, «мятые» ушные раковины, большие торчащие уши, деформации грудной клетки и таза, сколиоз, деформации конечностей, полителии, а также изменения кожных покровов: раннее формирование морщин, просвечивающаяся и легко ранимая кожа, повышенная растяжимость кожи, сухость и бледность кожи. Большое количество перечисленных стигм подчеркивают сложность и многообразие фенотипических признаков, важных для диагностики и понимания косметического синдрома у пациентов с НДСТ.

Ряд дерматологических признаков НДСТ наблюдались почти у 50 % исследуемых в основной группе.

– атрофические (белые) стрии – 25, 5% случаев (у 23 чел.);

– тонкая, вялая, сухая, растяжимая кожа – 23,3 % (у 21 участника основной группы);

– заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги» и келоидные рубцы – 5,6% случаев (5 человек);

– появление кровоподтеков, экхимозов, петехий – 4,5 % (4 чел.);

– гиперпигментация кожи и невусы, депигментация кожи, добавочные соски – 11 (12,2 %) случаев;

19) синдром артериальной гипертензии – 5,5 % 5 (чел.);

20) синкопальный синдром – 4,4 % (4 чел.);

21) анемический синдром – 4,4 % (4 чел.);

22) синдром диспластической полиневропатии – 1 случай (1,1 %).

У родственников первой линии родства представителей основной группы в 82 % случаев имелись внешние признаки НДСТ, наибольшее количество проявлений НДСТ отмечалось у лиц, оба родителя которых имели НП, пониженное питание и фены ДСТ.

3.2 Сопоставление показателей функции внешнего дыхания (спирография, бодиплетизмография и механика дыхания) у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения

Трахеобронхиальная дискинезия у лиц молодого возраста с НДСТ и НП выявлена при проведении спирографии на основании особых изменений формы кривой спирограммы, симптомов «плато» или «срезанной верхушки».

Трахеобронхиальная дискинезия была зарегистрирована у 21 пациента в основной группе (23,3%). В группе сравнения ТБД не выявлена.

Результаты исследования показателей вентиляционной функции легких у пациентов с недифференцированными формами НДСТ и НП и у группы сравнения представлены в таблицах 4 и 5:

Таблица 4 – Показатели функции внешнего дыхания у пациентов сравниваемых групп (Me, (Q1-Q3), p)

Показатель	Основная группа (90 человек)	Группа сравнения (30 человек)	<i>p</i>
ЧД за 1 мин	14,46 (12,91; 16,77)	13,10 (10,52; 15,89)	0,07
ДО, л	0,64 (0,55; 0,76)	0,78 (0,61; 0,92)	0,08
МОД, л/мин	9,29 (7,95 -11,08)	9,136 (8,29-9,619)	0,212
ЖЕЛ, л	5,05 (4,49; 5,65)	5,68 (5,49; 6,46)	0,09
ФЖЕЛ, л	5,05 (4,54; 5,56)	5,56 (5,29; 6,42)	0,08
ОФВ ₁ , л	4,55 (4,24; 5,04)	4,78 (4,55; 5,32)	0,138
ПОС, л/с	10,98 (9,66; 12,29)	11,53 (10,69; 13,31)	0,052
МОС ₂₅ , л/с	8,64 (6,91; 10,17)	9,24 (8,01; 10,91)	0,18
МОС ₅₀ , л/с	5,69 (4,71; 6,37)	5,19 (4,66; 6,90)	0,655
МОС ₇₅ , л/с	3,28 (2,74; 3,69)	2,30 (1,92; 2,57)	<0,001
ОЕЛ, л	7,07 (6,24; 7,86)	7,17 (6,89; 7,89)	0,205
ООЛ, л	1,90 (1,56; 2,23)	1,50 (1,38; 1,78)	0,003
ООЛ/ОЕЛ, %	27,03 (23,72; 29,20)	20,86 (19,15; 22,13)	<0,001
ФОЕ, л	3,71 (3,37; 4,39)	3,32 (2,74; 3,60)	0,001
Е _{вд} , л	2,95 (2,75; 3,29)	3,72 (3,32; 3,96)	<0,001
РО _{вд} , л	2,14 (1,85; 2,44)	2,11 (1,66; 2,67)	0,97
БС (Raw) _{вд} , кПа·л ⁻¹ ·с	0,20 (0,20; 0,40)	0,14 (0,11; 0,17)	<0,001
БС (Raw) _{вд} , кПа·л ⁻¹ ·с	0,30 (0,20; 0,40)	0,21 (0,19; 0,30)	0,319

БС (Raw), кПа·л ⁻¹ ·с	0,20 (0,10; 0,30)	0,14 (0,12; 0,29)	0,374
----------------------------------	----------------------	----------------------	-------

Таблица 5 – Спирометрические показатели ФВД у молодых лиц с НДСТ и НП и группы сравнения в % (Me, (Q1-Q3), p)

Показатель	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=30)	p
ЖЕЛ, %	95,73 (88,51; 103,02)	110,125 (106,752; 113,64)	0,010
Евд. %	82,93 (73,31; 92,11)	106,252 (104,621; 108,01)	<0,001
ФЖЕЛ, %	97,627 (88,31; 106,41)	108,423 (106,401; 114,75)	<0,001
ОФВ ₁ , %	97,6 (88,3; 106,4)	109,8 (107,8; 111,6)	<0,001
Индекс Тиффно, %	91,82 (87,39; 95,24)	81,67 (77,86; 86,56)	<0,001
МОС ₂₅ , %	110,216 (91,917; 124,948)	97,34 (96,40; 98,67)	0,010
МОС ₅₀ , %	103,65 (88,51; 119,91)	90,352 (86,87; 95,23)	<0,001
МОС ₇₅ , %	119,01 (106,50; 137,32)	81,441 (78,62; 85,65)	<0,001

Спирометрические показатели функционального состояния легких у лиц с НДСТ и НП не выходили за пределы допустимых референсных значений. ЧД и МОД в сравниваемых группах статистически значимых различий не имели.

У молодых лиц с НДСТ и НП было выявлено статистически значимое увеличение показателей:

ПОС – 116,85%, при минимальных значениях 102,5%, при максимальных – 126,95%, в фактических значениях -10,98 л/с (9,66; 12,29)

МОС₂₅ % – 110,22 %, при минимальных значениях 91,92 %, максимальных значениях - 124,95 %, в фактических - 8,64 л/с (6,91; 10,17)

МОС₅₀% – 103,65 %, при минимальных значениях – 88,50 %, максимальных

– 103,65 %, в фактических значениях – 5,69 л/с (4,71; 6,37)

МОС₇₅ % – 119,00, при минимальных значениях – 106,50, максимальных – 119,01, в фактических – 3,28 л/с (2,74; 3,69)

При сравнении показателей участников двух групп в процентном отношении – индекс Тиффно, МОС 25%, МОС 50% и МОС 75%, значения были статистически значимо выше, чем в группе без НДСТ. В абсолютных значениях статистически значимое увеличение отмечено только при максимальной объемной скорости МОС 75% (уровень дистальных бронхов) ($p < 0,0001$).

ОФВ1 в абсолютных цифрах у лиц с НДСТ и НП был ниже чем у представителей группы сравнения, но статистически значимые различия определялись только при расчетах в процентном отношении к должным величинам ($p < 0,000$).

Молодые лица с НДСТ и НП имели статистически значимое снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ по сравнению с показателями группы сравнения:

ЖЕЛ – 95,73%, при минимальных значениях – 88,314%, максимальных – 103,03% и был статистически значимо ниже значений этого показателя у лиц группы сравнения как в процентном отношении ($p = 0,01$), так и фактических значениях – 5,05 (4,49; 5,65) л ($p < 0,001$).

ФЖЕЛ – 97,63%, при минимальных значениях – 88,31%, максимальных – 106,42% и была статистически значимо ниже таковой у лиц группы сравнения ($p < 0,001$), в фактических значениях – 5,05 л (4,54; 5,56) ($p = 0,001$).

– Евд. – 82,93 %, при минимальных значениях 73,31%, максимальных – 92,11%. В фактических значениях Евд. была статистически значимо меньше у лиц в основной группе по отношению к показателям в группе сравнения – 2,95 л и 3,72 л ($p < 0,001$), уменьшение произошло за счет РОвд. ($p < 0,001$).

При этом анализ индивидуальных значений выявил следующее:

– у 13 (14,4 %) лиц с НДСТ и НП наблюдался рестриктивный тип нарушения вентиляционной функции легких (ВФЛ). Все нарушения ФВД

соответствовали I степени тяжести, а максимальное снижение ЖЕЛ равнялось 71 %;

– у одного пациента на основании снижения скоростных спирометрических показателей (ОФВ1-74%, индекса Тиффно – 79%, при нормальной ЖЕЛ – 86,7%) было выявлено нарушение ВФЛ I (легкой) степени по обструктивному типу;

При регистрации статических (объемных) показателей ФВД отмечалось увеличение значений следующих показателей (Рисунок 5):

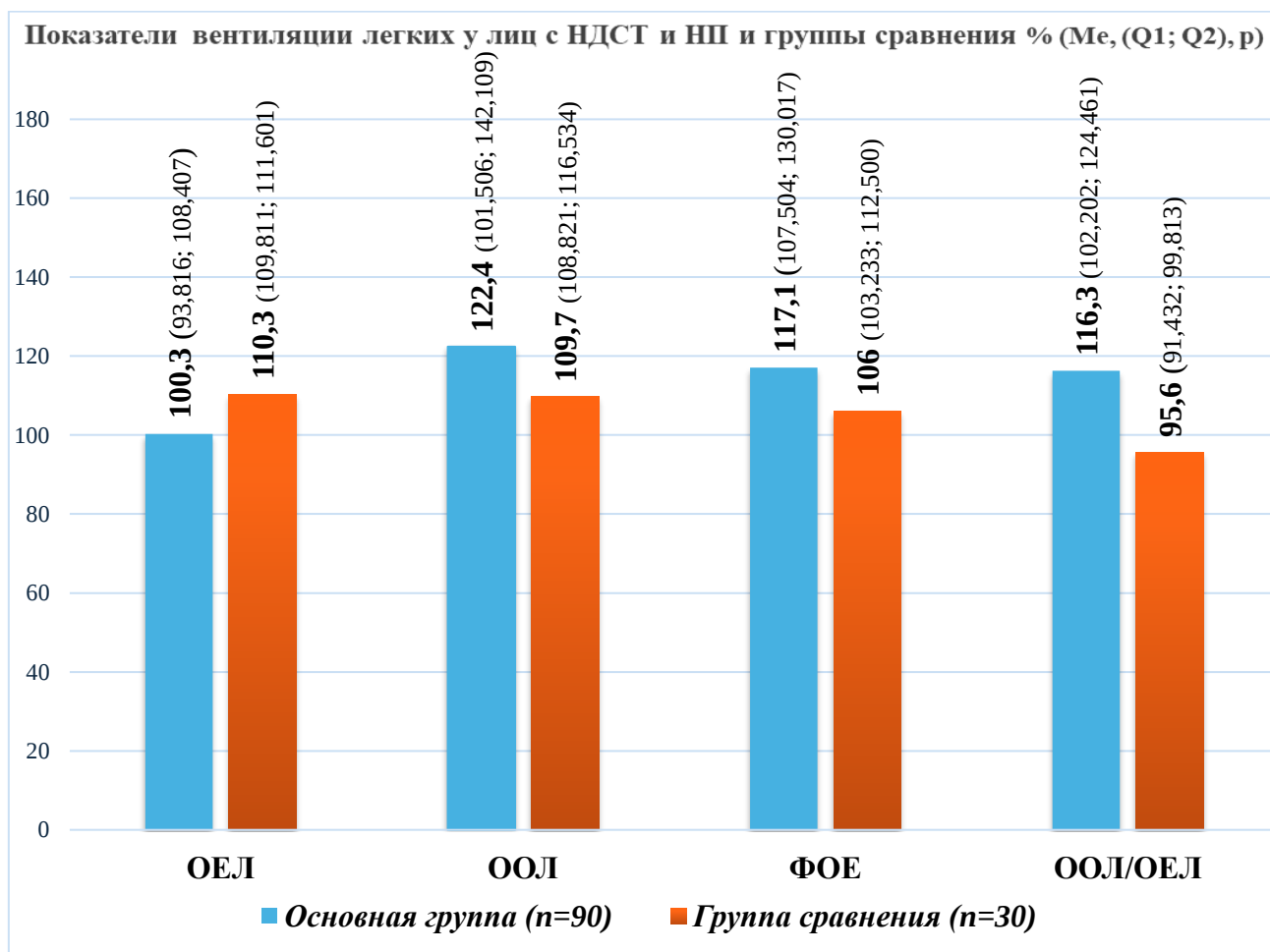


Рисунок 5 – Бодиплетизмографические показатели ФВД

ООЛ – 122,41%, при минимальных значениях – 101,51%, максимальных – 142,11% был статистически значимо выше аналогичного показателя у лиц группы сравнения ($p < 0,002$). ООЛ основной группы и у группы сравнения составил – 1,9 л против 1,5 л ($p < 0,003$).

ФОЕ – 117,11%, при минимальных значениях 102,20%, максимальных – 130,02% был статистически значимо выше, чем у лиц группы сравнения. В фактических цифрах соответственно 3,71 л и 3,32 л ($p < 0,001$).

отношение ООЛ/ОЕЛ – 116,32 % к должным значениям, при минимальных значениях – 107,50%, максимальных – 124,45% было достоверно выше аналогичных значений у лиц группы сравнения ($p < 0,001$). При сравнении фактических значений отношения ООЛ/ОЕЛ у основной группы составило – 27,03%, в группе сравнения - 20,86 %, ($p < 0,001$).

Вместе с тем, у пациентов с НДСТ и НП отмечалось снижение значений показателей ОЕЛ.

ОЕЛ – 100,36%, при минимальных значениях – 93,82%, максимальных – 108,41%, и была статистически значимо ниже, чем у группы сравнения ($p < 0,036$). В фактических значениях – 7,07л и 7,17 л ($p < 0,205$);

В результате проведенного исследования было обнаружено, что у подавляющего большинства молодых лиц с НДСТ и НП – 68 человек (75,6 %) ООЛ были выше прогнозируемых значений. При этом у 41 пациента (45,5%) из 90 исследуемых ООЛ находился у верхней границы референсных значений или превысил 120 %, у 18 (20,0%) ООЛ был более 140 % и еще у 9 человек значения ООЛ превысили порог 200 % (10,0 %). У 52 (57,7%) участников исследования из основной группы, отношение ООЛ/ОЕЛ превышало должные значения более чем на 8 %, а в 23 случаях (25,6 %) – на 25 % и более.

Таким образом, у лиц с НДСТ и НП отмечено статистически значимое увеличение ООЛ, ФОЕ и ООЛ/ОЕЛ, при этом ООЛ максимально достигал 223%, а отношение ООЛ/ОЕЛ – 157,4%.

По результатам спирографии и бодиплетизмографии, 52 человека имели показатели ООЛ/ОЕЛ, ООЛ, ФОЕ и $E_{вд.}$, свидетельствовавшие о наличии у них статической легочной гиперинфляции, при этом только в 20 случаях ЛГИ сочеталась с другими вариантами БЛС. ЛГИ была диагностирована у лиц с ГВС в 10 случаях, у лиц с торакодифрагмальным вариантом БЛС в 8 случаях и у 2-х

пациентов с буллезной формой БЛС. У пациента с легкой бронхообструкцией емкостные (объемные) показатели ФВД не превышали допустимых значений.

Таким образом, при анализе результатов настоящего исследования выяснилось, что у 32 пациентов (61,5%) из 52 с диагностированной ЛГИ, данный синдром развивался самостоятельно, без сочетания с другими вариантами БЛС (ГВС, ТДС, буллезным и бронхитическим вариантами БЛС). Вместе с тем, в группе из 32 пациентов помимо ЛГИ в 7 случаях была выявлена ТБД.

Показатели Raw у лиц с НДСТ и НП определены посредством бодиплетизмографии (Таблица 6 и Рисунок 6).

Таблица 6 – Бронхиальное сопротивление (Raw) у молодых лиц с НДСТ и НП и группы сравнения, Me (Q1-Q3), p)

Показатель	Основная группа (30 человек)	Группа сравнения (30 человек)	<i>p</i>
Rawвд., кПа·л ⁻¹ ·с	0,20 (0,20; 0,40)	0,14 (0,11; 0,17)	<0,001
Rawвыд., кПа·л ⁻¹ ·с	0,30 (0,20; 0,40)	0,21 (0,19; 0,30)	0,319
Raw, кПа·л ⁻¹ ·с	0,20 (0,10; 0,30)	0,14 (0,12; 0,29)	0,374
Raw tot %	78,85 (61,71; 110,51)	68,61 (64,70; 73,82)	0,143

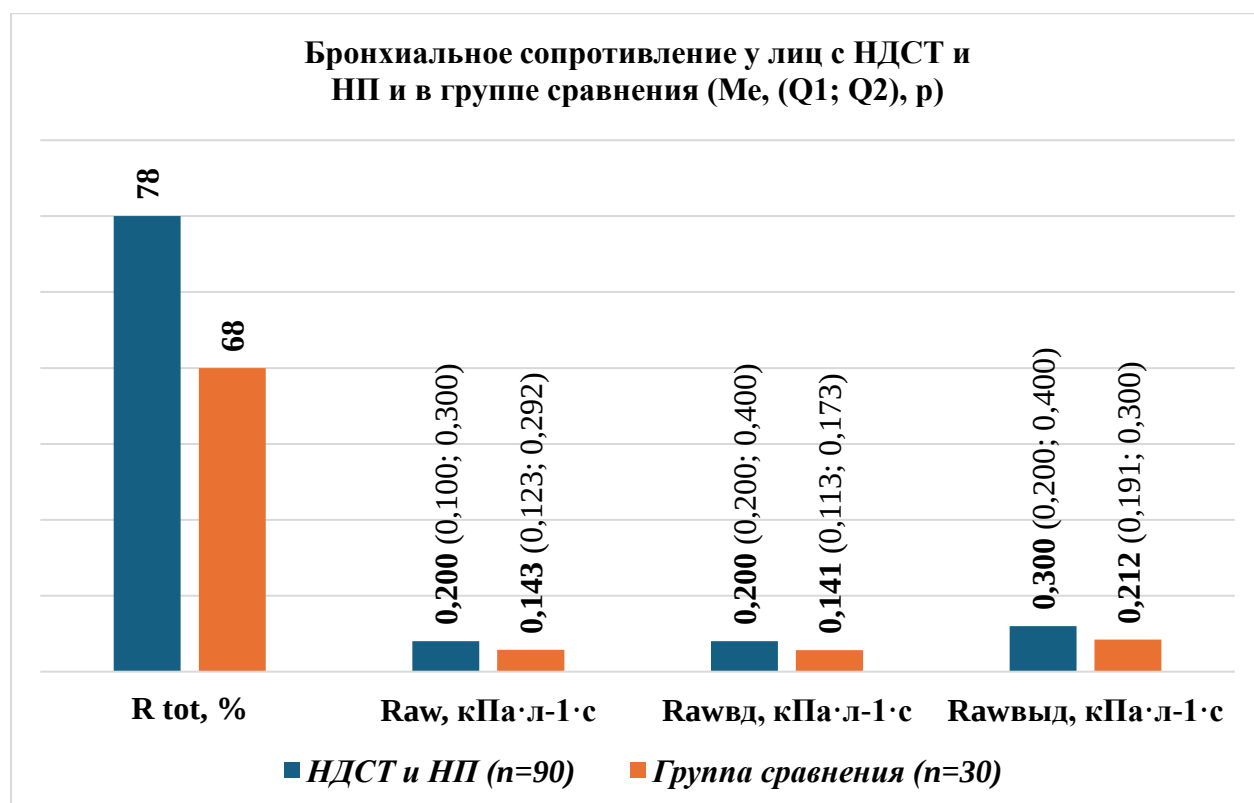


Рисунок 6 – Бодиплетизмографические показатели ФВД

Статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения были зарегистрированы только для $Raw_{вд}$, кПа·л⁻¹·с ($p < 0,001$) (см. Таблицу 7). Необходимо отметить, что у представителей основной группы показатели бронхиального сопротивления (Raw) имели широкий диапазон значений, находящихся в пределах референсных границ.

Для выяснения закономерностей взаимоотношения Raw и показателей ФВД было проведено сравнение групп с нормальными/ повышенными показателями Raw (группа 1), с пониженными от прогнозируемых значений Raw (группа 2) и группой сравнения (группа 3) (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели вентиляции легких у молодых лиц с НДСТ и НП с нормальными или повышенными и сниженными значениями бронхиального сопротивления (Raw) и группы сравнения, Me ($Q1-Q3$), p)

Показатель	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Группа 3	p1-2	p1-3	p2-3
------------	-------------	-------------	----------	------	------	------

	Пациенты с НДСТ и НП с нормальным и и повышенным и значениями Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=19)	Пациенты с НДСТ и НП со сниженным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=11)	Группа сравнения (n=30)			
Raw _{ВД} , кПа·л ⁻¹ ·с	0,24 (0,21; 0,27)	0,05 (0,01; 0,06)	0,15 (0,10; 0,25)	<0,0 01	>0,05	<0,001
Raw _{ВЫД} , кПа·л ⁻¹ ·с	0,31 (0,25; 0,38)	0,08 (0,07; 0,09)	0,28 (0,24; 0,32)	<0,0 01	>0,05	<0,001
ЖЕЛ, %	82,9 (73,3; 92,1)	86,2 (76,6; 88,0)	110,15 (105,7; 113,6)	>0,0 5	<0,00 1	<0,001
ОФВ1/ ЖЕЛ, %	100,4 (93,7;108,5)	110,4 (106,7;113,5)	87,21 (83,55; 89,48)	>0,0 5	<0,00 1	<0,001
ОЕЛ, %	122,4 (101,5; 132,0)	124,7 (111,5; 126,8)	110 (106,7; 113,7)	>0,0 5	<0,00 1	<0,001
ООЛ, %	117,10 (107,5; 128,2)	126,0 (115,2; 132,5)	109,7 (102,8; 116,6)	>0,0 5	<0,00 1	<0,001
ООЛ/ОЕ Л, %	115,6 (102,3; 124,5)	118,7 (113,8; 126,6)	95,6 (91,4; 99,8)	>0,0 5	<0,00 1	<0,001
МОД, л/мин	11,3 (10,9; 13,6)	10,8 (8,9; 11,6)	9,136 (8,29-9,619)	>0,0 5	>0,05	>0,05

При сравнении показателей аппарата внешнего дыхания в группах обнаружено, что бронхиальное сопротивление у пациентов группы 1 было сопоставимо с таковым в группе сравнения. В то же время у пациентов 2 группы имелись статистически значимые различия значений Raw как с 1 группой, так и с группой сравнения ($p < 0,001$). Несмотря на существенную разницу в значениях бронхиального сопротивления в группах пациентов с НДСТ, статистически значимые различия по другим показателям ФВД отсутствовали, тогда как с группой сравнения обнаружены различия по всем показателям.

Для выяснения последовательности включения адаптационных механизмов и особенностей ВФЛ у лиц с НДСТ и НП с рестриктивными

нарушениями респираторной системы выполнено сравнение вентиляционных показателей (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели функционального состояния легких у молодых лиц с НДСТ и НП с учетом рестриктивных нарушений, Ме (Q1-Q3), p)

Показатель	Пациенты с НДСТ и НП, без рестриктивных нарушений (n=77)	Пациенты с НДСТ и НП, с рестриктивными нарушениями ВФЛ (n=13)	p
ЧД за 1 мин	14,02 (13,20; 16,51)	14,80 (13,54; 17,90)	0,982
ЧД%	70,09 (58,10; 76,90)	66,70 (46,70; 85,70)	0,850
ДО %	141,60 (114,80; 168,50)	106,40 (88,30; 140,95)	0,075
МОД, л	9.48 (8.005-11.075)	8.65 (7.395-10.24)	0.292
ЖЕЛ%	96,75 (89,05; 104,60)	79,050 (78,35; 88,80)	0,003
ФЖЕЛ%	99,60 (92,30; 106,75)	80,80 (77,40; 92,00)	0,002
ОФВ1%	107,450 (100,100; 116,350)	93,250 (88,900; 102,700)	0,001
ОФВ1/ЖЕЛ%	110,50 (104,750; 113,700)	113,500 (107,400; 118,950)	0,161
ПОС %	114,900 (101,25; 126,95)	120,700 (116,30; 129,20)	0,361
МОС 25 %	109,10 (90,50; 124,90)	118,10 (111,90; 132,55)	0,267
МОС 50 %	103,16 (87,30; 104,80)	108,60 (100,40; 133,95)	0,322
МОС 75 %	119,05 (101; 14,30)	121,50 (111,10; 138,20)	0,712
ОЕЛ %	101,70 (95.3-109.7)	88,45 (84.2-101.6)	0,018
ООЛ %	122,40 (104,90; 139,75)	118,25 (99,70; 154,20)	0,888
ООЛ /ОЕЛ %	116,30 (102,25; 124,45)	118,800 (111,40; 144,50)	0,402
ФОЕ%	119,93	97,600	0,012

	(108,45; 131,80)	(91,45; 118,10)	
$E_{вд.} \%$	82,95 (73,35; 92,15)	70,05 (63,85; 86,45)	0,145
$PO_{вд.} \%$	126,60 (115,60; 144,40)	104,65 (96,85; 116,40)	0,005
$Raw \text{ кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$	0,21 (0,18; 0,23)	0,21 (0,17; 0,26)	0,948
$Raw \text{ tot } \%$	75,65 (61,10; 110,350)	68,68 (67,73; 70,82)	0,04
$Raw_{вд.} \text{ кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$	0,20 (0,16; 0,24)	0,20 (0,16; 0,24)	0,905
$Raw_{вд.} \text{ кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$	0,22 (0,18; 0,26)	0,21 (0,16; 0,27)	0,695

По сравнению с основной группой у лиц с рестриктивными нарушениями вентиляционной функции внешнего дыхания имелось достоверное снижение ЖЕЛ ($p < 0,003$), ФЖЕЛ ($p < 0,002$), ОФВ1 ($p < 0,022$), ОЕЛ ($p < 0,018$), ФОЕ ($p < 0,012$), при одинаковых показателях ООЛ по сравнению с пациентами группы контроля, снижение $PO_{вд.}$ ($p < 0,005$).

Нами было проведено исследование показателей вентиляции легких в двух группах лиц с НДСТ с разной тяжестью НП, с умеренным и выраженным ДМТ. Применялся индекс Варги. Расчетные показатели выявили достоверное снижение ФЖЕЛ у призывников с выраженной НП ($p < 0,012$). Обращает внимание, что в группе с выраженным дефицитом массы тела отмечалось достоверное снижение $Raw \text{ tot} \%$ по сравнению с показателями группы с умеренной степенью ДМТ ($p < 0,018$). По другим показателям ФВД достоверных различий не выявлено. В то же время у 12 юношей с рестриктивными нарушениями вентиляции легких индекс Варги соответствовал выраженной гипотрофии ($ИВ < 1,5$) и лишь у 1 исследуемого была диагностирована умеренная гипотрофия ($ИВ$ составил 1,6). Следовательно, в 92,3 % случаев лица с рестриктивными нарушениями вентиляции легких имели тяжелую степень НП.

Тридцати пациентам основной группы с НДСТ и НП и молодым лицам группы сравнения была проведена механика дыхания (Таблица 9 и Рисунок 7):

Таблица 9 - Показатели интегральной механики дыхания у молодых лиц с НДСТ и НП и группы сравнения (Me, (Q1-Q3), p)

Показатели	ДСТ группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
МОД л	9,22 (7,95; 11,08)	9,136 (8,29-9,619)	0,252
ОРД л/кПа	0,07 (0,05; 0,1)	0,7 (0,5; 1,2)	0,010
УРД л/кПа	0,009 (0,007; 0,02)	0,2 (0,09; 0,2)	0,001
ЭРД л/кПа	0,04 (0,02; 0,05)	0,2 (0,1; 0,2)	0,010
ЭРД/ОРД %	44,5 (38,3; 62,5)	61,5 (60,2; 62,9)	0,009
ОНРД л/кПа	0,057 (0,042 – 0,073)	0,093 (0,070-0,116)	0,04
НРД _{вд.} л/кПа	0,028 (0,020; 0,035)	0,030 (0,21; 0,39)	0,69
НРД _{выд.} л/кПа	0,029 (0,022; 0,038)	0,068 (0,49; 0,87)	0,01

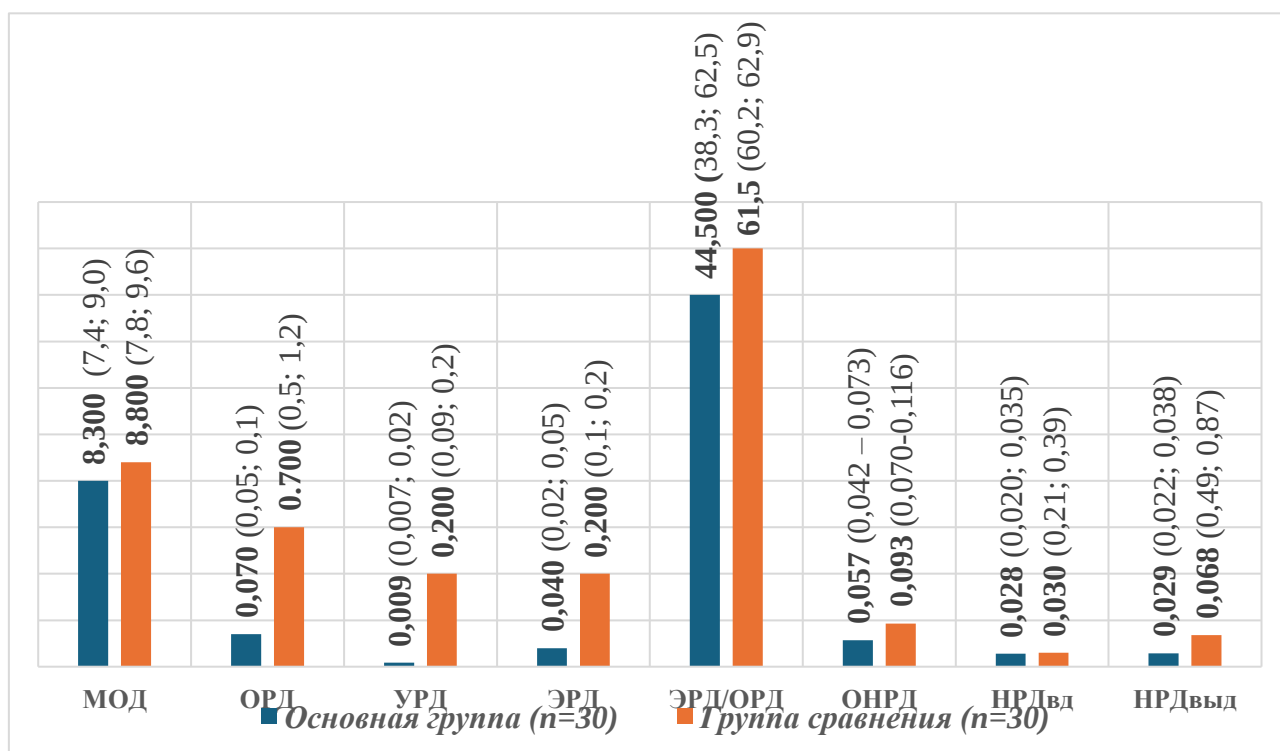


Рисунок 7 – Показатели, характеризующие работу дыхания

У молодых лиц с НДСТ и НП выявлено достоверное снижение показателей общей работы дыхания (ОРД) ($p = 0,010$) за счет снижения удельной ($p = 0,001$), эластической ($p = 0,010$) и неэластической работы дыхания (НРД) ($p = 0,040$). При этом, фракция вдоха НРДвд. сопоставима со значениями группы сравнения, а НРДвыд статистически значимо ниже значений, выявленных в группе сравнения ($p = 0,01$).

Показатели эластического сопротивления легких представлены в таблице 10 и на рисунке 8:

Таблица 10 - Эластическое сопротивление легких у молодых лиц с НДСТ и НП и в группе сравнения (Me, (Q1-Q3), p)

Показатель	Пациенты с НДСТ и НП (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
ЭТЛ, кПа	0,09 (0,04; 0,10)	0,20 (0,10; 0,20)	0,001
C st, кПа. л-1	2,40 (2,10; 3,50)	0,30 (0,30; 0,40)	0,001
C dyn, кПа. л-1	5,20 (4,90; 6,80)	0,26 (0,24; 0,28)	0,001

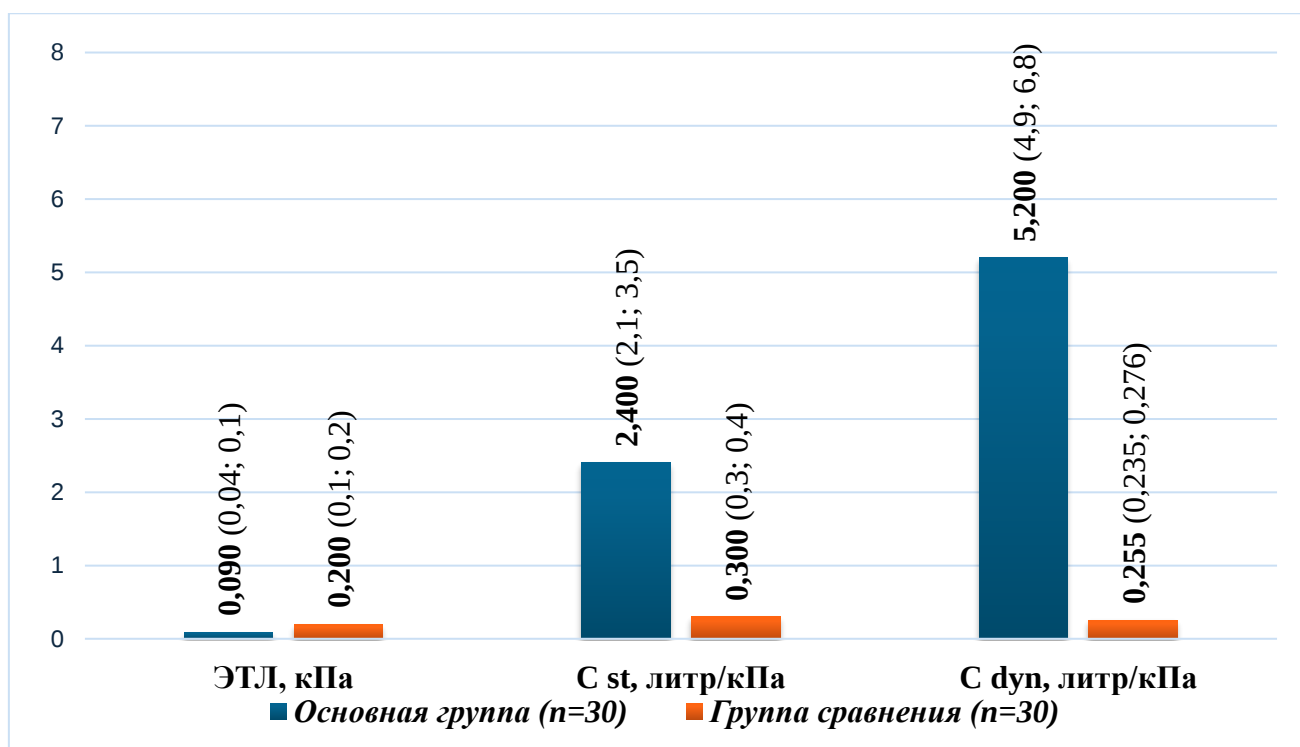


Рисунок 8 – показатели эластического сопротивления легких

ЭТЛ - $p < 0,001$; Cst - $p < 0,001$; Cdyn- $p < 0,001$.

У молодых лиц с НДСТ и НП выявлено статически значимое снижение эластической тяги легких – 0,09 кПа ($p = 0,001$), и статистически значимое увеличении статической (Cst, л/кПа) и динамической растяжимости легких (Cdyn, л/кПа) по сравнению с показателями группы сравнения.

Структура общего неэластического сопротивления представлена в таблице 11 и на рисунке 9:

Таблица 11 – Структура общего неэластичного сопротивления у молодых лиц с НДСТ и НП и группы сравнения, Me (Q1-Q3)

Показатель	Пациенты с НДСТ и НП (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
ОНС _{вд.} кПа·л ⁻¹ ·с	0,172 (0,131; 0,234)	0,062 (0,046; 0,078)	0,03
ОНС _{выд.} кПа·л ⁻¹ ·с	0,254 (0,206; 0,344)	0,116 (0,100; 0,132)	0,01
ТТ _{вд.} кПа	0,000 (0,00; 0,038)	0,012 (0,005; 0,019)	0,28

ТТ _{выд.} кПа	0,053 (0,00; 0,124)	0,014 (0,008; 0,020)	0,39
ТТ/ОНС _{вд.} %	0,00 (0,00; 13,78)	8,60 (4,65; 12,55)	0,23
ТТ/ОНС _{выд.} %	21,36 (0,00; 34,30)	11,73 (5,65; 17,90)	0,54
Raw вд, кПа·л-1·с	0,2 (0,21; 0,3)	0,1 (0,03; 0,2)	0,05
Raw выд, кПа·л-1·с	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,2; 0,3)	0,07

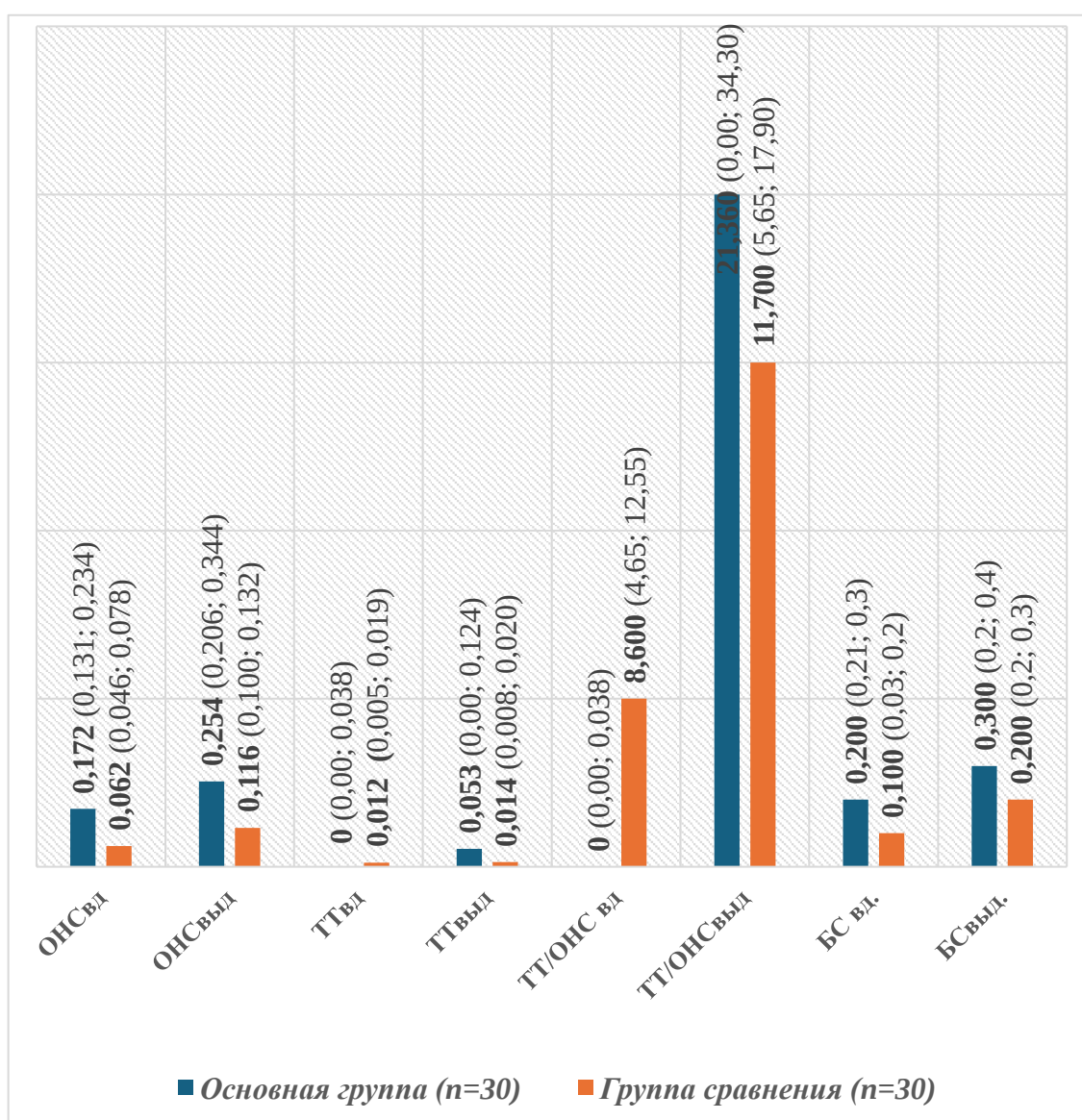


Рисунок 9 – Показатели неэластического сопротивления легких

При изучении результатов исследования механики дыхания у лиц с НДСТ и НП установлено достоверное повышение ОНС (на вдохе и выдохе) по сравнению аналогичными показателями у представителей группы сравнения ($p < 0,01$). При этом Raw находясь в пределах референсных значений так же было достоверно выше, чем в группе сравнения. Тканевое трение (ТТ) и отношение ТТ/ОНС существенных различий с показателями группы контроля не имели.

3.3 Сопоставление показателей спиральной компьютерной томографии легких у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения

По данным МСКТ ОГК наиболее частыми рентгенологическими находками являлись: снижение КА легочной ткани (гипервоздушность) с участками эмфиземы легких и без них, уплотнение апикальной плевры, утолщение и уплотнение стенок бронхов, перибронхиальный и локальный фиброз, плевроапикальные и плевродиафрагмальные спайки. На рисунке 10 представлена лучевая семиотика состояния органов дыхания при НДСТ по данным МСКТ:

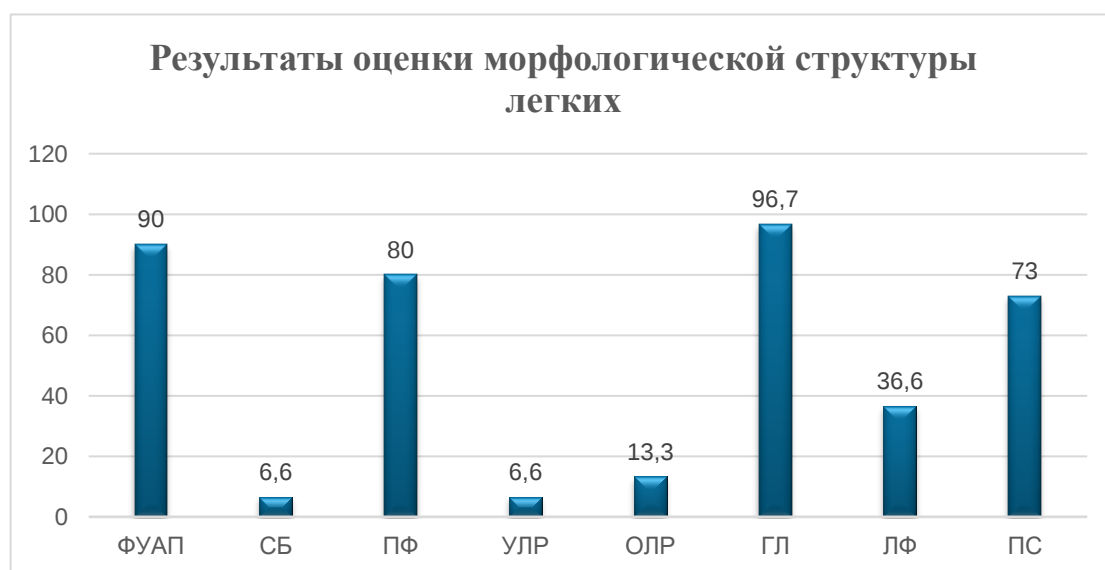


Рисунок 10 – Результаты оценки морфологической структуры легких

Примечание: СБ – субплевральные буллы или блебы; ЛФ – локальный фиброз; ПФ – перибронхиальный фиброз; УЛР – усиление легочного рисунка; ОЛР – обеднение легочного рисунка; ФУАП – фиброзное уплотнение апикальной плевры; ПС – плевроапикальные спайки; ЛГ – легочная гиперинфляция.

Гипервоздушность легочной ткани визуально выявлена у всех 30 исследуемых (100 %) с НДСТ и НП. В нашем исследовании из 30 человек (100%) порог КА – 900 НУ «превысили» 29 пациентов (96,7%). В одном случае КА находился у верхней границы условной нормы (– 898 НУ). У 5 человек КА зарегистрирован в диапазоне от -900 НУ до -910 НУ, что составило 16,6%. У 22 чел. (73,4%) КА был ниже – 910 НУ и ещё в 2-х случаях КА регистрировался на уровне от - 950 НУ и меньше.

По данным флюорограмм/рентгенограмм гипервоздушность определялась у 9 человек (10%) основной группы. В группе сравнения гиперинфляция в результате анализа флюорограмм не зафиксирована.

При выполнении МСКТ у лиц группы сравнения, КА не выходил за пределы границ нормальной плотности легких, а рентгенологические признаки характерные для НДСТ отсутствовали.

Наличие фиброзного уплотнения апикальной плевры обнаружены у 27 чел. (90%). Перибронхиальный фиброз в виде уплотнения стенок бронхов – у 24 чел. (80%). Плевроапикальные (плевропульмональные) спайки – у 22 чел. (73%). Мелкие плотные очаговые образования (метатуберкулезного происхождения) – у 14 чел. (46,6%). Участки локального фиброза определялись в виде высокоплотных структур неправильной тяжистой и линейной формы были обнаружены у 17 чел. (56,6%).

В 4 случаях (13,3%) отмечено обеднение легочного рисунка и ещё в 2-х (6,6%) – усиление легочного рисунка. В группе сравнения данные изменения не выявлены. У 2-х чел. (6,6 %) обнаружены локусы парасептальной эмфиземы в виде блебов (менее 1 см в диаметре) с хорошо очерченными границами и

сниженной плотностью легочной ткани, которые располагались в апикальной части верхушек легких, при этом КА на уровне верхушек легких составил от – 903 до – 906 НУ.

У 14 чел. из 30 (46,7%), которым выполнялась МСКТ легких, объемные показатели вентиляции лёгких (ООЛ/ОЕЛ, ООЛ, ФОВ) свидетельствовали в пользу статической ЛГИ, при этом базовым показателем при определении ЛГИ являлись ООЛ (140% и более) и ОО/ОЕЛ (109% и более). Согласно выявленным данным, резко выраженная ЛГИ зафиксирована у 6 пациентов, у 3 – значительная и у 5 – умеренная. В группе сравнения гипервоздушность не отмечалась.

Проведен сравнительный анализ интегральных денситометрических показателей плотности легких (ИДППЛ) у молодых лиц с НДСТ и НП с нормальными значениями БС, со сниженными значениями БС и у представителей группы сравнения. Анализ ИДППЛ не выявил достоверных различий между группами лиц с НДСТ с разными значениями БС (Таблица 12).

Таблица 12 - Интегральные показатели плотности легких у молодых лиц с НДСТ и НП с нормальным значением БС и со сниженным значением БС и группы сравнения (Me, (Q1-Q3), p)

Показатель плотности легких	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Пациенты с НДСТ и НП с нормальным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=19)	Пациенты с НДСТ и НП со сниженным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=11)	Группа сравнения (n=30)			
Левое легкое	-937 (-894; -964)	927 (-897; -944)	-708 (-698; -719)	>0,05	<0,05	<0,05
Правое легкое	-912 (-892; -924)	909 (-876; -917)	-714 (-699; -722)	>0,05	<0,05	<0,05

В то же время, выявлено, что ИППЛ были статистически значимо снижены ($p < 0,05$) у пациентов обеих групп с НДСТ и НП по сравнению с группой сравнения.

Снижение ИППЛ ($p < 0,05$) в группах с НДСТ и НП по отношению с аналогичными параметрами в группе сравнения не зависело от уровня бронхиального сопротивления, являлось морфологическим подтверждением статической гиперинфляции/первичной эмфиземы легких.

3.4 Сопоставление показателей комбинированной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии с оценкой альвеолярно-капиллярной проницаемости у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания и у группы сравнения

Для оценки альвеолярно-капиллярной проницаемости легких был применен усовершенствованный способ вентиляционно–перфузионной пульмоносцинтиграфии. В таблице 13 представлены интегральные показатели вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q), значения апикального-базального градиента перфузии ($U/L-Q$) и вентиляции ($U/L-V$):

Таблица 13 - Интегральные показатели V/Q , $U/L-Q$, $U/L-V$ у лиц с НДСТ и НП и группы сравнения (Me, (Q1-Q3), p)

Показатель		Пациенты НДСТ с НП (n=31)	Группа сравнения (n=30)	p
V/Q	ПЛ	0,97 (0,91; 1,03)	0,98 (0,95; 1,01)	>0,05
	ЛЛ	0,99 (0,96; 1,05)	0,98 (0,95; 1,01)	>0,05
U/L;Q	ПЛ	0,52 (0,46; 0,54)	0,68 (0,65; 0,71)	<0,046
	ЛЛ	0,51 (0,47; 0,53)	0,68 (0,65; 0,71)	<0,046

U/L; _v	ПЛ	0,68 (0,64; 0,70)	0,66 (0,62; 0,70)	>0,05
	ЛЛ	0,67 (0,65; 0,69)	0,66 (0,62; 0,70)	>0,05

Согласно данным таблицы 13, у молодых лиц с НДСТ и НП показатели вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q) для правого легкого составили – 0,97 (0,91; 1,03), для левого легкого – 0,99 (0,96; 1,05), при этом они не отличались от показателей в группе сравнения. Апикально-базальный градиент вентиляции (U/L_v) также не отличался от показателей группы сравнения. Для правого легкого он составил 0,68 (0,64; 0,70), для левого легкого 0,67 (0,65; 0,69). В то же время, U/L_Q-градиент перфузии был ниже по сравнению с группой сравнения в среднем на 24 % (p = 0,046) и составил 0,52 (0,46; 0,54) для правого легкого и 0,51 (0,47; 0,53) для левого легкого. Вместе с тем, серьезных патологических нарушений функционирования легких у лиц молодого возраста с НДСТ и НП выявлено не было.

Вентиляционная сцинтиграфия легких выполнена в статическом режиме в задне-прямой проекции с регистрацией альвеолярно-капиллярной проницаемости по вымыванию РФП на 10-й минуте, а затем на 30-й минуте в обоих легких, после ингаляции РФП. Интегральные показатели АКП у молодых лиц с НДСТ и НП и группы сравнения представлены в таблице 14:

Таблица 14 - Интегральные показатели АКП у молодых лиц с НДСТ и НП и группы сравнения (Me, (Q1-Q3), p)

Показатель		Пациенты с НДСТ и НП (n=31)	Группа сравнения (n=30)	p
АКП % (10 мин)	ПЛ	19,72 (18,31; 21,13)	9,20 (8,75; 9,65)	<0,001
	ЛЛ	18,62 (16,31; 18,93)	9,20 (8,75; 9,65)	<0,001
АКП % (30 мин)	ПЛ	34,35 (33,69; 36,01)	16,50 (12,95; 20,05)	<0,001

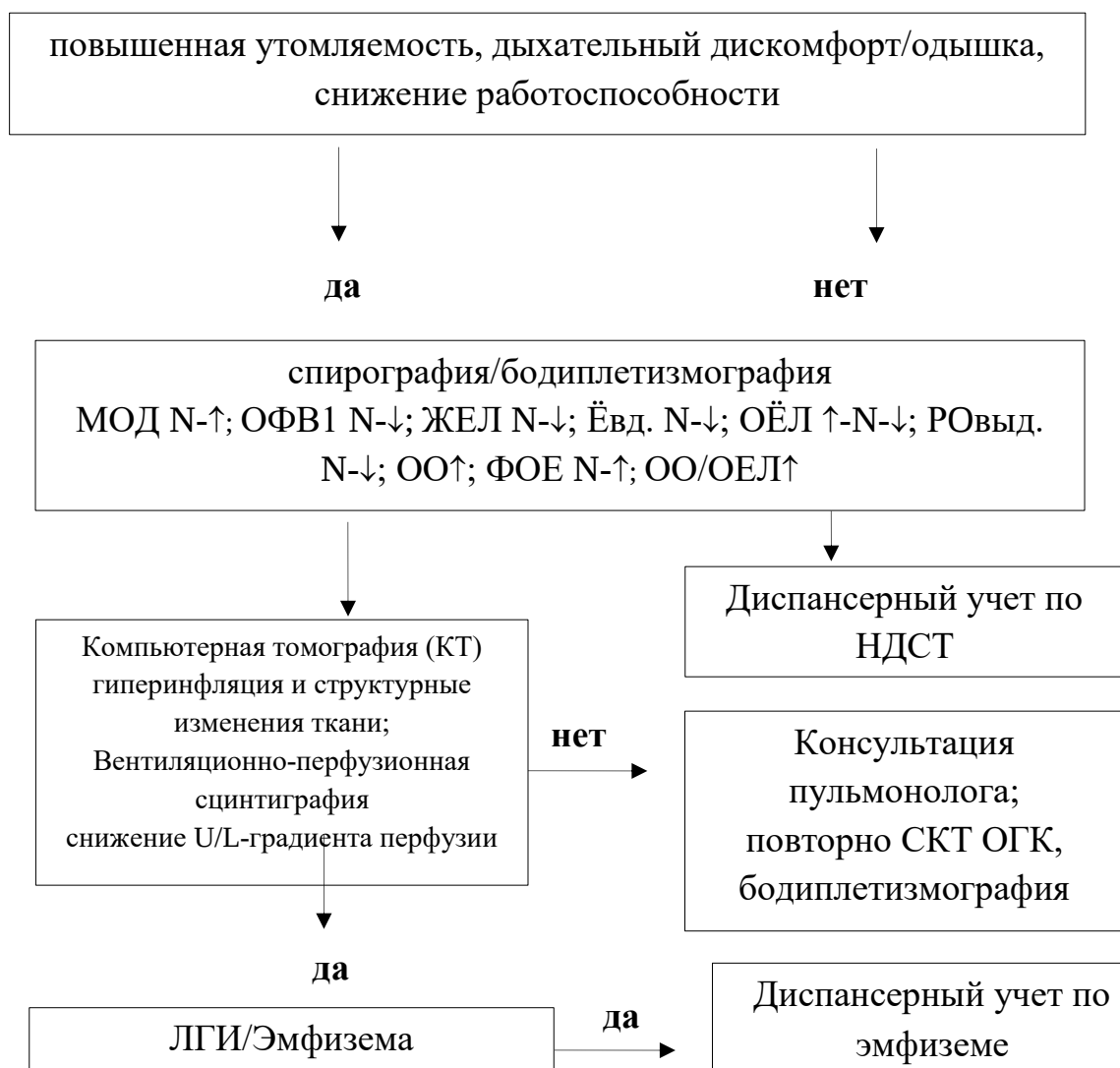
	ЛЛ	34,58 (31,95; 36,21)	16,50 (12,95; 20,05)	<0,001
--	----	-------------------------	-------------------------	--------

В данном исследовании на 10-й минуте у молодых лиц с НДСТ и НП было обнаружено увеличение скорости альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) как в правом 19,72% (18,31; 21,13), так и в левом легком 19,72 % (18,31; 21,13) по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$). На 30-й минуте исследования выявлено статически значимое увеличение скорости АКП как в правом - 34,35% (33,69; 36,01) ($p < 0,001$), так и в левом легком- 34,58% (31,95; 36,21) ($p < 0,001$). Таким образом, у лиц молодого возраста с НДСТ и НП было выявлено значительное ускорение легочного клиренса РФП по сравнению с группой сравнения, что указывает на повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.

3.5 Алгоритм диагностического поиска патологических изменений респираторной системы у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания

На основе результатов исследования был разработан алгоритм диагностики, включающий использование спирографии, бодиплетизмографии, компьютерной томографии и вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии. На рисунке 11 представлен алгоритм, направленный на раннее выявление функциональных и морфологических изменений в легких, что позволяет своевременно назначать корректирующую терапию и предотвращать развитие осложнений (Рисунок 11):

Рисунок 11. Алгоритм диагностического поиска патологических изменений респираторной системы у лиц молодого возраста с НДСТ и НП



На основании результатов выполненных исследований были определены показания, представленные в Таблице 15 для проведения инструментальных методов исследования и своевременного выявления патологии респираторной системы у лиц молодого возраста при НДСТ и НП

Таблица 15 - Показания для проведения инструментальных методов исследования при патологии респираторной системы у лиц молодого возраста при НДСТ и НП

Показатель	Описание	Необходимость
------------	----------	---------------

спирография	измерение функциональных показателей легочной вентиляции. Выявление изменений в объеме форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и ЖЕЛ.	всегда
бодиплетизмография	Определение остаточного объема легких (ОО) и функциональной остаточной емкости (ФОЕ). Диагностика гиперинфляции легких, что может быть обусловлено слабостью дыхательной мускулатуры и снижением эластичности легочной ткани.	всегда
компьютерная томография (КТ)	выявление морфологических изменений в легких, таких как др. структурных изменений плевры и легочной ткани. Корреляция данных КТ с функциональными нарушениями, выявленными при спирографии и бодиплетизмографии. Поиск буллезных изменений легких.	всегда
вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия	оценка состояния альвеолярно-капиллярной проницаемости. Определение вентиляционно-перфузионных изменений, что позволяет выявить ускорение легочного клиренса и повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.	при выявлении функциональных нарушений и подозрениях на повышенную проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны

В настоящем исследовании определены показания для проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких с оценкой альвеолярно-капиллярной проницаемости у лиц молодого возраста при НДСТ и НП в соответствии с выявленными функциональными нарушениями при подозрении на патологические процессы в легких.

3.6. Модель оценки риска прогрессирования эмфиземы легких у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания методом логистической регрессии

Для выявления факторов, влияющих на прогрессирование эмфиземы легких у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и недостаточностью питания (НП), была построена модель оценки риска прогрессирования с использованием логистической регрессии. В модель вошли шесть количественных показателей (плотность легочной ткани (КА), уровень остаточного объема легких, функциональная остаточная емкость, показатель вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии, ИМТ, уровень динамической растяжимости легочной ткани).

В качестве предикторов использовались результаты клинических и лабораторных исследований 50 пациентов. Результаты кодировались следующим образом: наличие прогрессирования эмфиземы легких — 1, отсутствие прогрессирования эмфиземы легких — 0.

Формула вероятности интересующего события описывается следующим образом:

$f(y) = \frac{1}{1 + e^{-y}}$, где e — основание натуральных логарифмов (примерно 2,71), а y — формула множественной линейной регрессии: $y = A_1 \times X_1 + A_2 \times X_2 + A_3 \times X_3 + A_4 \times X_4 + A_5 \times X_5 + A_6 \times X_6 + B$.

Математическая модель была построена в SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Изначально в расчет принимались одиннадцать предикторов, которые затем ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. В результате была получена модель, включающая шесть наиболее значимых предикторов (X_1 – X_6), влияющих на прогрессирование эмфиземы легких:

X_1 – плотность легочной ткани (КА);

X2 – показатель остаточного объема легких;

X3 – функциональная остаточная емкость;

X4 – показатели вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии;

X5 – индекс массы тела (ИМТ);

X6 – эластическая тяга легких.

Проверка значимости предикторов проводилась на основании алгоритма Вальда. Таким образом, итоговый вид математической модели по расчету вероятности прогрессирования эмфиземы легких выглядит следующим образом:

$$f(y) = 11 + e^{-y}, f(y) = 1 + e^{-y}, \text{ где } y = 3.598808472001224 + (0.06291154654831153 \times X1) + (0.8417179438671336 \times X2) + (-0.5032147583463887 \times X3) + (0.2318677968319988 \times X4) + (-0.26096559558557136 \times X5) + (-0.11429810443609685 \times X6). Y = 3.598808472001224 + (0.06291154654831153 \times X1) + (0.8417179438671336 \times X2) + (-0.5032147583463887 \times X3) + (0.2318677968319988 \times X4) + (-0.26096559558557136 \times X5) + (-0.11429810443609685 \times X6).$$

Порог отсечения для модели составляет 0,5. Если результат $(y) \geq 0,5$, $f(y) \geq 0,5$, это указывает на высокую вероятность прогрессирования эмфиземы легких. Если $f(y) < 0,5$, $f(y) < 0,5$, вероятность прогрессирования эмфиземы низкая. Показатели информативности модели при точке отсечения 0,5 составляют: специфичность — 81,8%, чувствительность — 75,0.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Несмотря, на достаточно большой объем информации, представленной в литературе, посвященной изучению НДСТ, ее применение в реальной клинической практике крайне ограничено. Также, несмотря, на возможность амбулаторного или стационарного обследования призывников, получения временной отсрочки от призыва в течение 6 месяцев, этиология ДМТ остается малоизученной, отсутствуют четкие критерии и алгоритм диагностики НП ассоциированной с НДСТ, в том числе в диагностике БЛС [Кильдиярова Р.Р. и соавт., 2013; Калаева Г.Ю., 2018].

Результаты проведенных нами исследований подтвердили гетерогенность клинических проявлений у лиц с НДСТ и НП соответствующих индивидуальной совокупности клинических синдромов. Анализ жалоб выявил превалирование астеновегетативного синдрома у лиц с ДСТ и НП (код по МКБ-10 F48.0) [Международная классификация болезней]: снижение работоспособности, повышенная утомляемость, преходящая общая слабость, чувство общего дискомфорта, головная боль, сердцебиение и др.

Нами выявлено, что дыхательный дискомфорт у лиц с НДСТ и НП отмечался более чем в 50 % случаев. Одышка по шкале MRS диагностирована у 27,8% лиц, при этом одышка на уровне 1 балла выявлена в 18,9% сл., 2 балла в 8,9% сл., у остальных – 0 баллов. У лиц без НДСТ и с нормальной массой тела в сравниваемой группе одышки не было.

Опрос жалоб посредством Наймигенского опросника выявил ГВС у лиц основной группы в 34% случаях. Таким образом, у лиц с НДСТ и НП гипервентиляционный синдром определялся почти в 3 раза чаще, чем у лиц с НДСТ и отсутствием дефицита массы тела - 9,2% [Вершинина М. В., 2016], тем самым была подтверждена вероятность негативного влияния НП на частоту и тяжесть клинических проявлений НДСТ со стороны респираторной системы. Выявление одышки и других элементов дыхательного дискомфорта у пациентов

с НДСТ и НП имеет важное значение для целенаправленного поиска респираторной патологии и последующего назначения инструментальных методов диагностики с использованием диагностического алгоритма.

Вместе с тем доказано, что ГВС у лиц с НДСТ не сопровождается гипокапнией и респираторным алкалозом. Сдвиги рН крови возникают крайне редко и лишь на высоте тяжелого течения ГВС [Вершинина М. В., 2016]. В этой связи так же логично считать верным предположение о том, что у лиц с НДСТ гипервентиляция может носить компенсаторный характер для предотвращения сдвигов газового состава крови [Кадурина Т. И. и соавт., 2009; Дараган Н.В. и соавт., 2011].

Трахеобронхиальная дискинезия у лиц молодого возраста с НДСТ и НП выявлена в 23,3% случаях. По данным литературы у лиц с НДСТ и нормальной массой тела ТБД определялась лишь в 12,5% случаях [Вершинина М. В., 2016], из чего следует, что ТБД выявлялась в 2 раза чаще у лиц с НДСТ имевших ДМТ. Роль негативного влияния НП на частоту диагностированной ТБД не подлежит сомнению, при этом ТБД протекала большей частью атипично, бессимптомно, встречалась как изолированно, так и в сочетании с другими клиническими фенотипами БЛС.

Анализ скоростных спирометрических показателей не выявил отклонений за пределы диапазона нормальных значений в обеих группах. В то же время у лиц с НДСТ и НП при парном сравнении были достоверно увеличены скоростные спирометрические показатели - МОС 25%, МОС 50% и МОС 75%, в том числе индекс Тиффно. В должных значениях выявлено достоверное увеличение максимальной объёмной скорости только у значений МОС75% (уровень дистальных бронхов) ($p < 0,0001$). Данные результаты подтверждали отсутствие бронхообструкции, а также вероятное подключение компенсаторных механизмов, улучшающих газообмен на уровне терминальных отделов бронхолегочного аппарата респираторной системы на фоне ЛГИ.

Показатели ОФВ1 в фактических значениях у лиц с НДСТ и НП был ниже чем у лиц группы сравнения, но статистически значимые различия определялись только при сравнении должных значений ($p < 0,001$). Снижение ОФВ1 наблюдалось при одновременном снижении ЖЕЛ, ФЖЕЛ и объяснялось едиными причинами обусловленными измененной анатомией грудной клетки. Молодые лица с НДСТ и НП, имели статистически значимое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной (ФЖЕЛ). Достоверное уменьшение ЖЕЛ (ФЖЕЛ) как в фактическом выражении, так и в процентном отношении у лиц с НДСТ и НП по сравнению с группой сравнения объясняется астенической трансформацией грудной клетки с уменьшением внутригрудных пространств. Известно, что юноши с НДСТ и НП имеющие астеническое телосложение и соответствующую геометрию грудной клетки с уменьшением внутригрудных размеров имели достоверное снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ДО и Ёвдоха [Вершинина М.В., 2016; Нечаева Г.И. и соавт., 2017].

Полученные результаты исследования вентиляционной функции легких у пациентов с НДСТ и НП позволили констатировать достоверное увеличение статических (объемных) показателей ФВД по сравнению с значениями группы сравнения, так в 76% случаев, в разной степени были повышены значения отношения ООЛ/ОЁЛ, ФОЁ и ООЛ. Повышение показателя отношения ООЛ/ОЁЛ отмечено в 57,7% случаев, при этом, у части пациентов повышение ООЛ/ОЁЛ было довольно значимым, максимально превышая прогнозируемый порог более чем на 45%, тем самым превышая границы референсных значений и свидетельствуя в пользу статической гиперинфляции легких. Снижение показателя Евд. в покое так же указывало на статическую гиперинфляцию, в то время как при нагрузке увеличение Евд. свидетельствовало бы о динамической гиперинфляции [Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Чучалин А.Г. и соавт., 2013].

Необходимо отметить, что выявление случаев ЛГИ на основании базового показателя - ООЛ/ОЁЛ, равное 57,7%, определенно указывает на весьма широкое

распространение ЛГИ в группе лиц с НДСТ и НП, что так же отмечается в работах ведущих специалистов по изучению БЛС [Вершинина М.В., 2016].

Обращает внимание, что в 45,5 % случаев ООЛ был выше должных значений находясь у верхней границы нормы либо превышая 120%, при этом, в 20,0 % случаев у лиц с увеличенным ООЛ, превышение составляло более 140%. Еще у 9 человек значения ООЛ превысили порог 200 % (10,0 %), указывая на значительное отклонение выявленных значений от прогнозируемой нормы. По данным литературы известно, что у лиц с НДСТ и нормальной массой тела показатели ООЛ, ФОЁ и ООЛ/ ОЕЛ располагались у большей части пациентов на уровне верхних границ нормы либо превышали норму, достигая 20-30% от оптимальных значений [Вершинина М.В. и соавт., 2015; Вершинина М.В., 2016]. Однако по результатам выполненных нами исследований у лиц молодого возраста с НДСТ и дефицитом массы тела, указанные показатели были намного выше аналогичных показателей чем у лиц с НДСТ и нормальным трофологическим статусом (ИМТ, кг / м², Ме (LQ–HQ) равный 20,0 (18–22) [Вершинина М.В., 2016].

В связи с тем, что в отдельных случаях ООЛ достигал 200% и более (223%), а отношение ООЛ/ОЁЛ – 157,4%, была констатирована значительная статическая ЛГИ и предположена эмфизема лёгких у части пациентов основной группы. При наличии дополнительных данных МСКТ (снижение порога КА ниже -950HU) и показателей механики дыхания (снижение эластической тяги и повышение растяжимости легких) диагноз ЭЛ был подтвержден данными трех разных по сути и технике выполнения диагностических методов. При этом, существуют литературные факты, подтверждающие ЭЛ у лиц с НДСТ по результатам гистоморфологического исследования. Так панацинарная эмфизема легких у лиц с НДСТ в резектатах легких полученных при оперативных вмешательствах по поводу ПСП, встречается в 2 раза чаще, чем центриацинарная [Вершинина М.В. и соавт., 2012].

У 35,5% лиц молодого возраста с НДСТ и НП от числа всех пациентов основной группы, синдром ЛГИ, верифицированный с помощью бодиплетизмографии, явился единственным патологическим респираторным синдромом, обнаруженным при исследовании вентиляции легких. При этом, помимо синдрома ЛГИ у части лиц из основной группы, не были зарегистрированы другие клинические варианты БЛС - ГВС, ТДС и БС.

Выявленная в одном случае легкая бронхообструкция вероятно была связана с сокрытием пациентом факта курения или перенесенного в ближайшем прошлом острого респираторного заболевания.

Среди пациентов основной группы были выявлены лица с рестриктивными нарушениями ФВД, всего 14,4%. Проведен анализ показателей ФВД у молодых лиц с наличием рестриктивных нарушений вентиляции легких и без них. Сравнительный анализ полученных значений вентиляции легких показал, что у пациентов, имеющих рестриктивные нарушения адаптационные механизмы работают на уровне не только Ёвд., но и РОвд., за счет неравномерного снижения данных показателей, при стремлении к сохранению ООЛ и МОД. Таким образом, был подтвержден механизм адаптационно-компенсаторных сдвигов РОвд. и РОвд. у лиц с НДСТ и НП при формировании рестриктивных нарушений ФВД [Кадурина Т.И., 2016].

Сочетание нарушений вентиляции легких рестриктивного характера с ЛГИ при отсутствии бронхиальной обструкции одна из особенностей диспластических изменений респираторной системы у лиц с НДСТ и НП. Еще одной отличительной особенностью ЛГИ и эмфиземы легких у лиц с НДСТ и НП, является повышение показателей ООЛ, ФОЁ и ООЛ/ОЁЛ в структуре ОЁЛ при нормальной или сниженной ОЁЛ. Снижение ОЁЛ в основной группе исследуемых обусловлено диспластической трансформацией грудной клетки. К особенностям ЛГИ также можно отнести неравномерное повышение статических показателей ООЛ, ФОЁ, ООЛ/ОЕЛ., которое не всегда происходило с естественной закономерностью, характеризующей компенсаторную

последовательность АД при сохранении жизненно важных параметров дыхательного цикла – сначала уменьшение Евд., затем рост ООЛ, затем соотношения ООЛ/ОЁЛ и ФОЁ.

Легочная гиперинфляция у лиц с НДСТ и НП, развивается вследствие снижения эластических свойств легких (снижение эластической тяги и повышение растяжимости легких) при отсутствии бронхообструкции на фоне слабости дыхательной мускулатуры. Выявляемая ЛГИ у лиц с НДСТ, при отсутствии бронхиальной обструкции, также отмечена ранее в работах отечественных ученых [Вершинина М.В. и соавт., 2015; Вершинина М.В., 2016].

В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий общего бронхиального сопротивления между основной группой и группой сравнения, вместе с тем было отмечено статистически значимое повышение $R_{aw_{вд}}$, $\text{кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$ ($p < 0,001$), что объяснимо влиянием ЛГИ на инспираторный тонус бронхов и компенсаторной реакцией респираторной системы за счет механизма внутренней активности легких ограничивающего воздушный поток на вдохе и препятствуя тем самым формированию ЭЛ [Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2015; Каменева М.Ю., 2017].

Необходимо отметить, что у представителей основной группы показатели бронхиального сопротивления (R_{aw}) имели широкий диапазон значений, находящихся в пределах референсных границ. В результате анализа показателей функции внешнего дыхания была выявлена тенденция к повышению статических (объемных) значений: ООЛ, ФОЕ, ООЛ/ОЕЛ у лиц со значениями бронхиального сопротивления находящихся у нижних границ нормы.

Уменьшение бронхиального сопротивления (R_{aw}) у части пациентов с НДСТ и НП происходит из-за снижения экспираторного сопротивления проводящих путей трахеобронхиального дерева, обусловленного ЛГИ, отсутствием воспалительных изменений слизистых, а также механизмом внутренней активности легких противостоящим спадению мелких бронхов на выдохе. Механическая активность легких представлена двумя уровнями:

экспираторным сокращением легких, повышающим альвеолярное давление и активным экспираторным расширением бронхов, поддерживающим их просвет при повышении внутригрудного давления [Аверьянов А.В., 2009; Чучалин А.Г. и соавт. 2013; Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2015]. Имевшая место тенденция к снижению бронхиального сопротивления в экспираторную фазу уверенно исключает бронхообструкцию воспалительного и иного характера (гемодинамическая, дискриническая, аллергическая, инфекционная, пороки развития бронхолегочного аппарата, табакокурение и т.д.) в формировании ЛГИ у лиц с НДСТ и НП [Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2015; Каменева М.Ю., 2017].

Проведенный анализ показателей ФВД у лиц молодого возраста с НДСТ в двух группах с умеренным и выраженным снижением массы тела показал, что статистически значимых различий между большинством полученных значений нет, за исключением достоверного снижения ФЖЕЛ и Raw tot% в группе с выраженным снижением массы тела. Снижение ФЖЕЛ у лиц с выраженной НП по сравнению со значениями ФЖЕЛ у пациентов с умеренной НП можно объяснить с позиции более выраженного снижения эластичности легких и соответственно большим участием клапанного механизма легочной обструкции, а также более выраженной гипотрофией/гипотонией и слабостью мышц дыхательной мускулатуры принимающих участие в форсированном выдохе. Статистически значимое снижение Raw tot% в группе с выраженным ДМТ указывает на неблагоприятное влияние синдрома НП на тонус бронхов при дыхании.

У пациентов с рестриктивными нарушениями ФВД в 92,8% случаев была диагностирована выраженная гипотрофия, что также свидетельствует о частом сочетании тяжелой НП с выраженной астенической трансформацией грудной клетки, приведшей к рестриктивным нарушениям вентиляции легких.

Полученные нами показатели интегральной механики дыхания, характеризующие общую работу дыхания (ОРД) выявили, что у молодых лиц с НДСТ и НП были достоверно снижены показатели общей работы дыхания

($p = 0,010$) за счет снижения удельной работы дыхания (УРД) ($p = 0,001$), эластической (ЭРД) ($p = 0,010$) и неэластической фракций работы дыхания (НРД) ($p = 0,040$). При этом, фракция $НРД_{вд}$ сопоставима со значениями группы сравнения, а $НРД_{выд}$ достоверно ниже значений, выявленных в группе сравнения ($p = 0,01$). Снижение ОРД и ее фракций свидетельствуют о функционировании компенсаторного механизма, обращенного на сохранение оптимальных энергетических условий для работы мышц дыхательного аппарата в связи с их слабостью [Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2006; Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2008; Тетенева А.В. и соавт., 2019]. При этом, фракция вдоха $НРД_{вд}$ оказалась сопоставимой со значениями группы сравнения, а $НРД_{выд}$ была достоверно ниже значений, полученных в группе сравнения. Снижение $НРД_{выд}$ происходило одновременно со снижением $R_{aw_{выд}}$, что свидетельствует о едином механизме влияния ЛГИ на оба показателя и их взаимозависимости. Снижение $НРД_{выд}$ и $R_{aw_{выд}}$ вероятно происходит вследствие внутренней механической активности легких, а именно экспираторного сокращения легких, снижающим энергозатраты дыхательных мышц на преодоление ОНС и уменьшающим экспираторное сопротивление бронхов. Доказано адаптационное влияние ЛГИ на снижение тонуса бронхов в экспираторную фазу дыхания. ЛГИ снижает сопротивление воздушных путей, улучшает распределение вентиляции [Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2008; Тетенев А.Ф. и соавт., 2015].

Помимо изменений ОРД, выявлено достоверное снижение эластической тяги легких – 0,09кПа, а также увеличение динамической растяжимости легких (C_{dyn} , литр/кПа) и повышение статической (C_{st} , литр/кПа). Существенные различия показателей составляющих эластического сопротивления (ЭСЛ) по сравнению с группой сравнения, говорят о значимых структурных изменениях эластического каркаса легких у лиц с НДСТ и НП с общим снижением эластичности легочной ткани. Подобные изменения показателей эластического сопротивления отражают способность легких у лиц с НДСТ создавать для дыхательной мускулатуры условия с минимальными инспираторными

энергетическими расходами, тем самым позволяя длительно работать в оптимальных условиях с сохранением нормального газового состава крови.

Известно, что в основе диспластической трансформации архитектоники легочной ткани при НДСТ лежат нарушения целостности межальвеолярных перегородок, дистрофии эластических и мышечных волокон мелких бронхов, ведущие к снижению эластичности диспластически измененной легочной ткани и повышению растяжимости легких [Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2008; Кадурина Т.И. и соавт., 2009; Вершинина М.В. и соавт., 2012; Вершинина М.В. и соавт., 2015; Нечаева Г.И. и соавт., 2017].

При анализе полученных результатов исследования механики дыхания у лиц с НДСТ и НП установлено достоверное повышение ОНС (на вдохе и выдохе) по сравнению аналогичными показателями в группе сравнения. При этом, $R_{awвд.}$, находясь в пределах референсных значений так же было достоверно выше, чем в группе сравнения, а критический уровень значимости (p) равный 0,07 для $R_{awвыд.}$ имел значение близкое к 0,05, что говорило о наличии тенденции. Тканевое трение (ТТ) и отношение ТТ/ОНС существенных различий с показателями группы сравнения не имели. Есть предположение, что у лиц с НДСТ и НП определяющее значение в формировании ОНС приобретает инерция тканей и газов, асинфазное сопротивление, так как известно, что в живой механической респираторной системе при патологии включаются внутренние механизмы легочной активности, остающиеся пока сложными для объяснения [Тетенев Ф.Ф. и соавт., 2008].

Необходимо отметить важное значение исследования механики дыхания у лиц с НДСТ и НП на ранних этапах диагностики эмфиземы легких. Выяснено, что именно показатели эластических свойств легких опережают в диагностике ЭЛ такие методы как МСКТ, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких. В этой связи необходимо сочетание данных методов диагностики для верификации ЭЛ, особенно на начальных стадиях

заболевания, так как существуют определенные трудности для прижизненной верификации ЭЛ [Gelb A. F. et al., 2018].

При стандартной рентгенографии/флюорографии ОГК повышенная прозрачность легочных полей (ЛГИ, гипервоздушность) в основной группе лиц молодого возраста отмечена рентгенологами только в 10% случаев. Данные полученные с помощью МСКТ свидетельствующие практически о 100% гиперинфляции у лиц с НДСТ и НП делает компьютерное исследование приоритетным при выборе рентгенологического диагностического метода на ранних этапах патологии респираторной системы и в первую очередь, для верификации ЛГИ и ЭЛ.

У лиц группы сравнения патологических изменений при выполнении флюорографии и МСКТ не выявлено.

Под термином гипервоздушность, специалисты по лучевой диагностике понимают увеличение объема легких. Повышенная воздушность является синонимом ЛГИ, являясь патогномоничным рентгенологическим признаком при НДСТ, встречаясь в 65-75% случаев [Кадурина Т.И. и соавт., 2009].

При проведении МСКТ исследования мы посчитали верным использовать критерии рентгенологической диагностики ЛГИ при плотности легочной ткани в диапазоне КА от – 900 до – 950 HU, а ЭЛ от -950 и ниже [Гершевич В. М., 2010; Савушкина О. И., 2013; Kahnert K. et al., 2019; Аверьянов А.В., 2006].

В нашем исследовании у лиц с НДСТ и НП гипервоздушность выявлена в 96,7% случаев, при этом у 73,4% порог ослабления рентгеновского излучения (КА) имел доказанные практикой высокие корреляции с эмфиземой легких будучи менее – 910 HU (N.Muller et. al., 1988) [Аверьянов А.В. и соавт., 2006; Аверьянов А.В. и соавт., 2009; Чучалин А.Г. и соавт, 2013].

Среди обследуемых в 2-х случаях (6,7%) КА был менее -950 HU, то есть пневматизация легочной ткани соответствовала диффузной эмфиземе легких по самым строгим рентгенологическим критериям [Аверьянов А.В. и соавт., 2006; Аверьянов А.В. и соавт., 2009]. Следует обратить внимание на тот факт, что у

лиц молодого возраста с НДСТ и НП гипервоздушность определялась визуально и была выявлена у всех представителей группы. При этом КА (ПТЛ) в 29 случаях был ниже -900 НУ и лишь в одном случае находился у верхней границы условной денситометрической нормы ПТЛ (от -500 до -900 НУ). [Аверьянов 2006, Соколова Е.А., 2012, Kahnert, К 2019, Гершевич В.М. 2010].

У 46,7% пациентов, на основании статических показателей вентиляции лёгких (ООЛ/ОЕЛ, ООЛ) на фоне рентгенологической гипервоздушности определились значения, подтверждающие ЛГИ, что свидетельствует о запаздывании бодиплетизмографического исследования в диагностике ЛГИ и эмфиземы легких по сравнению с МСКТ (96,7%). Согласно выявленным данным, резко выраженная ЛГИ по данным бодиплетизмографии зафиксирована у 6 пациентов, у 3 – значительная и у 5 – умеренная [Савушкина, О. И., и соавт., 2013].

По данным МСКТ ОГК при НДСТ и НП были выявлены:

- фиброз перибронхиальной ткани в виде утолщения и уплотнения стенок бронхов без их деформации у 80 % лиц молодого возраста, тогда как у лиц с НДСТ и нормальной массой тела (ИМТ, кг / м², Ме (LQ–HQ) равный 20,0 (18–22) по данным литературы только в 42% случаях. [Вершинина М.В., 2016].

- участки локального, очагового фиброза у лиц с НДСТ и НП были выявлены в 56,6%, у лиц с НДСТ и нормальной массой тела только в 19 % случаев [Вершинина М.В. и соавт., 2013; Вершинина М.В., 2016].

- плевроапикальные/плевродиафрагмальные спайки в 73% случаев, соответственно у лиц с НДСТ и нормальным трофологическим статусом в 71% случаев [Вершинина М.В. и соавт., 2013; Вершинина М.В., 2016].

- наличие фибринозного уплотнения апикальной плевры обнаружены у 90% юношей с НДСТ и НП, у лиц с НДСТ без ДМТ в 50% случаев [Вершинина М.В. и соавт., 2013; Вершинина М.В., 2016].

Таким образом, при изучении макроструктуры легких у лиц с НДСТ и НП отмечается значительное увеличение количества рентгенологических признаков

характерных для «диспластического легкого» по сравнению с пациентами с НДСТ имеющих нормальный вес (ИМТ, кг / м², Me (LQ–HQ) равный 20,0 (18–22) [Вершинина М.В., 2016].

«Рентгенологическая конструкция» в виде сочетания уплотнения апикальной плевры с соединительнотканными тяжами на верхушках и в наддиафрагмальных отделах нижних долей легких, фиброзными изменениями бронхов и интерстиция легких, у лиц с НДСТ и дефицитом массы тела может служить своеобразным механизмом «стромальной поддержки» легочного каркаса на фоне его врожденной слабости.

Мелкие плотные очаговые образования (метатуберкулезного происхождения) обнаружены почти у половины пациентов основной группы (46,6%). Наличие плевропульмональных спаек вероятно также связано с перенесенной в прошлом специфической туберкулезной инфекцией.

У части лиц молодого возраста с выявленными бодиплетизмографическими данными подтверждающими ЛГИ при проведении МСКТ обнаружен эффект обеднения легочного рисунка (13,3% случаев), что свидетельствовало в пользу эмфизематозной трансформации легочной ткани. В 6,7% случаев были выявлены участки парасептальной эмфиземы в виде блебов, что несколько отличается от результатов других авторов. Так по данным М.В. Вершининой (2013) в группе с НДСТ и нормальной массой тела буллы/блебы обнаружены в 20 % случаев, что ставит под сомнение влияние НП на частоту выявления БЭ, либо о недостаточном размере нашей выборки, способной привести к упущению имеющегося в действительности результата исследования [Вершинина М.В. и соавт., 2013; Вершинина М.В., 2016].

Участки легких с выявленными блебами располагались субплеврально в верхних долях легких при КА от - 903 до -906 HU, то есть ПТЛ не достигла порога, при котором рекомендовано диагностировать эмфизему легких [Аверьянов А.В. и соавт., 2006; Филатова А.С., 2008; Соколова Е. А., 2012; Kahnert K et al., 2019]. Таким образом, можно согласиться с утверждением ряда

авторов, что ЭЛ может быть диагностирована при значениях ПЛТ с КА выше – 910 НУ [Гершевич В.М. и соавт., 2010].

Выяснено, что минимально низкие цифры КА у исследуемых основной группы определялись в базальных отделах легких, что противоречит физиологическому типу денситометрической плотности легких и наоборот, соответствует первичной эмфиземе легких [Аверьянов А.В. и соавт., 2006; Аверьянов А.В. и соавт., 2009]. У лиц с НДСТ и НП физиологический тип распределения денситометрических показателей ПЛТ с максимальными значениями ПЛТ в нижних отделах легких был зарегистрирован лишь в 10% случаях. Ещё в 10% случаев зарегистрирован вариант, при котором максимально низкий КА наблюдался в средних отделах легких – пограничный тип, у остальных 80% пациентов в нижних отделах легких фиксировали минимальную ПЛТ, что свидетельствовало о патологическом типе распределения КА. У молодых лиц с НДСТ и нормальным трофологическим статусом физиологический тип плотности лёгочной ткани определился в 44% случаев, пограничный тип зарегистрирован в 49 % случаев и всего у 7 % определился вариант с минимальной ПЛТ в нижних отделах [Вершинина М. В., 2016].

На основании проведенной МСКТ ОГК у пациентов с НДСТ и НП, в отличие от пациентов группы сравнения были снижены как интегральные, так и региональные показатели плотности легких, как при нормальных, так и при сниженных показателях бронхиального сопротивления. В этой связи, совместный анализ результатов МСКТ легких и бодиплетизмографии позволил нам полагать о возможном варианте развития ЛГИ/ЭЛ на фоне сниженных показателей БС, при отсутствии рентгенологических признаков воспаления бронхов. Возникновение ЛГИ/ЭЛ без бронхиальной обструкции и воспаления слизистых бронхиального тракта доказывает её первичность. В этой связи, МСКТ следует проводить совместно с бодиплетизмографией для юридической констатации ЛГИ и диффузной ЭЛ, а также для определения ее степени тяжести.

Анализ полученных данных при проведении МСКТ легких показывает, что ЛГИ, выявленная с помощью непосредственной визуализации и МСКТ (денситометрии), а также другие рентгенологические признаки характерные для соединительнотканной дисплазии респираторной системы встречаются чаще у лиц молодого возраста с НДСТ и НП, чем у лиц с НДСТ, но без дефицита массы тела. Выявленные морфофункциональные изменения респираторной системы у лиц с НДСТ и НП обусловлены, формированием внутрилегочного адаптационного механизма, осуществляющего стромальную поддержку ослабленного диспластического бронхоальвеолярного каркаса [Вершинина М.В. и соавт., 2013, Вершинина М.В., 2016, Тетенева А. В. и соавт., 2023]

Полученные результаты комбинированной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии с оценкой АКП у лиц молодого возраста с НДСТ и НП выявили изменения показателей, позволяющие диагностировать нарушения функционирования респираторной системы на доклиническом этапе развития [Рубин М.П., 2008].

В результате проведения радиоизотопных методов исследования, изучены диагностически значимые показатели, к которым можно отнести вентиляционно-перфузионное соотношение, апикально-базальный градиент вентиляции (U/L_v) апикально-базальный градиент перфузии (U/L_Q) и альвеолярно-капиллярную проницаемость. Обнаруженное снижение U/L -градиента перфузии на 24% у лиц с НДСТ и НП можно объяснить участием вазоконстрикторного механизма в развитии альвеолярной гипоксии. Показатели вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q) не отличались от показателей лиц группы сравнения. Вместе с тем, выявлено статистически значимое увеличение скорости АКП в обоих легких в отличие от таковых значений группы сравнения, которое вероятно является, компенсаторной реакцией альвеолярно-капиллярной системы, направленной на сохранения нормального газообмена [Мишустина Е.Л., 2009, Уэст Дж.Б., 2008].

Причиной повышения АКП может быть, как увеличение площади поверхности газообмена с истончением альвеолярной стенки характерное для ЛГИ и ЭЛ у пациентов с НДСТ, так и артериальная гипертензия в малом круге кровообращения возникающая при прогрессировании ЛГИ и усиливающая гидравлический момент в капиллярах легких с ускорением тока крови и альвеолярно-капиллярной транслокации вдыхаемых газов [Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Гриппи А., 2022]. Учащенное дыхание, развивающееся у лиц с НДСТ и НП также может формировать компенсаторный механизм, усиливающий АКП [Веснина Ж.В., 2022, Рубин М.П., 2002].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с негативным влиянием НП у лиц призывного возраста с НДСТ на уровень большинства показателей диагностических методов обследования в пульмонологии: спирографии, бодиплетизмографии, механики дыхания, МСКТ, комбинированной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии с оценкой АКП, целесообразно внедрение в практику медицинского освидетельствования и обследования диагностических алгоритмов обследования с включением вышеперечисленных методов диагностики.

Известно, что индекс Варги определяющий степень гипотрофии является одним из диспластических признаков НДСТ [Мартынов А. И., 2018]. В нашем исследовании у всех участников основной группы были исключены заболевания способные привести к гипотрофии, но несмотря на хорошее питание и аппетит, вес тела оставался стабильно низким на протяжении периода взросления. Внесение НП в перечень основных клинических синдромов НДСТ, а синдрома ЛГИ в перечень клинических вариантов БЛС с последующим определением категорий годности к военной службе, позволит преодолеть несогласованность и противоречия при диагностике, обследовании и вынесении экспертных решений у лиц призывного возраста с НП и НДСТ.

Результаты данной работы целесообразно рассмотреть для включения в перечень заболеваний при освидетельствовании у граждан синдрома НП, синдрома НДСТ и патологии респираторной системы в условиях работы призывных комиссий.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее характерными клиническими проявлениями бронхолегочного синдрома у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания являются неспецифические симптомы: дыхательный дискомфорт, гипервентиляционный синдром, повышенная утомляемость и низкая переносимость физической нагрузки, требующие применения дополнительных методов инструментальной диагностики, для выявления ранних функциональных и органических нарушений патологии респираторной системы диспластической природы

2. Показатели вентиляционной функции легких у молодых лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания имеют значительные отличия от значений пациентов аналогичного возраста группы сравнения: снижение жизненной емкости легких, емкости вдоха и общей емкости легких, при повышении остаточного объема легких, отношения остаточного объема легких к общей емкости легких и функциональной емкости легких. В подавляющем большинстве случаев выявлены признаки гиперинфляции легких, а в 10% случаев остаточный объем легких (ООЛ) был увеличен в два раза, что свидетельствует о значительной легочной гиперинфляции. Сочетание значительной легочной гиперинфляции с повышением растяжимости легких и снижением эластической тяги указывает на эмфизематозную трансформацию паренхимы легких

3. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия в статическом режиме позволяет своевременно выявить нарушения бронхоальвеолярной системы и лёгочной микроциркуляции у пациентов с недостаточностью питания и дисплазией соединительной ткани. У молодых лиц с НДСТ и НП выявлено снижение U/L-градиента перфузии по отношению к показателям группы сравнения в среднем на 24 %, а также значительное ускорение легочного клиренса РФП, что свидетельствует о повышении проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны

4. Выявленные выраженные морфофункциональные изменения легочной ткани при НДСТ и НП: легочная гиперинфляция, перибронхиальный и очаговый фиброз, плевропульмональные спайки, наличие булл, утолщение апикальной плевры с соединительнотканными тяжами, являются рентгенологическими маркерами «диспластического легкого»

5. Проведенные исследования позволяют выделить ключевые особенности респираторной патологии у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания, что важно для оптимизации диагностики и последующей курации данной группы пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение методов оценки функции внешнего дыхания (бодиплетизмографии), мультиспиральной компьютерной томографии, комбинированной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии с оценкой альвеолярно-капиллярной проницаемости у пациентов с НДСТ и НП, позволят выявить доклинические функциональные и органические нарушения легких

2. При наличии у пациентов молодого возраста признаков НДСТ и НП, целесообразно рассмотреть возможность включения в план дополнительного обследования консультацию врача пульмонолога, МСКТ ОГК, спирографию, бодиплетизмографию

3. В Национальные клинические рекомендации по дисплазии соединительной ткани предложить внести в перечень вариантов бронхолегочного синдрома гиперинфляционный вариант, наряду с ранее известными торакодифрагмальным, гипервентиляционным, бронхитическим и буллезным, а также синдром недостаточности питания в перечень синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А

ААТ – альфа1-анитрипсин
АВД – аппарат внешнего дыхания
АКП – альвеолярно-капиллярная проницаемость

Б

БЛД – бронхолегочная дисплазия
БЛС – бронхолегочный синдром
БЭ – буллезная эмфизема
БЭН – белково-энергетическая недостаточность

В

ВВК – военно-врачебная комиссия
ВВЭ – военно-врачебная экспертиза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВФЛ – вентиляционная функция легких

Г

ГВС – гипервентиляционный синдром

Д

ДГМ – доброкачественная гипермобильность суставов
ДМТ – дефицит массы тела
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ДО – дыхательный объем

Е

ЕВД – емкость вдоха

Ж

ЖЕЛ – жизненная ёмкость легких

И

ИВ – индекс Варги
ИЛ-1 – интерлейкин-1
ИМТ – индекс массы тела
ИДППЛ – интегральный денситометрический показатель плотности легких

К

КА – коэффициент абсорбции

Л

ЛГИ – легочная гиперинфляция

ЛЛ – левое легкое

М

ММП – матриксные металлопротеиназы (матриксины)

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МОС25,50,75 – мгновенная объемная скорость на уровне 25%, 50%, 75%

Н

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

НЗСТ – наследственные заболевания соединительной ткани

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

НП – недостаточность питания

НРД – неэластическая работа дыхания

О

ОМП – окружность мышц плеча

ОМIM – база данных (Online Mendelian genetics In Man)

ОНС – общее неэластическое сопротивление

ОНСвд – общее неэластическое сопротивление легких на вдохе

ОНСвыд – общее неэластическое сопротивление легких на выдохе

ОНРД – общая неэластическая работа дыхания

ОНРДвд – общая неэластическая работа дыхания на вдохе

ОНРДвыд – общая неэластическая работа дыхания на выдохе

ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких

ООЛ/ОЕЛ – отношение остаточного объема к общей емкости легких

ОРД – общая работа дыхания

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

П

ПЛТ – плотность легочной ткани

ПЛ – правое легкое

ПЛТ – плотность легочной ткани

ПМК – пролапс митрального клапана

ПОС – пиковая объемная скорость

ПСП – первичный спонтанный пневмоторакс

Р

РС – респираторная система

Т

ТПД – транспульмональное давление

ТТ – тканевое трение (тканевое неэластическое сопротивление легких)
ТТвд – тканевое трение легких на вдохе
ТТвыд – тканевое трение легких на выдохе
ТТ/ОНС% – процентное отношение тканевого трения к общему неэластическому сопротивлению легких

У

УРД – удельная работа дыхания

Ф

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких
ФВД – функция внешнего дыхания
ФНО – α -фактор некроза опухоли
ФОЕ – функциональная остаточная емкость
ФЖЕЛ – форсированная ёмкость легких

Ч

ЧД – частота дыхания

Э

ЭКГ – электрокардиограмма
ЭЛ – эмфизема легких
ЭРД – эластическая работа дыхания
ЭРД/ОРД% – процентное отношение эластической фракции работы дыхания к общей работе дыхания
ЭТЛ – эластическая тяга легких
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

Прочие обозначения

C_{dyn} – динамическая растяжимость легких
C_{st} – статическая растяжимость легких
Raw – аэродинамическое сопротивление (бронхиальное), измеренное методом общей плетизмопрессографии тела
TGF β 1 – трансформирующий фактор роста β 1
V/Q – вентиляционно-перфузионное отношение
U/LV – апикально-базальный градиент вентиляции
U/LQ – апикально-базальный градиент перфузии
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А. В. Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ / А. В. Аверьянов, Г. Э. Поливанов // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 97–101.
2. Аверьянов, А. В. Эмфизема легких: монография / А. В. Аверьянов. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2009. – 136 с. – ISBN 978-5-902123-33-0.
3. Амосов, В. И. Способ функциональной перфузионной сцинтиграфии для диагностики заболеваний легких / В. И. Амосов, В. П. Золотницкая // Ученые записки СПбГМУ им. академика И. П. Павлова. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 55–58.
4. Василенко, Г. П. Диспластикозависимые изменения органов дыхания / Г. П. Василенко // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 3. – С. 6.
5. Вегетативная дисфункция и нарушение реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана / С. В. Реева, Э. Г. Малев, Е. В. Тимофеев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 7 (123). – С. 84–88.
6. Вентиляционная функция и механические свойства легких у лиц призывного возраста с дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания / А. В. Тетенева, Н. А. Сердюков, Т. Н. Бодрова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29358> (дата обращения: 11.12.2019).
7. Вентиляционная функция легких у пациентов с дисплазией соединительной ткани и дефицитом массы тела / А. В. Тетенева, Т. Н. Бодрова, Н. А. Сердюков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29030> (дата обращения: 19.07.2019).
8. Вербальные дескрипторы одышки легочного и сердечного генеза / Т. И. Мартыненко, О. С. Параева, Г. Э. Черногорюк [и др.] // Современные

- проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29318> (дата обращения: 25.11.2019).
9. Вершинина, М. В. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.25 / 14.01.04 / М. В. Вершинина. – Санкт-Петербург, 2016. – 279 с.
 10. Вершинина, М. В. Морфофункциональная характеристика бронхолегочной системы при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5, прил. – С. 56–61.
 11. Вершинина, М. В. Патология органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / М. В. Вершинина // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т. 79, № 1. – С. 15–21.
 12. Власов, П. В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости / П. В. Власов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар, 2008. – 376 с. – ISBN 978-5-88429-104-1.
 13. Возможности компьютерной томографии легких в диагностике исходов бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными / Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, Г. А. Сахипова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 11. – С. 28–32.
 14. Гормонально-метаболические нарушения при дисплазиях соединительной ткани / И. Д. Беспалова, З. С. Чомаева, А. В. Тетенева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 3, № 3. – С. 136–144.
 15. Гладких, Л. Н. Клиническое и диагностическое значение молекул адгезии при дисплазии соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.4 / Л. Н. Гладких. – Ставрополь, 2015. – 137 с.
 16. Горбунова, В. Н. Наследственные коллагенопатии / В. Н. Горбунова, Т. И. Кадурина // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, № 8(50). – С. 3–10.

17. Гриппи, А. Патопфизиология легких: [пер. с англ.] / А. Гриппи. – 2-е изд., исправ. – М.: БИНОМ, 2022. – 304 с. – ISBN 978-5-9518-0269-9.
18. Гришин, О. В. Психогенная одышка и гипервентиляционный синдром. Механизмы формирования. Клиника. Диагностика. Лечение / О. В. Гришин. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – 223 с. – ISBN 978-5-93240-206-1.
19. Громова, О. А. Возможные молекулярные механизмы влияния дефицита магния и оротовой кислоты на дисплазию соединительной ткани / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Эстетическая медицина. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 75–83.
20. Дараган, Н. В. Гипервентиляционный синдром в практике врача-пульмонолога: патогенез, клиника, диагностика / Н. В. Дараган, С. Ю. Чикина // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 87–96.
21. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс / М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева, Л. М. Гринберг [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 9. – С. 14–18.
22. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: Руководство для врачей / Е. В. Акатова, О. А. Богинская, М. В. Вершинина [и др.]. – Москва : КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с. – ISBN 978-5-9908980-0-4.
23. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, Д. С. Киселева, И. Ю. Калинина // Лечащий врач. – 2014. – № 9. – С. 76–81.
24. Диспластический марш – термин, означающий хронологическую последовательность формирования симптомов дисплазии соединительной ткани / Е. П. Тимофеева, Т. В. Карцева, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения

- и перспективы. Сборник научных трудов с международным участием. Выпуск 2 / под ред. Сергея Федоровича Гнусаева, Тамары Ивановны Кадуриной, Аллы Николаевны Семячкиной – Тверь : РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 81–87.
25. Друк, И. В. Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк, Г. И. Нечаева, Т. Л. Резиновская // Терапия. – 2020. – № 6. – С. 52–58.
26. Егорычева, Е. В. Дефицит массы тела и его взаимосвязь с показателями здоровья, физического развития и физической подготовленности у юношей-студентов / Е. В. Егорычева, С. В. Донченко // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 5 (часть 4). – С. 496–497.
27. Засека, М.В. Оценка физического развития учащихся профессионально-технического учебного заведения с использованием индексов телосложения / М.В. Засека // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 47–51.
28. Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики / Э.В. Земцовский. //Медицина: теория и практика. - 2017. – Т2, №2. – С. 4 - 8.
29. Зиц, В. Р. Клинико-рентгенологическая диагностика болезней органов дыхания: общая врачебная практика / В. Р. Зиц, С. В. Зиц. – Москва : Логосфера, 2009. – 146 с. – ISBN 978-5-98657-018-1.
30. Значение медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у больных с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева, А. А. Хоменя [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 105–113.
31. Ивчик, Т. В. О генетике эмфиземы легких / Т. В. Ивчик // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 97–108.
32. Исследование функции аппарата внешнего дыхания. Основы клинической физиологии дыхания : учебное пособие / Ф. Ф. Тетенов, Т. Н. Бодрова, К.

- Ф. Тетенев [и др.]. – 2-е изд., доп. и испр. – Томск : Печатная мануфактура, 2008. – 164 с. – ISBN 978-5-94476-144-6.
33. Кадурина, Т. И. Дисплазии соединительной ткани: путь к диагнозу / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 5–11.
34. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : Элби-СПб, 2009. – 702 с. – ISBN 978-5-93979-215-8.
35. Кадурина, Т. И. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 28–31.
36. Калаева, Г. Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Г. Ю. Калаева. – Томск, 2018. – 24 с.
37. Каменева, М. Ю. Исследование эластических свойств легких в клинической практике / М. Ю. Каменева // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 58–63.
38. Кильдиярова, Р. Р. К вопросу о распространенности диспластических заболеваний соединительной ткани у детей / Р. Р. Кильдиярова, Т. А. Крючкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Сборник научных трудов с международным участием. Вып. 3 / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной. – Москва-Тверь – Санкт-Петербург, 2013. – С. 29–37.
39. Клеменов, А. В. Наследственные нарушения соединительной ткани: нерешенные вопросы и дискуссионные проблемы / А. В. Клеменов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 358–363.

40. Клеменов, А. В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современный подход к классификации и диагностике (обзор) / А. В. Клеменов, А. С. Суслов // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 127–137.
41. Клеткин, М. Е. Метод выбора хирургического лечения спонтанного пневмоторакса при буллезной эмфиземе легких (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / М. Е. Клеткин. – Курск, 2018. – 145 с.
42. Клинико-функциональные составляющие бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева, Л. М. Гринберг [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 2. – С. 55–61.
43. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164–172.
44. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, В. П. Конев [и др.] // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 76–85.
45. Клинические особенности течения острых воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / А. С. Иванникова, А. В. Почивалов, Е. А. Балакирева [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 175–178.
46. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева, Е. В. Акатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1.2. – С. 137–209.

47. Клинические рекомендации «Эмфизема легких» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021) // Гарант: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/402875957> (дата обращения: 21.10.2024).
48. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина, Д. А. Скрипкин, Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 46–51.
49. Краснова, Е. Е. Диагностика и принципы лечения острых бронхитов на фоне дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста / Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов // Лечащий врач. – 2018. – № 10. – С. 32–34.
50. Кулябин, Ю. В. Особенности иммуно-метаболических процессов у лиц с пониженной массой тела и на фоне коррекции : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Юрий Владимирович Кулябин. – Омск, 2009. – 105 с.
51. Кучмаева, Т. Б. Особенности клинического течения экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – С. 34–39.
52. Ларченко, В. В. Тканевое неэластическое сопротивление легких у больных хронической обструктивной болезнью и внебольничной пневмонией : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / В. В. Ларченко. – Томск, 2009. – 116 с.
53. Лицевой индекс // Физическая антропология. Иллюстрированный толковый словарь. – 2013.
54. Луфт, В. М. Протоколы нутриционной поддержки больных (пострадавших) в интенсивной медицине / В. М. Луфт, А. В. Лапицкий ; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания. – Санкт-Петербург : Стикс, 2017. – 99 с. – ISBN 978-5-9500324-5-5.

55. Лялюкова, Е. А. Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е. А. Лялюкова // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 47–49.
56. Лялюкова, Е. А. Трофологическая недостаточность при дисплазии соединительной ткани: клиническое значение, механизмы развития / Е. А. Лялюкова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5, прил. – С. 81–85.
57. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) : [сайт]. – URL: <http://mkb-10.com> (дата обращения: 09.10.2019).
58. Михеев, А. В. Роль матричных металлопротеиназ в развитии заболеваний легких / А. В. Михеев, М. А. Баскевич // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 1. – С. 106–115.
59. Мишустина, Е. Л. Вентиляционно-перфузионная пульмоносцинтиграфия в дифференциальной диагностике инфильтративной патологии легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Е. Л. Мишустина. – Томск, 2009. – 26 с.
60. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6, прил. 5. – С. 2–24.
61. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 1, прил. 1. – С. 5–32.
62. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как комплексное полигенно-мультифакториальное заболевание / Е. А. Ильина, К. В. Полонская // Вектор молодежной медицинской науки. – 2024. – № 2. – С. 120–127.

63. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики / О. И. Костюкевич, С. В. Свиридов, А. К. Рылова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12. – С. 216–225.
64. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: иммунологические основы и ожидаемые риски / Ю. С. Цикунова, Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 8. – С. 28–31.
65. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии / Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, М. А. Ливзан [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 67.
66. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль провоспалительных цитокинов и адипокинов, генетические основы / Г. И. Нечаева, Е. В. Надей, Е. А. Лялюкова, Ю. С. Цикунова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 5, № 16. – С. 39–45.
67. Нестеренко, В. В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / В. В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1. – С. 17–23.
68. Нечаева, Г. И. Белково-энергетическая недостаточность в клинической практике / Г. И. Нечаева, И. В. Друк, Е. А. Лялюкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 23–26.
69. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани. Сердечно-сосудистые изменения. Современные подходы к диагностике и лечению / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 399 с. – ISBN 978-5-8948-1996-9.
70. Нечаева, Г. И. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г. И. Нечаева, М. В. Вершинина, С. Е. Говорова // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 5–10.

71. Нечайкина, С. А. Неврологические синдромы при дисплазии соединительной ткани у детей и подходы к лечению / С. А. Нечайкина, С. А. Мальмберг // Клиническая неврология. – 2011. – № 3. – С. 8–12.
72. Новая классификация эмфиземы легких / В. М. Гершевич, М. С. Коржук, В. М. Ситникова [и др.] // Омский научный вестник. – 2010. – № 1. – С. 25–29.
73. Овсянников, Д. Ю. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников, С. Д. Ахвледиане // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 1. – С. 55–73.
74. Оценка функции внешнего дыхания у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л. А. Костюченко, Т. Д. Мальченко, Ш. М. Рахмонова [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № 1. – С. 77–83.
75. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход / Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, А. Ю. Цуканов [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 54–57.
76. Персонифицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк, Г. И. Нечаева, О. В. Осеева [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 75–84.
77. Плотникова, О. В. Научно-методическое обоснование совершенствования экспертизы профессиональной пригодности подростков с дисплазией соединительной ткани: дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.01 / Ольга Владимировна Плотникова. – Омск, 2019. – 316 с.
78. Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 «Положение о военно-врачебной экспертизе» // Гарант : [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/70411156> (дата обращения: 27.01.2024).

79. Потехина, Ю. П. Роль соединительной ткани в организме / Ю. П. Потехина // Российский остеопатический журнал. – 2015. – № 3–4. – С. 92–104.
80. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 782 с. – ISBN 978-5-9704-2445-2.
81. Пульмонология. Стандарты медицинской помощи, критерии оценки качества, фармакологический справочник / сост. А. И. Муртазин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 347 с. – ISBN 978-5-9704-4839-7.
82. Радионуклидные методы в оценке легочной перфузии и вентиляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Ж. В. Веснина, Ж. Ж. Анашбаев, А. В. Тетенева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 22–27.
83. Роль аутоапоптоза в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани / А. В. Калашникова, О. М. Муджигова, М. Нода [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – № 4. – С. 5–16.
84. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / А. В. Чурилина, О. Н. Москалюк, Л. Ф. Чалая [и др.] // Современная педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 44–48.
85. Рубин, М. П. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретации результатов / М. П. Рубин, О. Д. Кулешова, Р. Е. Чечурин // Радиология – практика. – 2002. – № 4. – С. 16–21.
86. Рубин, М. П. Радионуклидные методы диагностики функциональных нарушений легких в амбулаторных условиях / М. П. Рубин // Терапевтический архив. – 2008. – № 1. – С. 10–16.

87. Савушкина, О. И. Клиническое применение метода бодиплетизмографии / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 38–41.
88. Симпатический гипертонус и постпрандиальная абдоминальная гемодинамика у пациентов молодого возраста с трофологической недостаточностью / Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан, Г. И. Нечаева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 1. – С. 11–13.
89. Сичинава, И. В. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани / И. В. Сичинава, А. Я. Шишов, Н. А. Белоусова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 6–10.
90. Смирнов, С. В. Медико-социальная характеристика сельских призывников и пути совершенствования системы подготовки к военной службе (на примере Оренбургской обл.) : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / Сергей Викторович Смирнов. – Оренбург, 2015. – 145 с.
91. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, М. И. Кесова, А. Е. Донников // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 46–50.
92. Соколова, Е. А. Современные аспекты лучевой диагностики эмфиземы легких (обзор литературы) / Е. А. Соколова, Г. Г. Кармазановский // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 87–94.
93. Соседко, Ю. И. К вопросу о влиянии дефицита массы тела на возникновение заболеваний у живых лиц / Ю. И. Соседко, И. А. Устюхина // Проблемы экспертизы в медицине. – 2006. – № 2. – С. 40–44.
94. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования / М. В. Вершинина, Л. М. Гринберг, Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 34–39.

95. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов / М. В. Вершинина, Л. М. Гринберг, Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 43–48.
96. Структурные и функциональные нарушения бронхолегочной системы у пациентов с дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания / А. В. Тетенева, И. Д. Беспалова, Н. А. Сердюков [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 6. – С. 33–40.
97. Тетенев, Ф. Ф. Вопросы исследования биомеханики дыхания / Ф. Ф. Тетенев, Т. Н. Бодрова, К. Ф. Тетенев // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 109–115.
98. Тимофеев, Е. В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы / Е. В. Тимофеев, Э. В. Земцовский // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 34–45.
99. Ткачук М.Г., Спортивная морфология. / М.Г. Ткачук, Е.А. Олейник, А.А. Дюсенова // – учебник: НГУ им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург. – СПб, - 2019. – 290 с.
100. Турковский, Ю. В. Анализ состояния здоровья и заболеваемости военнослужащих, проходящих службу по призыву, на примере отдельной части / Ю. В. Турковский, Е. Г. Зарубина // Военно-медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 56–57.
101. Тябут, Т. Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т. Д. Тябут, О. М. Каратыш // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
102. Уэст, Дж. Б. Патофизиология органов дыхания : [пер. с англ.] / Дж. Б. Уэст. – Москва : БИНОМ, 2008. – 212 с. – ISBN 978-5-9518-0272-9.
103. Фадеева, Т. С. Дисплазия соединительной ткани: новые горизонты проблемы / Т. С. Фадеева. – Чебоксары : Среда, 2018. – 75 с. – ISBN 978-5-6042304-4-2.

104. Факторы, определяющие состояние бронхиальной проходимости / ФФ. Тетенев, Т.С. Агеева, К.Ф. Тетенев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. №4. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20977> (дата обращения: 27.02.2025).
105. Филатова, А. С. Эмфизема и воздушные кисты легких / А. С. Филатова, Л. М. Гринберг // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 80–86.
106. Филатова, Е. Г. Нейрогенные расстройства дыхания: гипервентиляционный синдром / Е. Г. Филатова // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 70–72.
107. Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – Москва: Атмосфера, 2009. – 184 с. – ISBN 978-5-902123-68-2.
108. Цикунова, Ю. С. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: взгляд с позиций персонифицированной медицины / Ю. С. Цикунова, Е. А. Лялюкова // Лечащий врач. – 2017. – № 2. – С. 20–21.
109. Шаманова Е.Н. Антология синдрома дисплазии соединительной ткани / Е.Н. Шаманова, Г.А. Краснояров // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и формация. – 2017. - №1. – С. 20 – 25.
110. Шаймуратов, Р. И. Зачем Боди ВОПу? Роль исследования функции дыхания в практике врача общей практики / Р. И. Шаймуратов, О. Ю. Михопарова, Э. Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 40–47.
111. Шмелева, И. О. Поражение органов дыхания при синдроме Дауна: серия случаев / И. О. Шмелева, С. В. Старевская, С. И. Мельник // Практика педиатра. – 2023. – № 4. – С. 16–19.

112. Этиологическое разнообразие в развитии дисплазии соединительной ткани / С.Л. Первых, д.м.н. Е.И. Карпов // РМЖ. – 2023. – № 6. – С. 13-15.
113. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type / M. Pepin, U. Schwarze, A. Superti-Furga, P.H. Byers // Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, No 10. – P. 673–680.
114. Committee EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography / M. Bajc, J. B. Neilly, M. Miniati [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2009. – Vol. 36, No 8. – P. 1356–1370.
115. Crossley, D. Emphysema CT densitometry: a systematic review of its clinical benefit/ Diana Crossley, Mary Renton, Muhammad Khan [et al.] // Chronic lung obstruction. - 2018, №13. – P. 547-563. doi: 10.2147/COPD.S143066. eCollection 2018.
116. De Paepe A. Revised diagnostic criteria for the marfan syndrome. American journal of medical Genetics / De Paepe A., Devereux r. B., Deitz h. c. [et al.] / - 1996, № 62. - P. 417–426.
117. Duggal, P. Does malnutrition have a genetic component? / P. Duggal, Petri W.A. // Jr Annual review of genomics and human genetics. – 2018. – Vol. 19, No 1. - P. 247–262. doi: 10.1146/annurev-genom-083117-021340.
118. [Early Emphysema in Patients with Anorexia Nervosa] / H.O. Coxson, I.H.T. Chan, J.R. Mayo [et al.] // Am. J. Respir. and Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 748–752.
119. Ferguson, G. T. Why does the lung hyperinflate? / G. T. Ferguson // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3, No 2. – P. 176–179.
120. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase -9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China / M. Zhou, S. G. Huang, H. Y. Wan [et al.] // Chin. Med. J. (Engl).
121. Gelb A. F., Further studies of emphysema, which was not suspected, in nonsmoking patients with asthma and persistent exhalation obstruction / A. F.,

- Gelb, A. Yamamoto, E. K. Verbecken [et al.] // *Chest*. – 2018. - Vol. 153, №3. – P. 618-629.
122. IL11 (Interleukin-11) Causes Emphysematous Lung Disease in a Mouse Model of Marfan Syndrome / B. Ng, C. Xie, L. Su [павлинова // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2023. – Vol. 43, No 5. – P. 739–754.
 123. Kahnert, K. Association of spirometry, bodipletismography, and diffusion capacity parameters with computed tomography measures of emphysema/ Kathrin Kahnert, Bertram Jobst, Frank Birz // *Chronic Respir Dees*. 2019 Jan-Dec: 16: 1479972318775423. doi: 10.1177/1479972318775423. Published May 9, 2018.
 124. Malnutrition Screening and Assessment / C. Serón-Arbeloa, L. Labarta-Monzón, J. Puzo-Foncillas [et al.] // *Nutrients*. –2022. – Vol. 14, No 12. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/12/2392>. – Publ.: 9 June 2022.
 125. O'Donnell, D. E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease / D. E. O'Donnell // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol. 3, No 2. – P. 180–184.
 126. Shapiro, S. D. The Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Advances in the Past 100 Years / S. D. Shapiro, E. P. Ingenito // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 32, No 5. – P. 367–372.
 127. Simmonds, J. V. Hypermobility and the hypermobility syndrome / J. V. Simmonds, R. J. Keer // *Man. Ther.* – 2007. – Vol. 12, No 4. – P. 298–309.
 128. Simmonds, J. V. Hypermobility and the hypermobility syndrome. Part 2: Assessment and management of hypermobility syndrome: Illustrated via case studies / J. V. Simmonds, R. J. Keer // *Man. Ther.* – 2008. – Vol. 13, No 2. – P. 1–11.
 129. Smetanin, M. Connective tissue dysplasia in the aspect of sudden cardiac death / M. Smetanin, L. Pimenov, T. Chernyshova // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2020. – No 45-1. – P. 46–49.

130. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature / L. J. Tofts, E. J. Elliott, C. Munns [et al.] // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2009. – Vol. 7. – URL: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-7-1>. – Publ.: 05 January 2009.
131. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. / F. Malfait, A. De Paepe, A. J. Hakim, R. Grahame // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 45. – P. 502–507.
132. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B. L. Loeys, H. C. Dietz, A. C. Braverman, [et al]. // *J Med Genetics*. – 2010. – No. 4. – P. 476–485. Doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
133. Tang, L. Relationship between HIF1-A expression and airway remodeling in COPD/ Lingfang Tang, Xuefeng Yang, Jianxin Zhang [et al.] // *Chronic lung obstruction* - 2024. - №13 - 19. - P. 921-931. doi: 10.2147/COPD.S447256.
134. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity / N. Milačić, B. Milačić, O. Dunjic, M. Milojković // *Acta Medica Medianae*. – 2015. – Vol. 54, No 1.