

УДК 616-018.2:616.25-003.219

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ЕЕ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОГО СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА

Михеев А.В.

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e-mail: almiheev77@mail.ru

В исследовании определяли признаки генетически детерминированного нарушения развития соединительной ткани (недифференцированной дисплазии соединительной ткани) у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом. Обследован 21 пациент, находившийся на стационарном лечении. Средний возраст составил $26 \pm 1,2$ лет. Учитывая имевшийся объем пневмоторакса, всем пациентам проведено хирургическое лечение. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Все больные были мужского пола, женщины в исследование не включались. Проведен анализ взаимосвязи антропометрических показателей и фенотипических маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани с формированием буллезных изменений легких и развитием первичного спонтанного пневмоторакса. По полученным данным определяли критерии долихостеномелии (марфаноидности), массо-ростовые показатели, гипермобильность суставов в сравниваемых группах. Более 50% больных имели внешние признаки синдрома дисплазии соединительной ткани. При использовании эхокардиографии у всех пациентов выявлены так называемые «малые аномалии сердца», являющиеся часто встречающимся висцеральным маркером диспластического синдрома.

Ключевые слова: спонтанный пневмоторакс, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, буллезная эмфизема легких, гипермобильность суставов

NONDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE: IT'S ROLE IN PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX GENESIS

Mikheev A.V.

Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan, e-mail: almiheev77@mail.ru

In the investigation we clarified the signs of hereditary determined connective tissue disorders (nondifferentiated dysplasia of connective tissue) in patients with primary spontaneous pneumothorax. 21 patients of in-patient department were investigated. Middle age was $26 \pm 1,2$ years old. Keeping in mind the pneumothorax volume, in every patient surgery was done. 20 healthy volunteers made up the control group. All patients were males, women were not included in the investigation. The interrelation analysis of anthropometric indices and phenotypic markers of nondifferentiated dysplasia of connective tissue with bullous changes of lungs formation and primary pneumothorax appearance was made. According to obtained data we formed the criteria of dolychostenomelia (marphanoidity), mass-height indices, signs of articulations hypermobility in compared groups. More than 50% of patients had external stigmata of connective tissue dysplasia syndrome. Using echocardiography in every patient «minor cardiac anomalies» were found, which are frequent markers of dysplasia syndrome. Using fluorescence immunoassay in primary spontaneous pneumothorax patients' blood serum we revealed high level of matrix metalloproteinase 9, which is involved in extracellular connective tissue matrix degeneration.

Keywords: spontaneous pneumothorax, nondifferentiated dysplasia of connective tissue, bullous emphysema of lungs, signs of articulations hypermobility

СП является одной из актуальных проблем, что определяется большим удельным весом данной патологии как среди всех легочных заболеваний (10–12%), так и среди urgentных состояний в торакальной хирургии (до 12,5%) [3]. По данным, полученным в ходе всеобщей диспансеризации населения СССР, СП был диагностирован у 0,3% от числа всех обратившихся пульмонологических больных. Первичный спонтанный пневмоторакс (ПСП) вызывает особый научный интерес, т.к. встречается у лиц наиболее трудоспособного возраста (20–40 лет), признававшихся до этого здоровыми. Частота развития рецидива заболевания при разных способах лечения может превышать 30–35%, причем нередко рецидивы развиваются в течение первых 6–12 месяцев. За-

болеваемость идиопатическим СП в России на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению, сохраняясь в соотношении 7,4:100 000 человек среди мужчин, а среди женщин – 1,2 на 100000 жителей [7]. По данным ассоциации торакальных хирургов Великобритании глобальная распространенность первичного СП достигает 18–28/100 000 в год для мужчин. Истинная распространенность первичного СП неизвестна, так как в ряде случаев болезнь может протекать бессимптомно.

В 71–95% развитие СП ассоциируют с буллезной эмфиземой легких [1, 2]. Среди теорий, объясняющих патогенез развития эмфизематозных изменений в легочной ткани, можно выделить следующие: генетическая, ферментативная, обструктивная,

механическая, инфекционная, сосудистая, аутоиммунная [1, 2, 4]. Наиболее распространенной является теория, согласно которой буллезная трансформация легких происходит вследствие дисбаланса в системе протеазы-антипротеазы, заключающейся в недостаточности α 1-антитрипсина и повреждающего действия нейтрофильной эластазы на соединительнотканые элементы межальвеолярных перепонок. В исследованиях последних лет появились данные, не выявившие снижения концентрации α 1-антитрипсина в сыворотке крови пациентов с СП [4]. Таким образом, ни одна из известных сегодня теорий не в состоянии полностью объяснить этиопатогенез развития спонтанного пневмоторакса.

В литературе в настоящее время имеются единичные высказывания о связи ПСП с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [6, 8]. В отечественной медицине под ДСТ понимают системный прогрессивный процесс, в основе которого лежат генетически детерминированные дефекты волокнистых структур и основного вещества межклеточного матрикса соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем и определяющие особенности ассоциированной патологии [5, 6, 8]. Ведущим в постановке ДСТ является определение ряда фенотипических критериев и висцеральных маркеров.

Цель исследования: изучить взаимосвязь ДСТ и СП путем определения фенотипических и висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст не старше 40 лет, первый эпизод или рецидив СП, отсутствие хронической либо острой патологии, требующей коррекции.

Нами был обследован 21 пациент, находившийся на лечении в клинике факультетской хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России на базе отделения торакальной хирургии ГБУ РО «ОКБ». Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. У всех пациентов имел место ПСП. До развития ПСП пациенты считались здоровыми. Все больные были мужского пола; женщины в исследование не включались. В 16 случаях (76%) имел место правосторонний пневмоторакс, у 5 (14%) – левосторонний. Двухсторонних пневмотораксов не отмечалось. У 14 эпизод пневмоторакса был первым, у 7 пациентов имел место рецидив. Средний возраст составил $26 \pm 1,2$ лет.

При выборе метода лечения и способа коррекции пневмоторакса придерживались

«Проекта Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению спонтанного пневмоторакса» от 2013 г. При поступлении в стационар первично всем пациентам выполнено дренирование пневмоторакса с постановкой в плевральную полость одного либо двух (при тотальном СП) трубчатых силиконовых дренажей достаточного диаметра (не менее 16-18F). После достижения полного расправления легкого пациенты обследованы с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (РКТ). По результатам РКТ у 15 (88,2%) пациентов выявлено наличие булл разного размера, локализованных в S1,3. Необходимо отметить, что у 12 (70,6%) пациентов имелись симметричные двухсторонние поражения легких, у 3 (29,4%) – буллы располагались лишь на стороне пневмоторакса. Изолированным дренированием плевральной полости ограничивались у пациентов с первым эпизодом пневмоторакса, у которых по данным РКТ не было выявлено буллезных изменений легких, либо больные отказались от проведения противорецидивного оперативного вмешательства по каким-либо причинам. Показаниями к торакотомии считали продолжающиеся сброс воздуха по дренажной системе более 72 часов и нерасправление легкого. У этих пациентов РКТ грудной клетки не проводилось ввиду малой информативности на фоне коллабированного легкого.

По виду проведенных хирургических вмешательств пациенты распределились следующим образом: дренирование плевральной полости без индукции плевродеза проведено у 10; ВТС, атипичная резекция легкого – 5, VATS-2, торакотомия – у 4 больных. Во всех случаях оперативные вмешательства дополнялись частичной парietальной плеврэктомией (табл. 1).

У всех пациентов проводились антропометрические исследования. Измерялись следующие показатели:

– **длина верхней конечности** – расстояние между выступающей точкой на крае акромиального отростка лопатки и дистальной точкой ногтевой фаланги 3-го пальца;

– **длина плеча** – расстояние от выступающей точки на крае акромиального отростка лопатки до верхней точки головки лучевой кости;

– **длина предплечья** – расстояние от нижней точки шиловидного отростка лучевой кости до верхней точки головки лучевой кости;

– **длина кисти** – расстояние между проекцией шиловидной кости на продолжение линии третьей пястной кости до самой дистальной точки ногтевой фаланги 3-го пальца;

– **длина нижней конечности** – расстояние от большого вертела до пола;

– **длина бедра** – расстояние между верхним краем лонного сочленения и серединой медиального мыщелка большеберцовой кости;

– **длина голени** – расстояние между серединой медиального мыщелка большеберцовой кости и нижней точкой на внутренней лодыжке;

– **длина стопы** – расстояние от пяточного бугра до конца ногтевой фаланги 2-го пальца.

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Определяли признаки долихостеномелии (марфаноидность) – удлинение размеров конечностей по отношению к туловищу. Критериями диагностики долихостеномелии с помощью антропометрических данных являются:

- отношение «кисть/рост» > 11 %;
- отношение «стопа/рост» > 15 %;
- разность «размах рук – рост» > 7,6 см;
- отношение «верхний сегмент/нижний» < 0,85, где нижний сегмент измерялся от лонного сочленения до пола, верхний сегмент определяли как разность «рост – нижний сегмент».

При оценке критериев долихостеномелии с помощью антропометрических данных средние показатели составили:

- отношение «кисть/рост» – 11,2 %;
- отношение «стопа/рост» – 14,9 %;
- разность «размах рук – рост» $4,1 \pm 0,76$ см;
- отношение «верхний сегмент/нижний» – $1,06 \pm 0,02$.

При этом у 11 пациентов (52,4%) соотношение «стопа/рост» превышало 15%, у 6 больных (28,6%) разность «размах рук – рост» составила более 7,6 см.

Для определения дефицита массы тела рассчитывали индекс Варги (ИВ) по формуле

$$\text{ИВ} = (\text{масса тела, г} / \text{рост}^2, \text{ см}) - (\text{возраст, годы} / 100).$$

Величина ИВ 1,7–1,5 отражает умеренное снижение массы тела. Величина ИВ менее 1,5 – выраженный дефицит массы тела.

По данным антропометрических исследований рост пациентов составил $179 \pm 1,4$ см, вес – $64 \pm 1,3$ кг, добровольцы контрольной группы имели меньший рост $176,3 \pm 0,9$, при большем весе $72,5 \pm 1,1$. Индекс Варги равен $1,7 \pm 0,04$. В 76% случаев выявлен дефицит веса, у 4 пациентов выраженный недостаток массы тела.

Таблица 1

Распределение пациентов по виду хирургического вмешательства

№ п/п	Вид операции	Количество пациентов (n = 21)
	Торакоцентез, дренирование плевральной полости (1 или 2 дренажа)	10
	Дренирование плевральной полости + ВТС + атипичная резекция S1,3 + субтотальная париегальная плеврэктомия	5
	Дренирование плевральной полости + VATS резекция S1,3 + субтотальная париегальная плеврэктомия	2
	Дренирование плевральной полости + торакотомия + атипичная резекция S1,3 + субтотальная париегальная плеврэктомия	4

Таблица 2

Результаты антропометрических исследований в группах

№ п/п	Антропометрические показатели	Результат (см) опыт	Результат (см) контроль
1	Длина верхней конечности	$81,4 \pm 0,9$	$79,2 \pm 1,2$
2	Длина плеча	$33,1 \pm 0,4$	$32,4 \pm 0,7$
3	Длина предплечья	$28,95 \pm 0,6$	$28,95 \pm 0,6$
4	Длина кисти	$20,1 \pm 0,3$	$20,1 \pm 0,3$
5	Длина нижней конечности	$95,95 \pm 1,5$	$94,8 \pm 1,2$
6	Длина бедра	$44,7 \pm 1,09$	$44,7 \pm 1,09$
7	Длина голени	$44,8 \pm 0,8$	$43,6 \pm 1,0$
8	Длина стопы	$26,8 \pm 0,4$	$25,8 \pm 0,9$
9	Верхний сегмент тела	$92,1 \pm 1,3$	$92,1 \pm 1,3$
10	Нижний сегмент тела	$87,2 \pm 1,2$	$86,1 \pm 1,5$
11	Размах рук	$86,1 \pm 1,5$	$86,1 \pm 1,5$

Таблица 3

Шкала P. Beighton для оценки выраженности гипермобильности суставов

№ п/п	Тест Способность	Суставы	
		правый	левый
1	пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°	1	1
2	пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
3	пассивно разогнуть локтевой сустав > 10°	1	1
4	пассивно разогнуть коленный сустав > 10°	1	1
5	интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	1	1
	Итого:	9	

Примечание. Один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1–4, поэтому показатель гипермобильности составляет максимально 9 баллов.

Одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике проявлений ННСТ является синдром гипермобильности суставов (ГМС). Выраженность ГМС оценивали по девятибалльной шкале P. Beighton (табл. 3).

Максимальная величина по этим тестам равняется 9 баллам, причем 1 балл обозначает патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне, а 2 балла – на двух. Показатель от 0 до 2 расценивался как физиологический вариант нормы, от 3 до 5 – как умеренная гипермобильность, от 6 до 9 баллов – выраженная гипермобильность суставов.

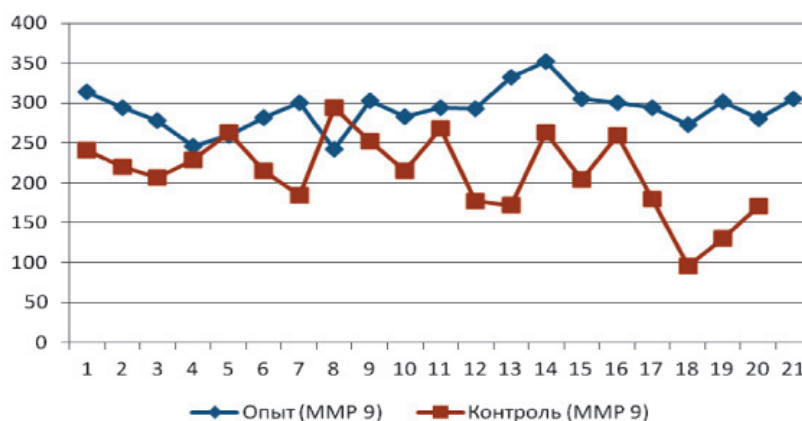
Признаки ГМС выявлены у 11 (52,4%) пациентов из общего числа, причем у 9 определялась умеренная, а у 2 выраженная гипермобильность суставов.

Одним из наиболее частых висцеральных проявлений ДСТ являются синдром дисплазии соединительной ткани сердца, к которому относятся нозологически самостоятельные формы (синдром Марфана, Элерса – Данло) и так называемые малые аномалии сердца (МАС) – пролабирование митрального клапана (ПМК), аномальные

расположенные хорды (АРХ) и т.д. Проблема МАС является актуальной из-за частоты распространения: ПМК встречается у 4–15% населения, АРХ – у 4,1–17,1%. По современным данным МАС могут приводить к различным осложнениям и служить одной из причин внезапной смерти больных.

При проведении ЭХО-графии сердца у всех пациентов выявлены признаки МАС. У 10 больных визуализировалась дополнительная трабекула левого желудочка. Аномально расположенная хорда левого желудочка (АРХ) выявлена у 5 пациентов. Пролапс митрального клапана (ПМК) 1 степени обнаружен у 2 больных, ПМК 1–2 степени – у одного, незначительная регургитация митрального и трикуспидального клапана у 17, умеренная регургитация митрального клапана у 1 пациента. Важно отметить, что у части пациентов имело место сочетание дополнительных трабекул левого желудочка с АРХ в нем.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 4 пациентов выявлена деформация и S-образное искривление желчного пузыря, у 1 – нефроптоз 2 ст.



Показатели матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови обследуемых

По мнению ряда авторов, одним из ведущих механизмов формирования ДСТ на молекулярно-генетическом уровне является активность металлопротеиназ, которые участвуют в процессах морфогенеза, резорбции и ремоделирования тканей. Известно, что MMP 9 влияет на деградацию внеклеточного матрикса соединительной ткани, расщепляя коллаген IV и V, формирующих базальную пластинку и интерстициальную ткань. С целью изучения роли MMP 9 в генезе ПСП, определяли методом ИФА содержание желатиназы В (MMP 9) в сыворотке крови больных и добровольцев контрольной группы. Уровень MMP 9 был повышен у всех пациентов основной группы в сравнении с контрольной. Средние значения составили $287,4 \pm 3,7$ и $202,1 \pm 10,8$ в основной и контрольной группах соответственно. Различия в группах были статистически достоверны (рисунок).

Таким образом, у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом выявлены как фенотипические, так и висцеральные маркеры дисплазии соединительной ткани. При ИФА выявлена высокая активность матриксных металлопротеиназ сыворотки крови в сравнении с контрольной группой. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего углубленного изучения взаимосвязи недифференцированной дисплазии соединительной ткани и первичного спонтанного пневмоторакса с целью улучшения результатов лечения этой категории больных

Список литературы

1. Аверьянов А.В. Эмфизема легких у больных ХОБЛ: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 45 с.
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т6. – № 4. – С. 3–8.
3. Бисенков Л.Н. Неотложная хирургия груди и живота: Руководство для врачей / Л.Н. Бисенков, П.Н. Зубарева. – СПб.: Гиппократ, 2006. – 556 с.
4. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких. – Донецк: «Східний видавничий дім, 2007. – 277 с.

5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии, диагностика, лечение, диспансеризация. – СПб., 2000. – 270 с.

6. Респираторная патология и диспазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г.И. Нецаева, М.В. Вершинина, С.Е. Говорова // Пульмонология. – 2010, № 3. – С. 5–10.

7. Спонтанный пневмоторакс / М. Перельман, С. Кононенко // Врач: Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. – М.: Медицина, 2002. – № 11. – С. 34–36.

8. Яковлев В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нецаева. – Омск: ОГМА; 1994. – 217 с.

References

1. Averjanov A.V. Jemfizema legkih u bolnyh HOBL: sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lechenija: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. 45 pp.

2. Averjanov A.V. Rol nejtrofilnoj jelastazy v patogeneze hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih // Citokiny i vospalenie. 2007. T6. no. 4. pp. 3–8.

3. Bisenkov L.N. Neotlozhnaja hirurgija grudi i zhivota: Rukovodstvo dlja vrachej / L.N. Bisenkov, P.N. Zubareva P.N. SPb.: Gippokrat, 2006. 556 p.

4. Vysockij A.G. Bullezная jemfizema legkih. Doneck: «Shidnij vidavnichij dim, 2007. 277 p.

5. Kadurina T.I. Nasledstvennye kollagenopatii, diagnostika, lechenie, dispanserizacija. SPb., 2000. 270 p.

6. Respiratornaja patologija i dispazija soedinitelnoj tkani: vozmozhna li edinaja koncepcija? // G.I. Nechaeva, M.V. Vershinina, S.E. Govorova-Pulmonologija, 2010, no. 3. pp. 5–10.

7. Spontannyj pnevmotoraks / M. Perelman, S. Kononenko // Vrach: Ezhemesjachnyj nauchno-prakticheskij i publicisticheskij zhurnal. M.: Medicina, 2002. no. 11. pp. 34–36.

8. Jakovlev V.M. Kardio-respiratornye sindromy pri displazii soedinitelnoj tkani / V.M. Jakovlev, G.I. Nechaeva. Omsk: OGMA; 1994. 217 p.

Рецензенты:

Хубезов Д.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии и общеврачебной подготовки с курсом эндохирургии ФДПО, ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань;

Юдин В.А., д.м.н., профессор кафедры хирургии и общеврачебной подготовки с курсом эндохирургии ФДПО, ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, главный хирург Министерства здравоохранения Рязанской области, г. Рязань.