М.В.Вершинина¹, Л.М.Гринберг², Г.И.Нечаева¹, С.Е.Говорова¹, В.М.Гершевич¹, А.В.Неретин³, А.С.Филатова²

Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов

1 – ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России: 644043, Омск, ул. Ленина, 12;

2 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России: 620219, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

3 – ФГУ "Уральский НИИ фтизиопульмонологии" Минздравсоцразвития России: 620039, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50

M.V.Vershinina, L.M.Grinberg, G.I.Nechaeva, S.E.Govorova, V.M.Gershevich, A.V.Neretin, A.S.Filatova

Spontaneous pneumothorax and dysplasia of the connecting tissue: phenotype characteristics

Summary

Results of observation of 642 patients with primary spontaneous pneumothorax are given in this article. To determine the etiology of bullous emphysema we performed targeted search of phenotypic criteria of inherited connective tissue disorders. We found that 75 % of patients with primary spontaneous pneumothorax had signs of the connective tissue dysplasia such as the asthenic somatotype, low body mass index, the chest and the spine deformities, joint hypermobility, mitral valve prolapse, myopia, varicose phlebectasia, etc. Results of the study confirm the fact that inherited disorders of the connective tissue could play an important role in the pathogenesis of bullous emphysema.

Key words: spontaneous pneumothorax, inherited disorders of the connective tissue.

Резюме

В статье представлены результаты обследования 642 пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом (СП). Для уточнения генеза буллезных изменений проводился целенаправленный поиск фенотипических критериев наследственных нарушений соединительной ткани. Установлено, что 75 % пациентов с первичным СП имели признаки дисплазии соединительной ткани, такие как астенический тип конституции, низкий индекс массы тела, деформация грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, миопия, варикозное расширение вен и др. Результаты исследования свидетельствуют о том, что наследственные нарушения соединительной ткани могут иметь существенное значение в генезе буллезной эмфиземы и первичного спонтанного пневмоторакса.

Ключевые слова: спонтанный пневмоторакс, наследственные нарушения соединительной ткани.

Спонтанный пневмоторакс (СП) – состояние, которое характеризуется скоплением воздуха в плевральной полости при возникновении ее патологического сообщения с воздухоносными путями и не связано с травмой или лечебным воздействием. Первичный (идиопатический) СП развивается без видимых причин у клинически здоровых людей, не страдающих болезнями легких, в отличие от вторичного (симптоматического) СП, который является осложнением каких-либо заболеваний или патологических состояний в легких [1]. Результаты широкого применения видеоторакографии, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, а также данные морфологического исследования убедительно свидетельствуют, что непосредственной причиной возникновения первичного СП является эмфизема, как правило, буллезная, с разрывом субплевральных воздушных образований – булл и / или блебов, обычно расположенных в области верхушек легких [2–4]. Первичный СП возникает преимущественно у пациентов молодого возраста (до 30 лет), у мужчин – в 8–10 раз чаще, чем у женщин. Факторами риска являются также семейный анамнез первичного СП, курение табака и астенический тип конституции. Ни одна из существующих в настоящее время теорий не позволяет однозначно ответить на вопрос о причинах по-

явления апикальных булл у практически здоровых молодых людей. Между тем число больных с первичным СП с каждым годом увеличивается, и хирургические вмешательства по поводу данной патологии составляют ~ 50 % от всех случаев неотложных состояний в торакальной хирургии [3].

Известно, что возникновение вторичного СП характерно для некоторых генетических заболеваний, связанных с поражением соединительной ткани, в частности для синдрома Марфана и Элерса–Данлоса [5]. В англоязычной литературе широко обсуждалась гетерогенность проявлений синдрома Марфана, в результате чего была выдвинута гипотеза "фенотипического континуума", на одном полюсе которого находятся единичные признаки наследственного поражения соединительной ткани, а на другом – нозологически очерченные генетические синдромы [6]. В последние десятилетия активно развивается направление, связанное с изучением наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), сторонники которого помимо моногенных генетических синдромов выделяют обширную группу ННСТ полигенно-мультифакториальной природы. В отечественной литературе за такими формами ННСТ прочно закрепился термин "дисплазия соединительной ткани" (ДСТ) [7]. У пациентов с ДСТ

буллезная эмфизема и СП регистрируются в ~ 5 % случаев, причем исследователи отмечают тенденцию к рецидивирующему течению заболевания и высокую вероятность послеоперационных осложнений [8, 9]. В то же время практически отсутствуют работы, в которых было бы показано, насколько значима роль ДСТ в этиопатогенезе первичного СП по сравнению с другими факторами.

Целью настоящего исследования стало определение частоты фенотипических маркеров ДСТ у пациентов с первичным СП.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе 2 клинических центров: отделения торакальной хирургии МУЗ ОГКБ № 1 им. А.Н.Кабанова (г. Омск) и хирургической клиники Свердловского областного легочного центра (г. Екатеринбург). За период 2006–2011 гг. в обоих центрах по единому алгоритму были обследованы 642 пациента с первичным СП. Первичный СП верифицировался как диагноз исключения после тщательного анализа клинических и параклинических данных, в т. ч. результатов мультиспиральной КТ органов грудной клетки, видеоторакоскопии, а также морфологического исследования резецированных участков легких. В исследование не включались пациенты с СП, развившимся как осложнение хронической обструктивной болезни легких, интерстициальных заболеваний легких, злокачественных новообразований, туберкулеза легких и других заболеваний, наличие которых позволяет диагностировать вторичный СП.

Помимо традиционного клинического и лабораторно-инструментального исследования у всех пациентов проводился целенаправленный поиск внешних и висцеральных признаков ДСТ согласно общепринятому алгоритму. При необходимости применяли дополнительные инструментальные методы исследования и прибегали к консультациям специалистов. Частота отдельных признаков ДСТ в группе пациентов с первичным СП сопоставлялась с данными скринингового обследования 300 добровольцев без буллезной эмфиземы и эпизодов СП, сопоставимых по полу и возрасту. Прогностическая значимость выявленных признаков определялась на основании патометрического алгоритма распознавания *А.Вальда* в модификации *А.А.Генкина*. При достижении диагностического порога от +17 до +23 диагностировали маловыраженные (прогностически благоприятные) варианты ДСТ, при значении порога > +23 — выраженные (прогностически неблагоприятные) варианты ДСТ [10].

Описание и статистическая обработка полученных результатов проводилась с учетом характера распределения и типа данных. Для описания количественных признаков использовали медиану (*Me*) и интерквартильный размах (*LQ–HQ*). Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (%) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), рассчитанный по формуле Клоппера–Пирсо-

на. Сравнение качественных признаков проводилось методом анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для оценки влияния факторов риска использовали показатель отношения шансов (ОШ). Критическое значение уровня значимости (*p*) принималось равным 5 %. Анализ данных проводился с использованием программного пакета *Statistica 6.0*.

Результаты

В обеих клиниках среди пациентов с первичным СП преобладали мужчины в возрасте до 30 лет. Регулярными курильщиками (> 1 сигареты в неделю) являлись 68 % больных, однако анамнез курения в силу относительно молодого возраста обследованных был небольшим (~ 3 пачек / лет). Рецидивирующий СП наблюдался у 30 % пациентов, правосторонняя локализация встречалась несколько чаще, чем левосторонняя. Каких-либо статистически значимых различий между группами выявлено не было. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Частота встречаемости основных признаков ДСТ среди пациентов с первичным СП приведена в табл. 2. Как видно, у пациентов с первичным СП доминировали признаки, связанные с нарушениями формообразования костного скелета, которые характеризовались как костно-суставной синдром. Почти 70 % пациентов имели астенический тип конституции, в > 1/2 случаев были диагностированы нарушения осанки за счет деформации позвоночника, у 1/3 пациентов были выявлены различные варианты деформации грудной клетки, а также гипотония и гипотрофия мышц.

Несмотря на то, что результаты обследования были достаточно однозначны, представлялось целесообразным провести сравнительный анализ частоты признаков ДСТ у пациентов с первичным СП в сравнении с выборкой сопоставимых по полу и возрасту лиц, у которых отсутствовали эпизоды СП и признаки буллезной эмфиземы (по данным рентгеногра-

Таблица 1
Характеристика пациентов с первичным СП

	А (n = 286)	Б (n = 356)
Возраст, лет, <i>Me</i> (<i>LQ–HQ</i>)	23,0 (19,5–28,0)	24,0 (18,0–30,5)
Мужчины, <i>n</i> (%)	263 (92)	314 (88)
Женщины, <i>n</i> (%)	23 (8)	42 (12)
Индекс массы тела, кг / м ² , <i>Me</i> (<i>LQ–HQ</i>)	18,3 (17,3–19,5)	18,7 (17,5–20,0)
1-й эпизод СП, <i>n</i> (%)	221 (77)	238 (66,8)
Рецидив СП, <i>n</i> (%)	65 (23)	118 (33,2)
Правосторонний СП, <i>n</i> (%)	189 (66)	251 (70,5)
Левосторонний СП, <i>n</i> (%)	92 (32)	99 (28)
2-сторонний СП, <i>n</i> (%)	5 (1,7)	6 (1,5)
Количество курильщиков, <i>n</i> (%)	196 (68,5)	304 (85,4)
Анамнез курения, пачек / лет, <i>Me</i> (<i>LQ–HQ</i>)	3,0 (2,0–4,5)	3,5 (1,5–5,0)

Примечание: А – отделение торакальной хирургии МУЗ ОГКБ № 1 им. А.Н.Кабанова, г. Омск; Б – Хирургическая клиника Свердловского областного легочного центра, г. Екатеринбург

Таблица 2

Частота признаков ДСТ у пациентов с первичным СП и в группе сравнения

Признак	Пациенты с первичным СП (n = 642)		Группа сравнения (n = 300)		ОШ (95%-ный ДИ)	χ^2 df = 1	p
	n	Pr, % (95%-ный ДИ)	n	Pr, % (95%-ный ДИ)			
Астенический тип конституции	462	71,9 (68,3–75,4)	98	32,7 (27,4–38,3)	5,29 (3,9–7,2)	129,3	0,0005
Деформация грудной клетки	225	35 (31,4–38,9)	36	12,0 (8,5–16,2)	3,2 (2,6–5,9)	53,0	0,0005
Деформация позвоночника	417	64,9 (61,1–68,7)	52	17,3 (13,2–22,1)	8,8 (6,2–12,6)	183,5	0,0005
Гипермобильность суставов	144	22,4 (19,2–25,9)	9	3,0 (1,4–5,6)	9,3 (4,5–19,9)	55,3	0,0005
Долихостеномелия	49	7,7 (4,9–11,4)	7	2,3 (0,9–4,7)	3,4 (1,5–8,4)	9,3	0,0031
Арахнодактилия	45	6,7 (4,9–8,9)	3	1,0 (0,2–2,9)	6,2 (1,7–27,1)	9,4	0,0031
Плоскостопие	141	22,0 (17,4–27,3)	28	9,3 (6,3–13,2)	2,7 (1,7–4,3)	21,3	0,0005
Патология кожи	105	16,9 (14,1–20,1)	11	3,7 (1,8–6,4)	5,1 (2,6–10,3)	29,3	0,0005
Гипотония, гипотрофия мышц	193	30,0 (26,4–33,8)	15	5,0 (2,83–8,11)	8,2 (4,4–15,2)	62,7	0,0005
Патология органа зрения	162	25,2 (21,9–28,8)	32	10,7 (7,41–14,70)	2,8 (1,8–4,3)	25,6	0,0005
Варикозное расширение вен	96	14,9 (12,3–17,9)	7	2,3 (0,9–4,7)	7,4 (3,2–17,5)	32,1	0,0005
Пролапс клапанов сердца	313	48,7 (44,8–52,7)	23	7,7 (4,9–11,3)	11,5 (7,1–18,5)	148,6	0,0005
Нефроптоз, висцероптоз	51	7,9 (5,9–10,3)	5	1,7 (0,5–3,8)	5,1 (1,9–14,6)	13,3	0,0009
Малые аномалии развития > 5	372	54,0 (51,7–61,8)	68	22,7 (18,0–27,8)	4,7 (3,4–6,5)	100,8	0,0005

фии). Статистический анализ убедительно продемонстрировал, что все анализируемые признаки ДСТ достоверно чаще встречались у пациентов с первичным СП. Значения ОШ были максимальными при наличии у пациента астенического типа конституции, деформации позвоночника и грудной клетки и дефиците мышечной массы. Высокие значения ОШ по всем анализируемым признакам ДСТ свидетельствуют о связи между патологией соединительной ткани и возникновением первичного СП.

Проведенный анализ имел определенные ограничения, т. к. полиорганный и полисистемный характер ДСТ требует комплексной оценки фенотипических и висцеральных критериев с определением их прогностической значимости в каждом конкретном случае.

Распределение пациентов с первичным СП в зависимости от выраженности (прогностической значимости) ДСТ представлено в табл. 3. Частота ДСТ в группе пациентов без первичного СП составила 20 %, что было ожидаемо и соответствовало данным литературы. В то же время в группе пациентов с первичным СП выраженные и маловыраженные формы ДСТ были диагностированы в 75 %, что в > 3 раз выше, чем в группе сравнения. Примечательно, что у пациентов с первичным СП доля маловыраженных и выраженных форм ДСТ была практически одинаковой (43,9 % и 31,0 % соответственно), в то время

как в группе сравнения выраженные формы встречались гораздо реже и составили всего 4 % от общего числа. Отметим, что за 3 года наблюдения были зарегистрированы только 2 случая развития первичного СП у пациентов с моногенными синдромами (синдромом Марфана), что подтверждает относительную редкость данной патологии в общей лечебной сети.

Обсуждение

В англоязычной литературе при описании телосложения больных с первичным СП чаще всего используется выражение *tall and thin* ("высокие и худощавые"), в отечественных работах отдается предпочтение понятию "астенический тип конституции". Существует несколько гипотез, авторы которых пытались объяснить связь между риском возникновения первичного СП и телосложением пациентов. В 1976 г. *S.F. Stephenson* отметил наличие острого внутреннего края 1-го и 2-го ребра у 28 из 49 пациентов, прооперированных по поводу первичного СП, в то время как у пациентов без СП этот феномен наблюдался только в 8 % случаев [11]. В других исследованиях возникновение булл объяснялось ухудшением кровоснабжения апикальных отделов "длинных и узких" легких. Большое значение придавалось градиенту внутригрудного давления между апикальными и базальными отделами легких, вследствие которого могли бы увеличиваться размеры альвеол в области

Таблица 3

Прогностическая значимость фенотипических признаков ДСТ у пациентов с первичным СП

Признак	Пациенты с первичным СП (n = 642)		Группа сравнения (n = 300)		χ^2 df = 1	p
	n	Pr, % (95%-ный ДИ)	n	Pr, % (95%-ный ДИ)		
Единичные признаки ДСТ либо их отсутствие	161	25,0 (21,7–28,6)	240	80,0 (75,0–84,3)	250,0	0,0005
Маловыраженные (прогностически благоприятные) формы ДСТ	282	43,9 (40,0–47,8)	48	16,0 (12,0–20,6)	68,8	0,0005
Выраженные (прогностически неблагоприятные) формы ДСТ	199	31,0 (27,4–34,7)	12	4,0 (2,0–6,8)	51,8	0,0005

верхушек легких и формироваться буллы. Ретроспективный анализ темпа физического развития пациентов с первичным СП позволил предположить, что к возникновению градиента давления предрасполагает непропорционально быстрое увеличение вертикальных размеров грудной клетки в период "скачка роста" в пубертатном периоде [12].

В 1980-х гг. астенический тип конституции стал рассматриваться не только в аспекте механического действия узкой грудной клетки на внутренние органы, но и как маркер генетически детерминированной слабости соединительной ткани. В основе этого направления лежали работы по изучению клинического спектра синдрома Марфана, Элерса—Данлоса, гипермобильности суставов, пролапса митрального клапана и других ННСТ [13]. Наличие фенотипических маркеров ННСТ, в частности пролапса митрального клапана, было выявлено у ~ 50 % пациентов с первичным СП сразу в нескольких исследованиях [14, 15]. Авторы предположили, что оба состояния являются проявлением одного процесса, связанного с патологией соединительной ткани, однако в англоязычной литературе дальнейшего развития данное направление не получило.

Отечественные исследователи сосредоточились в основном на изучении широко распространенных полигенно-мультифакториальных форм ННСТ, объединенных термином ДСТ. Частота первичного СП у пациентов с ДСТ, по данным различных авторов, составила 4–5 %, что гораздо выше, чем в общей популяции. По аналогии с синдромом Марфана, на этом основании СП стали расценивать как один из критериев диагностики ДСТ [7]. В то же время оставалось неясным, можно ли говорить о значительном вкладе ДСТ в генез первичного СП, основываясь лишь на данных о наличии у большинства пациентов астенического типа конституции, поскольку для диагностики ДСТ необходима комплексная оценка фенотипических и висцеральных критериев.

Результаты настоящего исследования убедительно свидетельствуют, что пациенты с первичным СП отличаются не только высоким ростом и худощавостью — у большинства из них имеются различные виды деформации грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, варикозное расширение вен, миопия, гипермобильность суставов, пролапс сердечных клапанов и другие признаки, позволяющие уверенно судить о наличии генетически детерминированной патологии соединительной ткани. ДСТ была диагностирована у 75 % больных с первичным СП, причем у ~ 1/2 из них имелись выраженные, прогностически неблагоприятные признаки поражения отдельных органов и систем.

Распространенность ДСТ в популяции, по данным разных авторов, составляет от 8–9 до 26–30 % в зависимости от выбранного диагностического подхода. Однако доля выраженных форм ДСТ, когда у пациентов имеются признаки тяжелого поражения со стороны нескольких систем, обычно составляет ≤ 5–10 % [10]. Частота выраженной ДСТ (31 %) среди пациентов с первичным СП значительно превы-

шает самые смелые оценки распространенности ДСТ в популяции.

Механизмы формирования булл при ДСТ требуют уточнения. Можно предположить, что за счет дефектов компонентов соединительной ткани формируется наследственный фон — предрасположенность, которая реализуется под действием факторов среды. В этом случае даже непродолжительный стаж курения или воздействие других экзогенных факторов значительно увеличивает риск развития СП. Полученные результаты позволяют наметить направления дальнейших исследований: идентификации возможных генетических дефектов, поиска конкретных механизмов формирования булл, уточнения риска рецидива СП и отдаленного прогноза буллезной эмфиземы. Решение данных задач представляется весьма перспективным для обоснования новых направлений профилактики и лечения заболевания.

Заключение

1. Среди пациентов с первичным СП преобладают молодые мужчины, имеющие в анамнезе стаж табакокурения, что подтверждают данные многочисленных публикаций.
2. Признаки ДСТ выявлены у 75 % больных (это достоверно больше, чем в контрольной группе лиц без СП) и носят преимущественно выраженный, прогностически неблагоприятный характер, с поражением сразу несколько органов и систем.
3. Максимальные значения ОШ в группе больных СП отмечены для таких признаков ДСТ, как астенический тип конституции, деформация позвоночника и грудной клетки, гипермобильность суставов и гипотрофия мышц.
4. Выявленные фенотипические признаки убедительно свидетельствуют о возможной патогенетической связи первичного СП и ДСТ.

Литература

1. Авдеев С.Н. Пневмоторакс. Consillium Medicum 2005; 7 (10): 874–882.
2. Мотус И.Я., Неретин А.В. Видеоторакоскопия в хирургии спонтанного пневмоторакса. Эндоскоп. хир. 2006; 4: 44–48.
3. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Эмфизема и воздушные кисты легких. Пульмонология 2008; 5: 80–86.
4. Mitlehner W., Friedrich M., Dissmann W. Value of computer tomography in the detection of bullae and blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax. Respiration 1992; 59: 221–227.
5. Rigante D., Segni G., Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. Respiration 2001; 68 (6): 621–624.
6. Glesby M.G., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. J.A.M.A. 1989; 262 (4): 523–528.
7. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Функцион. диагн. 2009; 3: 61–87.

8. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Потапов В.В. Бронхо-легочный синдром при дисплазии соединительной ткани. В кн.: Материалы IV Регионального симпозиума "Дисплазия соединительной ткани". Омск; 1994. 4–10.
9. Василенко Г.П., Верещагина Г.Н., Долганова Д.Н. и др. Спонтанный пневмоторакс как проявление диспластического легкого. Сиб. консилиум 2000; 1 (11): 33–36.
10. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. Рос. мед. вести 2009; 14 (1): 102–111.
11. Stephenson S.F. Spontaneous pneumothorax: the sharp rib syndrome. Thorax 1976; 31 (4): 369–372.
12. Fujino S., Inoue S., Tezuka N. et al. Physical development of surgically treated patients with primary spontaneous pneumothorax. Chest 1999; 116 (4): 899–902.
13. De Paere A., Nuytinck L. Heritable collagen disorders: from genotype to phenotype. Acta Clin. Belg. 2001; 56: 10–16.
14. Bense L., Edhag O., Eklund G., Karlberg K.E. Occurrence of mitral valve prolapse in nonsmoker spontaneous pneumothorax patients (letter). Chest 1991; 99 (3): 791–792.
15. Bitar Z.I., Ahmed S., Amin A.E. et al. Prevalence of mitral valve prolapse in primary spontaneous pneumothorax. Prim. Care Respir. J. 2006; 15 (6): 342–345.

Информация об авторах

Вершинина Мария Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО ОмГМА; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: mver@yandex.ru

Гринберг Лев Моисеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО УГМА; тел. / факс: (343) 371-34-90; e-mail: lev_grin@mail.ru

Нечаева Галина Ивановна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО ОмГМА; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

Говорова Светлана Евгеньевна – аспирант кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО ОмГМА; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: mver@yandex.ru

Гершевич Вадим Михайлович – ассистент кафедры общей хирургии с курсом торакальной хирургии ГОУ ВПО ОмГМА; тел. / факс: (3812) 73-35-21; e-mail: vgershevich@mail.ru

Неретин Антон Викторович – к. м. н., старший научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии; тел. / факс: (343) 333-44-63; e-mail: lev_grin@mail.ru

Филатова Алена Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО УГМА; тел. / факс: (343) 371-34-90; e-mail: lev_grin@mail.ru

Поступила 16.06.11

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616.25-003-217-06:616-018.2-007