

Г.И.Нечаева, И.А.Викторова, И.В.Друк, М.В.Вершинина

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Омская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней и семейной медицины Центра последипломного образования

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — одна из важнейших и малоизученных проблем врожденной патологии. Несмотря на успехи в ее понимании, достигнутые отечественными и зарубежными учеными за последние 20 лет, не существует единой классификации ДСТ, нет единых, согласованных подходов к лечению и реабилитации пациентов этой группы, более того, диагностические критерии и методические подходы различаются иногда достаточно существенно [1, 2]. Тем не менее абсолютное большинство исследователей рассматривает ДСТ как нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на уровне тканей, органов и организма в виде различных морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [2]. Именно прогрессирующий характер течения многих форм диспластических изменений заставляет не только рассматривать данное состояние как высокий фактор риска (структурно-функциональный фон) возникновения приобретенных заболеваний, но и разрабатывать методы ранней диагностики органических изменений, искать наиболее оптимальные направления и механизмы интервенции в системный процесс с целью нормализации метаболизма соединительнотканых структур и, по возможности, предотвращения развития тяжелой органической патологии. Снижение качества жизни (КЖ), предрасположенность к возникновению приобретенной патологии, ограничения профессионального выбора, непригодность к военной службе, ранняя и тяжелая инвалидизация, наконец, внезапная смерть в молодом возрасте — аспекты ДСТ, имеющие значение, прежде всего, на уровне индивида. Актуальность же проблемы ДСТ на уровне популяции и вида в целом определяется широкой распространенностью признаков дисморфогенеза (по различным данным середины

1990-х гг., частота встречаемости ДСТ в популяции — 35–64 %) и тенденцией к накоплению генетических дефектов в общем генофонде.

ДСТ — крайне полиморфная группа наследственной патологии. И если изменения в соединительной ткани различных видов в значительной мере стереотипны, несмотря на бесконечное множество генетических дефектов, лежащих в их основе, то вторичные изменения в паренхиме внутренних органов, наоборот, крайне полиморфны и проявляются в виде различных общепатологических процессов [2]. Всеобъемлющее распространение в организме соединительной ткани определяет полиорганный характер поражений при ДСТ. Тем не менее ведущими в определении КЖ, тяжести состояния, прогноза ассоциированной патологии, возможностей реабилитации являются кардиоваскулярные расстройства и изменения бронхолегочной системы.

Орган дыхания находится в особых условиях постоянной физической нагрузки, вследствие чего к соединительнотканым белкам — коллагену и эластину — предъявляются совершенно иные требования, чем, например, к белкам печени и почек. Именно эти белки определяют стабильность и податливость, столь необходимые для выполнения основной функции — функции газообмена [3]. Морфологические изменения бронхолегочной системы при ДСТ приводят к изменениям функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластичными, что отрицательно сказывается на дренажной функции бронхов и стромальной устойчивости альвеол [2]. Генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани при повышенной растяжимости и сниженной эластичности формируют основные диспластикозависимые изменения органов дыхания (трахеобронхомегалия, трахеобронхомалиция, синдром Вильямса–Кемпбелла, кистозная гипоплазия легкого) [2]. Изменения трахеобронхиального дерева

сопровождается дискинезией стенки воздухоносных путей (раздувание на вдохе и коллапс на выдохе, экспираторный пролапс), клинические проявления которой (сухой пароксизмальный кашель, загрудинные боли в проекции бифуркации трахеи, приступы затрудненного дыхания, порой переходящие в удушье и имитирующие приступ бронхиальной астмы [4]), изменения функции внешнего дыхания (ФВД) зависят от локального или диффузного характера поражения [2]. В последнем случае характерны более ранние проявления осложнений, особенно эмфиземы легких [4].

С врожденной слабостью или атрофией эластического каркаса легких связана первичная диффузная эмфизема легких. Поскольку при эмфиземе страдает вся соединительная эластическая ткань, то упругость бронхиальной стенки снижается, поэтому при динамической компрессии происходит не экспираторный стеноз (ограничение потока), а экспираторный коллапс, следствием которого являются нарушения бронхиальной проходимости. В результате уменьшения радиальной тяги эластических элементов легких просвет внутри легочных дыхательных путей, особенно дистальных, перестает быть стабильным, и бронхи спадаются даже при очень небольшом увеличении внутригрудного давления. Возрастные сопротивления вдоху, увеличение внутригрудного объема увеличивают активную работу дыхания, растут энерготраты, и ухудшаются условия газообмена [3]. Хроническое кислородное голодание клинически может выражаться в развитии выраженной астении, формировании дистрофических изменений сердечной мышцы, ухудшении функционального состояния всего организма и усугублении диспластических изменений внутренних органов в условиях повышенной чувствительности аномального коллагена к изменениям pH, что замыкает патологический круг [1, 2]. При кистозном недоразвитии бронхов выявляются более выраженные нарушения бронхиальной проходимости, чем при приобретенных бронхоэктазах, но меньшая, в сравнении с последними, выраженность диффузионных нарушений, что свидетельствует о наличии процессов компенсации [5]. Частым осложнением генерализованной или локализованной буллезной эмфиземы и врожденных аномалий легких является спонтанный пневмоторакс, который можно в этом случае рассматривать как проявление диспластического легкого. Именно в плане развития подобного осложнения врожденная буллезная эмфизема легких характеризуется практически непредсказуемым течением, требующим значительных ограничений физической активности со стороны больного и повышенного внимания со стороны врача. Так, в нашей клинике наблюдается пациент 18 лет с многочисленными внешними и висцеральными признаками дисморфогенеза в рамках недифференцированной дисплазии соединительной ткани, с клиническим диагнозом врожденная буллезная эмфизема легких, перенесший на фоне выполнения

всех рекомендаций по образу жизни 5 эпизодов спонтанного пневмоторакса за 4 года.

Диспластикозависимые изменения трахеобронхиальной стенки и аномалии легких, как правило, существуют на фоне торако-диафрагмального синдрома той или иной степени выраженности. Изменения строения определенных типов коллагена, плотности упаковки, а также взаимоотношений с гликозаминогликанами и гликопротеидами могут вызвать образование нестабильных коллагеновых структур и влиять на биохимическую прочность реберного хряща, приводя к деформации грудной клетки [1, 2, 6]. У пациентов с ДСТ наиболее часто встречается воронкообразная деформация грудной клетки, на втором по частоте месте — килевидная, реже — астеническая форма грудной клетки [1, 2, 6, 7]. Указанные деформации существуют на фоне различных форм нарушений осанки. Чаще встречаются комбинированные изменения позвоночного столба: кифосколиозы, гиперкифозы-гиперлордозы, гиперкифозы-сколиозы-гиперлордозы. Сложные сочетанные состояния грудной клетки и позвоночного столба сопровождаются изменениями хода ребер (полувертикальным или вертикальным при астенической форме и горизонтальным при деформациях грудины) и приводят к формированию цилиндрической и колоколоподобной формы грудной полости [2]. Основные факторы и механизмы формирования торако-диафрагмального синдрома у пациентов с ДСТ представлены на рис. 1.

Диспластикозависимые изменения грудины, ребер, позвоночника приводят к уменьшению объема и ригидности грудной клетки, сужению легочного поля со стороны искривления позвоночника и при деформации грудины, понижению растяжимости дыхательной системы, инертности диафрагмального компонента дыхания, дополнительному механическому воздействию на внутригрудные органы (смещение и деформация просвета трахеи и крупных бронхов), формированию участков ателектазов, механическому сдавлению сердца и торсии сосудов [2, 7, 8]. По мере



Рис. 1. Схема формирования торако-диафрагмального синдрома при ДСТ

прогрессирования торако-диафрагмального синдрома претерпевает ряд закономерных изменений ФВД, отражающих ее нарушения как под влиянием формирующейся деформации грудной клетки и позвоночного столба, так и под действием механизмов компенсации этих нарушений. Нарушения внешнего дыхания выражаются, в первую очередь, гипервентиляцией, достигаемой за счет учащения дыхания до 24 в мин, что является отражением компенсаторно-приспособительной реакции при структурно-функциональных изменениях респираторной системы. По мере прогрессирования деформации грудной клетки и позвоночника, снижения силы и выносливости дыхательных мышц в условиях гиперинфляции легких и уплощения диафрагмы снижается максимальная произвольная вентиляция и вентиляционное обеспечение, т. е. минутная вентиляция, которую человек может поддерживать неограниченно долго без утомления дыхательной мускулатуры [2, 7]. Характер и выраженность вентиляционных нарушений зависят от тяжести диспластического процесса и являются следствием сочетанного действия торакальных и эндопульмональных факторов: торако-диафрагмального синдрома, нестабильности просвета бронхов при слабости их стенки и отечно-воспалительных нарушений [2]. Склонность к формированию обструктивных нарушений, наличие гиперреактивности бронхов при бронхо-пульмональной дисплазии отмечены многими авторами [2, 9–11], но пока не нашли однозначного объяснения. Одной из причин респираторной декомпенсации при ДСТ может быть усталость дыхательных мышц, клинические проявления которой определяют степень выраженности субъективных ощущений затрудненного дыхания. Утомление дыхательной мускулатуры может являться следствием уплощения диафрагмы и гиперинфляции легких как результата существования торако-диафрагмального синдрома, что ведет к повышению потребления кислорода дыхательными мышцами, снижению их силы и выносливости на фоне хронической гипоксии и недостаточного энергообеспечения [2].

Фактором, усугубляющим сложность функционирования респираторной системы, является наличие синдрома вегетососудистой дистонии, которая обнаруживается уже в препубертатном возрасте у значительного числа пациентов с наследственными коллагенопатиями и рассматривается как обязательный компонент ДСТ [1, 2]. При ДСТ вегетососудистая дистония может быть опосредована через системный дефект биологических мембран и перинатальные поражения гипоталамических структур, на ситуацию влияют и изменения позвоночного столба. По данным литературы, у большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречается смешанная форма, в малом проценте случаев — ваготония. Структура вегетативного синдрома не различается в группах с различной степенью ДСТ, однако носит более выраженный и яркий характер при тяжелых ДСТ [2]. Одно из ведущих мест в клинической карти-

не синдрома вегетососудистой дистонии у пациентов с ДСТ занимает дыхательная дисфункция, выражающаяся в чувстве нехватки воздуха, неудовлетворенности вдохом, ощущении препятствия прохождению воздуха в легкие либо потери регуляции дыхания [1, 2, 7], что укладывается в клиническую картину гипервентиляционного синдрома [2, 11–13]. В формировании последнего при ДСТ участвуют изменения психологического статуса [1, 2], сложные нарушения минерального обмена [14], сформированный, предсуществующий особый паттерн дыхания с высокой частотой дыхательных движений [2, 12], исходная неустойчивость механизмов регуляции дыхания в особых условиях функционирования дыхательного центра при нарушениях церебральной гемодинамики [13].

Еще одним усугубляющим фактором является наличие при ДСТ синдрома иммунологической недостаточности, которая на клиническом уровне выражается рецидивирующими хроническими воспалительными процессами, в частности, в бронхолегочной системе, чему, кроме того, способствует ухудшение дренажной функции диспластичных бронхов [1, 2, 12]. Синдром иммунологической недостаточности проявляется снижением числа Тл с изменением в соотношениях субпопуляций (в частности, снижается число Тh и увеличивается численность молодых посттимических клеток на уровне эффекторов), — снижением фагоцитарного индекса, снижением глобулинов класса А и некоторым увеличением содержания глобулинов класса Е, достоверным снижением циркулирующих комплексов. Результатом наложения ассоциированной воспалительной патологии на диспластикозависимые изменения трахеобронхиального дерева являются обструктивные изменения бронхов, частичная облитерация мелких бронхиальных ветвей, формирование участков пневмосклероза с деформацией бронхов [2], возникновение экспираторного пролапса трахеобронхиальной стенки [4].

Таким образом, структурные и функциональные изменения респираторной системы при ДСТ, прямую или опосредованно связанные с генетическими дефектами соединительнотканых структур, чрезвычайно сложны и присутствуют в различной степени выраженности и в различных комбинационных взаимодействиях у большинства больных с дифференцированной и недифференцированной формами ДСТ. Имея самостоятельное значение, они усугубляют проявления диспластикозависимых изменений кардиоваскулярной системы, формируя единый кардиореспираторный синдром [2].

Кроме того, бронхолегочная дисплазия закономерно изменяет течение ассоциированной патологии. В литературе имеются данные о наблюдениях за детьми с признаками ДСТ, страдающими бронхиальной астмой [9, 15]. У больных бронхиальной астмой на фоне ДСТ отмечают преимущественно проксимальный характер бронхообструкции [15], вегетативную

окраску приступа, достоверно преобладает первоначально тяжелое течение заболевания (по данным анамнеза), пациенты менее выражено отвечают на бронхолитическую терапию, для купирования приступа необходимо более длительное использование системных кортикостероидных препаратов, течение заболевания сопровождается спонтанными пневмотораксами и подкожной эмфиземой. Достоверно реже у пациентов с ДСТ наблюдали сенсбилизацию к бытовым и эпидермальным аллергенам [9]. Диагностировались нарушения церебральной гемодинамики. Интересны наблюдения "немого" варианта приступов (без аускультативных хрипов) при легком течении астмы [15], выраженной дыхательной аритмии при приступе, сопровождавшейся головокружением, головной болью, болью в области сердца и живота, ощущением тяжести в груди, эмоциональным дискомфортом [9], что, безусловно, требует дифференциальной диагностики с гипервентиляционным синдромом. Обострения хронического деформирующего бронхита у больных с ДСТ протекают более длительно и в большинстве случаев требуют 3 курсов антибиотикотерапии [9].

Одним из наиболее частых вариантов ассоциированной патологии при ДСТ, традиционно связываемой с диспластикозависимыми изменениями бронхолегочной системы, является внебольничная пневмония. Многие исследователи отмечали необычно частые и тяжелые пневмонии при синдроме Марфана и недифференцированных вариантах ДСТ [16, 17]. Рассмотренные выше морфологические и функциональные особенности системы внешнего дыхания при ДСТ приводят к нарушению местных защитных механизмов и создают благоприятный фон для развития инфекционного процесса. В процессе воспаления происходит каскад патофизиологических реакций, наиболее значимыми из которых являются нарушение протеазно-ингибиторного баланса, а также интенсификация перекисного окисления липидов с образованием активных форм кислорода. Это приводит к аутолизу межальвеолярных перегородок и разрушению эластического каркаса легких, определенная "слабость" которого у больных с ДСТ генетически детерминирована, т. е. к формированию центрациарной эмфиземы — необратимому и прогрессивному компоненту обструкции бронхов [16]. Прогноз для конкретного пациента будет определяться не только тяжелым течением пневмонии и высокой вероятностью развития осложнений, но и тем, насколько своевременно будут выявлены диспластикозависимые изменения бронхолегочной системы и будут ли предприняты меры для предупреждения развития необратимой обструкции.

Кроме того, наблюдая в клинике многочисленных пациентов с приобретенными заболеваниями дыхательной системы (прежде всего бронхиальной астмой, острыми и хроническими бронхитами, пневмониями и т. д.), мы убедились, что бронхо-пульмональная дисплазия изменяет течение ассоциированной патологии органов дыхания, нередко требуя

более энергичной медикаментозной интервенции, направленной не только на лечение приобретенного заболевания, но и на протекцию соединительнотканых структур.

В последние годы общие представления о ДСТ проникли в практическую медицину, однако нередко присутствует недооценка значения ДСТ именно во взаимосвязи с ассоциированной приобретенной патологией. Фоновую ДСТ и ассоциированную патологию необходимо рассматривать как единый, качественно новый процесс, требующий особых подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов.

Безусловно, ближайшая перспектива — оптимизация лечебных и реабилитационных действий в отношении здоровых пациентов с ДСТ, а также разработка наиболее адекватных протективных мероприятий при ДСТ и сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб: Невский диалект; 2000.
2. *Яковлев В.М., Нечаева Г.И.* Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА; 1994.
3. *Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А.* Метаболическая активность легких при воспалении в легких и бронхах. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-издат; 1998: 175–193.
4. *Скиба В.П.* Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов). Пульмонология 1996; 2: 54–57.
5. *Орлова А.Г.* Нарушения легочного дыхания у больных с кистозной гипоплазией легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1977.
6. *Glesby M.J., Pyeritz R.E.* Association and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. J.A.M.A. 1989; 262 (4): 523–528.
7. *Дубилей Г.С.* Восстановительное лечение больных с клинико-функциональными нарушениями кардио-респираторной системы при дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 1997.
8. *Головской Б.В., Усольцева Л.В., Орлова Н.С.* Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача. Рос. семейн. врач 2000; 4: 52–57.
9. *Гавалов С.М., Зеленская В.В.* Диморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей. Консилиум 2000; 1: 27–32.
10. *Немцов В.И., Щемелина Т.И.* Роль воспалительных изменений бронхов в развитии и клинической реализации их гиперчувствительности и гиперреактивности. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-издат; 1998: 141–156.
11. *Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. и др.* Дифференциальная диагностика хронической обструктивной болезни легких при дисплазии соединительной ткани. В кн.: Тезисы докладов X Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2000: 338, 1250.
12. *Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др.* Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология 1995; 2: 55–58.
13. *Пахновский И.М., Маринин В.Ф., Иванова И.Л.* Гипервентиляционный синдром у больного с наследственной мезенхимальной дисплазией. Тер. арх. 1997; 3: 45–47.

14. *Lichodziejewcka B., Ktos J., Rezler J. et al.* Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 768–772.
15. *Зеленская В.В.* Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1998.
16. *Кокосов А.Н.* Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань; 2002.
17. *Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Потапов В.В.* Бронхолегочный синдром при дисплазиях соединительной ткани. В кн.: Материалы IV Регионального симпозиума по ДСТ. Омск; 1994. 25–26.

Поступила 24.03.03

Научно-практическая конференция во Владимире

19–20 декабря 2003 г. в одном из красивейших городов Золотого кольца России — Владимире — прошла научно-практическая конференция молодых ученых НИИ пульмонологии Минздрава РФ и практикующих врачей Владимира.

Руководителями конференции выступили директор НИИ пульмонологии Минздрава РФ академик РАМН профессор А.Г.Чучалин и главный врач ЦРБ г. Владимира кандидат медицинских наук А.В.Кирюхин.

Доклады М.В.Гобуновой, С.В.Кулик, С.З.Батын, А.А.Аппаевой, Е.В.Шуваловой, Г.Э.Полливанова, Е.В.Сухаревой, А.В.Кирюхина затрагивали актуальные проблемы респираторной медицины. Особый интерес аудитории вызвали выступления, посвященные муковисцидозу, латексной аллергии, коронавирусам, лечению и реабилитации больных ХОБЛ и бронхиальной астмой.

Участники конференции имели возможность ознакомиться с достопримечательностями Владимиро-Суздальского края.

В целом мероприятие прошло в творческой дружеской обстановке, а прием москвичей владимирскими коллегами продемонстрировал русское гостеприимство и радушие.

С материалами этой и других конференций молодых ученых, регулярно организуемых НИИ пульмонологии Минздрава РФ, можно ознакомиться на Интернет-сайте института: institute.pulmonology.ru — в разделе "Конференции".

