

# Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: клиничко-морфологические параллели

М.В.Вершинина<sup>1</sup>, Л.М.Гринберг<sup>2,3</sup>, Г.И.Нечаева<sup>1</sup>, А.С.Филатова<sup>2</sup>, А.В.Неретин<sup>3</sup>, А.А.Хоменья<sup>1</sup>, С.Е.Говорова<sup>4</sup>

1 – ГБУЗ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России: 644043, Омск, ул. Ленина, 12;

2 – ГБУЗ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

3 – ФГБУ "Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России: 620039, Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, 50;

4 – БУЗОО "Городская клиническая больница № 1 им. А.Н.Кабанова": 644000, Омск, ул. Перелета, 7

## Primary spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: clinical and morphological parallels

M.V.Vershinina<sup>1</sup>, L.M.Grinberg<sup>2,3</sup>, G.I.Nechaeva<sup>1</sup>, A.S.Filatova<sup>2</sup>, A.V.Neretin<sup>3</sup>, A.A.Khomenya<sup>1</sup>, S.E.Govorova<sup>4</sup>

1 – State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 12, Lenina str., Omsk, 644043, Russia;

2 – State Institution "Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia;

3 – Federal Institution "Ural Research Institute of Phthiopulmonology", Healthcare Ministry of Russia: 50, 22 Parts"ezda str., Ekaterinburg, 620039, Russia;

4 – Budget Institution "A.N.Kabanov City Clinical Hospital N1": 7, Pereleta str., Omsk, 644000, Russia

### Резюме

**Цель.** Уточнение механизмов возникновения первичного спонтанного пневмоторакса (СП) у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). **Материалы и методы.** Проведено обследование пациентов ( $n = 42$ ) молодого возраста с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома при ДСТ без эпизодов СП в анамнезе. Данные клиничко-функционального, рентгенологического и молекулярно-генетического обследования сопоставлены с морфологическими находками, полученными при исследовании резектатов легких у пациентов ( $n = 165$ ), которым было проведено оперативное вмешательство по поводу первичного СП. **Результаты.** При клиничко-морфологическом сопоставлении выявлены определенные закономерности, позволившие выделить 2 патологических процесса, лежащих в основе формирования эмфиземы у лиц с ДСТ. **Заключение.** Подтверждена гипотеза о наличии причинно-следственной связи между наследственными нарушениями соединительной ткани и формированием буллезной эмфиземы у лиц молодого возраста.

**Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, буллезная эмфизема, первичный спонтанный пневмоторакс.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-340-349

### Summary

**The aim.** Objective of this study was to define pathologic mechanisms of primary spontaneous pneumothorax in patients with connective tissue dysplasia (CTD). **Methods.** We followed-up 42 young patients with CTD and bullous emphysema in the lung CT without history of primary spontaneous pneumothorax. Results of clinical, functional, radiological and molecular testing were compared with morphological examination of resected lung tissue specimens from 165 patients underwent lung surgery for primary spontaneous pneumothorax. **Results.** Two mechanisms underlying emphysema in CTD patients were defined. **Conclusion.** The results supported a hypothesis of causative relationship between congenital CTD and bullous emphysema in young patients.

**Key words:** congenital CTD, bullous emphysema, primary spontaneous pneumothorax.

Спонтанный пневмоторакс (СП) представляет собой состояние, характеризующееся скоплением воздуха в плевральной полости вследствие возникновения ее патологического сообщения с воздухоносными путями, не связанного с травмой или медицинским вмешательством [1]. Несмотря на то, что техника оперативного вмешательства при СП с каждым годом совершенствуется, данное состояние остается одним из самых частых поводов для неотложной госпитализации в отделение торакальной хирургии [2]. Особое внимание исследователей привлекает первичный или идиопатический СП, возникающий преимущественно у молодых мужчин, причина которого, как следует из определения, остается неизвестной [3].

Одной из гипотез возникновения первичного СП является предположение о наличии причинно-следственной связи между наследственно обусловленными нарушениями структуры волокон соединительной ткани и формированием субплеврально расположенных воздушных полостей (булл или блебов) [4], которые, по мнению большинства авторов, являются морфологическим субстратом возникновения первичного СП [5]. Одним из доказательств данного предположения является хорошо известный факт вторичного характера СП при некоторых моногенных синдромах, прежде всего синдроме Марфана [6]. Однако с современных позиций наследственные нарушения соединительной ткани имеют преимущественно полигенно-мультифакторный тип наследова-

ния и распространены в популяции гораздо в большей степени, чем моногенные синдромы. На постсоветском пространстве за таким видом наследственных нарушений соединительной ткани прочно закрепился термин "дисплазия соединительной ткани" (ДСТ) [7]. Широко распространена также точка зрения, согласно которой генез первичного СП может быть обусловлен  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточностью, однако при обследовании пациентов с первичным СП снижения концентрации  $\alpha_1$ -антитрипсина не выявлено, не обнаружено также и значимых различий между частотой носительства дефицитных аллелей P1Z и P1S у пациентов с первичным СП и контрольной группой [8].

Частота встречаемости первичного СП у пациентов с ДСТ по разным данным составляет 4–5 %, что по аналогии с синдромом Марфана позволило считать СП одним из критериев диагностики ДСТ [9]. По данным собственных исследований, ДСТ была диагностирована у 75 % пациентов с первичным СП, причем у  $\approx 50$  % из них имелись выраженные, прогностически неблагоприятные признаки поражения отдельных органов и систем [10]. Были выявлены клинически значимые ассоциации между развитием первичного СП и носительством мутантных аллелей генов матричных металлопротеиназ (ММП) 1-го и 9-го типов [8]. В результате анализа большого объема клинического материала был выделен буллезный вариант бронхолегочного синдрома при ДСТ, характеризующийся бессимптомным носительством субплеврально расположенных булл или блябов у 25 % молодых мужчин с фенотипическими признаками ДСТ [11]. Идентифицированы и некоторые другие особенности макроструктуры легких, составившие, наряду с воздушными полостями, рентгенологическую семиотику бронхолегочного синдрома при ДСТ [12].

В то же время конкретные механизмы формирования воздушных полостей у лиц молодого возраста с ДСТ остаются неясными и требуют уточнения. Решение данной задачи предполагает как морфологическую верификацию эмфизематозных изменений, так и поиск параллелей между различными клинико-функциональными параметрами и характером морфологических изменений легочной ткани у пациентов с ДСТ.

Целью исследования явилось уточнение механизмов возникновения первичного СП у пациентов с ДСТ на основе сопоставления клинических и морфологических данных.

## Материалы и методы

Для выполнения поставленных задач анализировались и сопоставлялись результаты обследования 2 независимых групп: 1-я – пациенты с рентгенологически верифицированным буллезным вариантом ДСТ, но без эпизодов первичного СП в анамнезе (клиническая часть исследования); 2-я – подвергшиеся хирургическому вмешательству в связи с эпизодом первичного СП (морфологическая часть исследования).

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России.

## Клиническое исследование

Клиническая оценка состояния респираторной системы у пациентов с ДСТ проводилась на базе клиники ГБУЗ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. В исследование были включены пациенты ( $n = 42$ ) с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома ДСТ, т. е. лица, у которых по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) были выявлены субплеврально расположенные буллы и / или блябы. Критериями исключения являлись острые и хронические заболевания органов дыхания (в т. ч. зарегистрированный ранее эпизод первичного СП), проявления которых, по мнению исследователей, могли повлиять на анализируемые параметры; указания в анамнезе на наличие психических расстройств психотического уровня и патологических зависимостей за исключением табакокурения; наличие абсолютных или относительных противопоказаний к методам исследования; беременность и период лактации.

Диагноз ДСТ устанавливался на основании комплексной оценки фенотипических критериев [13, 14]. Для выявления симптомов хронического бронхита проводилось анкетирование с использованием Международного респираторного опросника для выявления респираторных симптомов (ECSC). Интенсивность одышки оценивалась по шкале слабости MRC (*Medical Research Council Weakness Scale*). Для скрининговой диагностики гипервентиляционного синдрома анализировались данные Наймигенского опросника. Исследование функциональных показателей внешнего дыхания проводилось при помощи диагностического комплекса *MicroLAB (Lassamed, Великобритания)*, а также анализировались результаты 6-минутного шагового теста (6-МШТ), проводимой по общепринятой методике. Сила дыхательных мышц оценивалась при помощи прибора *MicroRPM (Lassamed, Великобритания)*. Эходоплерографическое исследование осуществлялось на ультразвуковом сканере *Vivid 3 (General Electric, США)*. МСКТ ОГК проводилась с применением методик высокого разрешения и функциональных проб на аппарате *Aquilion-64 (Toshiba, Япония)*, параметры сканирования:  $sl 0,5$  мм, 120 кВ, 200–300 mAs с обработкой данных на рабочей станции *Vitreia*. Для определения генетического полиморфизма генов ММП-1 (1607insG) и ММП-9 (C-1562T) использовались праймеры и комплект реагентов для амплификации SNP-экспресс, синтезированные НПФ "Литех" (Москва). Для определения клинических значимых ассоциаций изучаемых полиморфных локусов использовались результаты обследования практически здоровых лиц без ДСТ контрольной группы ( $n = 196$ ).

## Морфологическое исследование

Морфологическая часть исследования выполнена на базе централизованного патологоанатомического отделения ФГБУ "Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России (заведующий — д. м. н., профессор Л.М.Гринберг). Материалом для исследования послужили резецированные части легкого (далее — резектаты) больных ( $n = 165$ ), госпитализированных в хирургическую клинику легочного центра по поводу эпизода первичного СП. При госпитализации всем пациентам была проведена атипичная резекция легкого из торакоскопического мини-доступа с последующей индукцией плевродеза одним из общепринятых методов. В зависимости от количества и выраженности фенотипических признаков ДСТ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с ДСТ — 136 (82,4 %); 2-я — без ДСТ — 29 (17,6 %) больных.

Морфологические методы включали макроскопическое и микроскопическое исследование резектатов легких в гистотопографических срезах. В каждом случае забиралось  $\geq 10$ –15 кусочков, которые фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине и заливались в парафин по общепринятой методике. Использовались гистологическая и гистохимическая окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и комбинированная окраска пикрофуксином и фукселином и т. п.

Описание и статистическая обработка полученных результатов проводилась с учетом характера распределения и типа данных. Для описания количественных признаков использовались медиана ( $Me$ ) и интерквартильный размах ( $LQ$ – $HQ$ ). Сравнение независимых выборок проводилось с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни для 2 выборок и  $H$ -критерия Краскелла–Уоллиса для 3 выборок. Для описания и сравнения качественных признаков применялись относительная частота (%) и доверительный интервал (ДИ), критерий  $\chi^2$  и угловой критерий Фишера ( $\phi$ ). Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции рангов Спирмена ( $R$ ) с определением его достоверности. Бинарный вид переменных: 1 — отсутствие симптома; 2 — наличие симптома. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы  $p$  принимался равным 0,05. Анализ данных проводился с использованием пакета программ *Statistica 6.0*.

## Результаты обследования пациентов с ДСТ при буллезном варианте бронхолегочного синдрома

Средний возраст пациентов с ДСТ с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома составил 21,8 года. Все пациенты принадлежали к мужскому полу; регулярно курили 29 (69 %), индекс курения (ИК) составил 3,8 пачко-лет.

Кашель по утрам отмечался у 22 обследованных, причем в большинстве случаев кашель продолжался  $> 3$  мес. в году и сопровождался выделением мокроты. При анализе шкалы MRC симптом одышки был выявлен в 28 (65 %) случаях, при этом преобладала

одышка легкой степени, которая отмечалась респондентами при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение. При анализе результатов ответов респондентов на вопросы Наймигенского опросника диагностический порог гипервентиляционного синдрома достигнут в 3 (7 %) случаях.

При исследовании функционального состояния бронхолегочной системы  $Me$  как объемных, так и скоростных спирометрических показателей оставались в пределах диапазона нормальных значений. Частота встречаемости формы кривой поток–объем, характерной для ранних стадий обструктивных нарушений, составила 5 (12 %) случаев. Снижение силы инспираторных и экспираторных мышц относительно расчетных должных значений было выявлено в 4 (9 %) и 2 (5 %) случаях соответственно. При выполнении 6-МШТ показатели сатурации кислородом находились в диапазоне нормальных значений. Среднее значение десатурации ( $\Delta SaO_2$ ) не превысило 2 %. Пройденная за 6 мин дистанция была близка к расчетным значениям и составила в среднем 94 %.

При проведении эхокардиографии не выявлено умеренных или выраженных отклонений исследуемых показателей от референсных значений, хотя в ряде случаев показатели находились на верхней границе нормы или попадали в градацию незначительных нарушений. Наблюдалось некоторое увеличение медиан показателей продольного размера правого желудочка и среднего давления в легочной артерии.

При проведении инспираторно-экспираторной МСКТ ОГК у всех пациентов были диагностированы буллы и / или блебы, что являлось критерием включения в данный этап исследования. Воздушные полости во всех случаях имели субплевральную локализацию и визуализировались в области верхушек легких. В 27 (65 %) случаях размеры воздушных полостей не превышали 1 см (блебы), в 15 (35 %) случаях размер полостей был  $> 1$  см (буллы). Участки центриацинарной эмфиземы (ЦАЭ) определялись на инспираторных и экспираторных сканах в виде четко отграниченных, но не имеющих стенок зон повышенной пневматизации, что отличало их от булл и блебов. Данный симптом был диагностирован в 6 (14 %) случаях.

Фиброз перибронхиальной ткани (без формирования бронхоэктазов) был зарегистрирован у 18 (43 %) пациентов. Участки локального фиброза определялись в виде высокоплотных структур неправильной тяжелой формы и были выявлены в 8 (19 %) случаях. Самой частой находкой являлись плевроапикальные спайки, они были выявлены у 26 (62 %) больных; в  $\approx 50$  % случаев спайки определялись в виде тонких линейных двусторонних структур, однако у ряда пациентов отмечались односторонняя локализация спаек с субплевральными фиброзными наложениями толщиной  $\leq 5$  мм.

Эффект неравномерной пневматизации легочной ткани в виде субплевральных и лобулярных воздушных ловушек наблюдался у 7 (17 %) пациентов.

Ловушки небольших размеров визуализировались на выдохе преимущественно в нижних отделах легких и были немногочисленными.

При молекулярно-генетическом исследовании для гена ММП-1 (-1607insG) у пациентов с ДСТ было установлено статистически значимое уменьшение частоты как нормального гомозиготного генотипа G / G (12,0 % vs 58,6 % в группе сравнения;  $\chi^2 = 101,63$ ;  $p = 0,0005$ ), так и гетерозиготного генотипа G / GG (52,1 % vs 24,5 %;  $\chi^2 = 32,8$ ;  $p = 0,0005$ ). Частота мутантного гомозиготного генотипа GG / GG была значительно выше в группе пациентов с ДСТ (35,3 % vs 16,9 %;  $\chi^2 = 17,59$ ;  $p = 0,0006$ ). Носительство аллеля GG также достоверно чаще наблюдалось у пациентов с ДСТ (61,9 % vs 29,1 %;  $\chi^2 = 90,33$ ;  $p = 0,0005$ ) и ассоциировалось с более чем 3-кратным увеличением вероятности наличия ДСТ (относительный риск – ОР – 3,9; 95%-ный ДИ – 2,9–5,3).

Различия в частоте аллельных вариантов полиморфного локуса С-1562Т гена ММП-9 были установлены как для гомозиготного, так и для гетерози-

готного генотипов. Носительство нормального гомозиготного генотипа С / С преобладало в каждой группе, однако у пациентов с ДСТ значимо чаще регистрировалось носительство мутантного аллеля Т в виде гетерозиготы С / Т (27,5 vs 8,1;  $\chi^2 = 25,11$ ;  $p = 0,0005$ ). Наличие ДСТ ассоциировалось с носительством гетерозиготного генотипа С / Т (ОР – 4,2; 95%-ный ДИ – 2,3–8,0) и аллеля Т (ОР – 2,7; 95%-ный ДИ – 1,6–4,5).

#### Результаты морфологического исследования резектатов легких у пациентов с первичным СП

Средний возраст пациентов (142 (86 %) – представители мужского пола), подвергшихся резекции легких по поводу первичного СП, составил 23,3 года; 110 (66,5 %) из которых – курильщики (средний ИК – 4,3 пачко-лет). Первый эпизод СП был зарегистрирован у 18 (10,9 %) пациентов, рецидив СП со стороны предшествующего эпизода наблюдался у 124 (75,1 %), в 23 (14 %) случаях зарегистрирован рецидив СП с противоположной стороны. У всех лиц

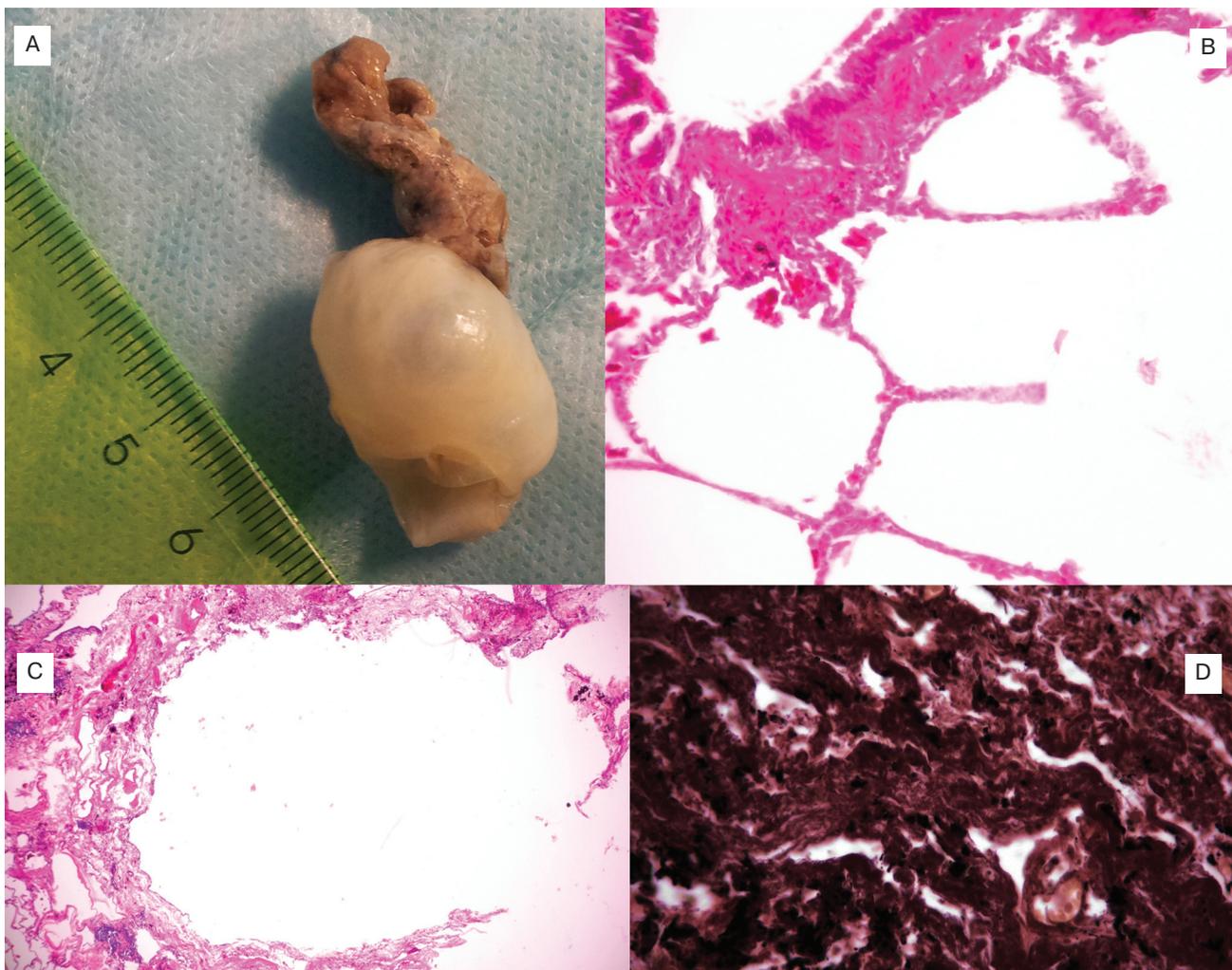


Рис. 1. Морфологические изменения со стороны легких и плевры при СП по материалам резекций легких: А – булла в резецированном фрагменте легкого. Фиксированный макропрепарат; В – панацинарная эмфизема (ПАЭ) и пневмосклероз;  $\times 80$ ; окраска гематоксилином и эозином; С – формирование бронхиолярной полости (бронхиолярной кисты). Клапанный механизм;  $\times 100$ ; окраска гематоксилином и эозином; D – гиперэластоз в зоне ателектатического рубца (субплевральный цирроз);  $\times 200$ ; окраска пикрофуксин-фукселином  
 Figure 1. Morphological disorders of the lungs and the pleura in patients with spontaneous pneumothorax (according to morphological examination of resected lung specimens): (A), bulla in a resected lung sample (fixed macro samples); (B), panacinar emphysema and sclerosis; hematoxylin and eosin stained slides; magnification  $\times 80$ ; (C), bronchiolar cavity (bronchiolar cyst) formation, valve mechanism, hematoxylin and eosin stained slides, magnification  $\times 100$ ; (D), hyperelastosis in a focus of atelectatic scar (subpleural cirrhosis); picrofuchsin stained slides; magnification  $\times 200$

с рецидивом СП хирургическая помощь при предшествующем эпизоде СП ограничивалась дренированием плевральной полости.

При макроскопическом и микроскопическом исследовании резектатов легких пациентов с первичным СП были выявлены следующие морфологические изменения (рис. 1):

Со стороны легких:

- эмфизема:
  - с воздушными полостями;
  - без воздушных полостей;
- субплевральный лентовидный цирроз;
- легкое курильщика;
- другие морфологические изменения легких:
  - гипоателектаз легочной ткани;
  - фиброателектаз;
  - воспалительные изменения интерстиция;
  - склеротические изменения интерстиция.

Со стороны плевры:

- дефект плевры;
- внутриплевральные спайки;
- реактивный плеврит (пневмоплеврит).

В большинстве случаев наблюдалось как сочетание различных видов морфологических изменений со стороны легких или плевры, так и сочетанное поражение и легких, и плевры.

**Эмфизема.** При анализе морфологических находок выделялись эмфизема с воздушными полостями (буллезная), к которой были отнесены все случаи выявления булл и / или блябов, и эмфизема без полостей – ЦАЭ и ПАЭ. Поскольку во всех случаях парасептальной (дистальной ацинарной) эмфиземы были выявлены блябы, данные резектаты были отнесены к группе эмфизем с воздушными полостями. В большинстве случаев наблюдалось сочетание разных видов эмфиземы в 1 резектате.

Распределение видов эмфиземы между группами в сопоставлении с частотой встречаемости воздушных полостей представлено на рис. 2.

В группе пациентов с ДСТ ПАЭ диагностировалась в 2 раза чаще, чем ЦАЭ, в то время как в группе пациентов без ДСТ чаще диагностировались ЦАЭ.

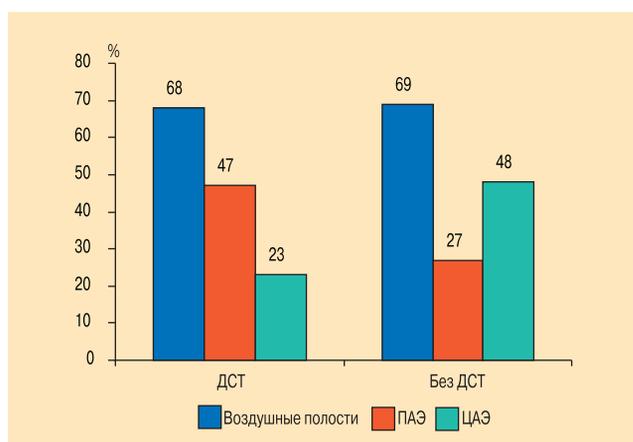


Рис. 2. Частота встречаемости отдельных видов эмфиземы при первичном СП по данным резекций легких

Figure 2. Frequency of certain types of emphysema in patients with primary spontaneous pneumothorax (according to morphological examination of resected lung specimens)

**Субплевральный лентовидный цирроз.** Данный морфологический феномен был описан в 2008 г. Л.М.Гринбергом и А.С.Филатовой как очаговый фиброателектаз легкого, локализующийся, как правило, в верхушечном сегменте и имеющий лентовидную (полосовидную) форму [5]. По мнению авторов субплевральный лентовидный цирроз морфогенетически связан с неполным расправлением верхушечного сегмента при предшествующем эпизоде СП.

**Легкое курильщика.** Морфологическим критерием легкого курильщика табака являлось обнаружение альвеолярных макрофагов, нагруженных ингалярованными зернами смолы и имеющих типичную золотисто-коричневую зернистость в цитоплазме (макрофаги курильщика). Данный вид клеток был обнаружен в 102 (62 %) резектатах, в т. ч. у 80 (48,5 %) пациентов группы ДСТ и у 22 (13,5 %) больных без ДСТ. Во всех случаях выявления макрофагов курильщика в резектатах пациентов визуализировались признаки проксимального хронического бронхита и бронхиолита в виде воспалительной инфильтрации и склеротических изменений стенки бронха, ЦАЭ, микроателектазов.

**Другие морфологические изменения легких.** При изучении морфологической картины в резектатах легких у пациентов с СП, помимо описанных морфологических находок в легочной ткани, констатировалось наличие диффузно-очаговых гипо- и ателектатических, склеротических и воспалительных изменений. При окраске микропрепаратов пикрофуксином и фукселином в ателектатических участках определялся гиперэластоз, обусловленный спадением альвеол и сближением межальвеолярных перегородок. Подобные изменения были диагностированы в 45 % резектатов, частота их встречаемости не имела различий между группами пациентов с ДСТ и без таковой. В немногочисленных случаях выявлялась гипертрофия стенки артерий небольшого калибра без признаков воспаления и тромбоза. Выраженных воспалительных и обструктивных изменений в бронхах (бронхит / бронхиолит) в исследованных случаях не выявлено.

**Дефект плевры.** При макроскопическом исследовании точечный или линейный дефект висцеральной плевры был диагностирован в 37 (22,5 %) резектатах. Величина дефекта не превышала 2–3 мм, в ряде случаев в зоне дефекта визуализировались очаговые кровоизлияния и признаки воспалительной реакции. Значимых различий между группами пациентов с ДСТ и без ДСТ, а также при сравнении групп пациентов с 1-м эпизодом и рецидивом СП не получено.

**Внутриплевральные спайки.** Внутриплевральные спайки в виде тонких тяжей между париетальной и висцеральной плеврой определялись в 56 (34 %) резектатах. Микроскопически спайки представляли собой участки грануляционной ткани с выраженным фиброзом и толстостенными сосудами, частично тромбированными.

**Реактивный плеврит (пневмоплеврит).** Воспалительный, преимущественно фибринозный ограниченный процесс в плевральной полости был выявлен

в 84 (51 %) резектатах у пациентов с первичным СП. При исследовании микропрепаратов выявлялась инфильтрация плевры воспалительными клетками, фибриновые наложения, пролиферация клеток мезотелия и макрофагов с единичными гигантскими многоядерными клетками. В части случаев наблюдалась организация плеврита в виде замещения фибрина грануляционной тканью различной степени зрелости.

### Клинико-морфологические сопоставления

При сопоставлении клинических данных и вида морфологических находок в резектатах легких необходимо учитывать, что материал для морфологического исследования был получен в момент неотложного хирургического состояния, что ограничивало информативность клинического обследования пациентов с первичным СП. Вследствие этого прямые сопоставления проводились только для тех параметров, которые не зависели от факта возникновения СП (возраст, пол, наличие ДСТ, интенсивность курения). Для анализа остальных данных, в т. ч. клини-

ко-функциональных, рентгенологических и молекулярно-генетических, изучались корреляционные связи между морфологическими находками и результатами обследования пациентов с ДСТ с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома.

В свою очередь из массива морфологических находок были исключены те, генез которых ассоциировался с текущей острой хирургической ситуацией (ателектаз легочной ткани, воспалительные изменения плевры и интерстиция, дефекты плевры).

Остальные виды морфологических находок были разделены на 2 подгруппы (эмфизематозные и неэмфизематозные), с которыми и сопоставлялись клинические данные. При анализе учитывался вид эмфиземы: с изолированными воздушными полостями – буллезная эмфизема (БЭ), преимущественно ПАЭ и ЦАЭ без полостей и случаи сочетания различных видов эмфиземы в 1 резектате. К неэмфизематозным изменениям легких и плевры были отнесены легкое курильщика табака, субплевральные ленто-видный цирроз и внутривисцеральные спайки.

**Таблица 1**  
*Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы по данным резекций легких*  
**Table 1**  
*Comparison of clinical parameters in different types of emphysema*

Показатель	БЭ, n = 47	ПАЭ, n = 19	ЦАЭ, n = 33	БЭ + ЦАЭ, n = 66	p <sub>1-4</sub>
Средний возраст, годы	21,3	22,5	26,8	24,3	> 0,05
Мужчины, n (%)	39 (82,9)	15 (78,9)	28 (84,8)	60 (90,9)	> 0,05
Женщины, n (%)	8 (17,1)	4 (21,1)	5 (15,2)	6 (9,1)	> 0,05
Выявлена ДСТ, n (%), в т. ч.:	40 (85,1)	15 (78,9)	28 (84,8)	53 (80,3)	> 0,05
выраженная	28 (59,6)	8 (42,1)	11 (33,3)	33 (50,0)	< 0,05
маловыраженная	12 (25,5)	7 (36,8)	17 (51,5)	20 (30,3)	< 0,05
Регулярное курение, n (%)	30 (63,8)	10 (52,6)	24 (72,7)	46 (69,7)	> 0,05
ИК, Me (LQ–HQ)	2,0 (1,5–2,6)	2,1 (1,4–2,5)	5,9 (4,2–7,8)	3,4 (2,8–6,1)	< 0,05

**Таблица 2**  
*Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы у пациентов с ДСТ по данным корреляционного анализа*  
**Table 2**  
*Correlations between clinical characteristics and different types of emphysema in patients with CTD*

Показатель	БЭ, n = 40		ПАЭ, n = 15		ЦАЭ, n = 28		БЭ + ЦАЭ, n = 53	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Хронический бронхит (ECSC)	0,33	0,09	0,02	0,15	0,31	0,03	0,46	0,27
Гипервентиляционный синдром	0,51	0,14	0,02	0,08	0,04	0,41	0,22	0,68
Шкала MRC	-0,23	0,33	-0,64	0,64	0,31	0,07	0,58	0,19
Обструктивные нарушения	-0,07	0,17	-0,03	0,37	0,29	0,001	0,37	0,03
Рестриктивные нарушения	-0,34	0,26	0,32	0,16	0,12	0,62	0,02	0,44
Сила дыхательных мышц	0,67	0,13	-0,16	0,32	0,02	0,08	0,31	0,43
6-МШТ	0,05	0,08	0,32	0,28	-0,13	0,19	0,52	0,27
СДЛА	0,30	0,62	-0,26	0,22	-0,43	0,75	0,23	0,33
Данные КТВР ОГК:								
перибронхиальный фиброз	0,53	0,10	0,32	0,65	0,48	0,01	0,44	0,01
плевроапикальные спайки	0,04	0,43	0,35	0,06	0,50	0,14	0,06	0,32
локальный фиброз	0,51	0,07	0,26	0,42	0,04	0,31	0,26	0,52
воздушные ловушки	-0,08	0,9	0,16	0,30	0,27	0,04	0,38	0,08
Аллель GG гена MMP-1	0,69	0,001	0,48	0,04	-0,11	0,34	-0,57	0,44
Аллель T гена MMP-9	0,32	0,03	0,35	0,12	0,08	0,22	-0,21	0,59

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Клинико-морфологические сопоставления при эмфизематозных морфологических изменениях приведены в табл. 1 (прямые сопоставления для пациентов с первичным СП) и табл. 2 (корреляционный анализ по результатам обследования пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома при ДСТ).

Из данных табл. 1 следует, что, несмотря на более молодой возраст пациентов с БЭ и ПАЭ, статистической значимости данные различия не имели. Не выявлено и значимых гендерных различий, во всех группах доля мужчин составляла 80–90 %. Доля регулярных курильщиков не имела статистически значимых различий в сравниваемых подгруппах, однако ИК оказался существенно меньше у пациентов с БЭ и ПАЭ, чем у пациентов с ЦАЭ ( $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  ( $U$ ) < 0,05).

Основные клинико-морфологические сопоставления проводились при корреляционном анализе обобщенных данных обследования пациентов с буллезным вариантом ДСТ и результатов морфологического исследования резектатов легких у пациентов с ДСТ, перенесших первичный СП.

Из данных табл. 2 следует, что для ЦАЭ статистически значимые корреляции были получены в отношении обструктивных вентиляционных нарушений ( $R = 0,29$ ) и легочной гиперинфляции ( $R = 0,35$ ). Для БЭ и ПАЭ корреляций с какими-либо клинико-функциональными показателями не выявлено.

Таким образом, для БЭ и ПАЭ были выявлены слабые положительные корреляции с носительством мутантных аллелей генов ММП-1 и ММП-9, в то время как ЦАЭ ассоциировалась с обструктивными нарушениями, легочной гиперинфляцией, рентге-

**Таблица 3**  
*Клинико-морфологические сопоставления в зависимости от вида неэмфизематозных изменений легких и плевры по данным резекции легких*  
**Table 3**  
*Clinical characteristics of patients with different types of non-emphysematous pulmonary disorders (according to morphological examination of resected lung specimens)*

Показатель	Субплевральный лентовидный цирроз, n = 78	Легкое курильщика, n = 102	Внутриплевральные спайки, n = 56	$p_{1-3}$ (H)
Средний возраст, годы	22,1	27,1	23,5	> 0,05
Мужчины, n (%)	68 (87,1)	93 (91,2)	48 (85,7)	> 0,05
Женщины, n (%)	10 (12,9)	9 (8,8)	8 (14,3)	> 0,05
Выявлена ДСТ, n (%), в т. ч.:	72 (92,3)	80 (78,4)	49 (87,5)	< 0,05
выраженная	43 (55,1)	32 (31,4)	34 (60,7)	< 0,05
маловыраженная	29 (37,2)	48 (68,6)	15 (26,8)	< 0,05
Регулярное курение, n (%)	50 (64,1)	102 (100 %)	38 (67,8)	< 0,05
ИК, Me (LQ–HQ)	2,3 (1,6–3,5)	4,9 (2,8–7,0)	2,7 (1,9–5,0)	< 0,05

**Таблица 4**  
*Клинико-морфологические сопоставления при неэмфизематозных изменениях легких и плевры у пациентов с ДСТ по данным корреляционного анализа*  
**Table 4**  
*Correlations between clinical characteristics and different types of non-emphysematous pulmonary disorders*

Результаты обследования	Субплевральный лентовидный цирроз, n = 72		Легкое курильщика, n = 80		Внутриплевральные спайки, n = 49	
	R	p	R	p	R	p
Хронический бронхит (ECSC)	0,69	0,32	0,45	0,005	0,16	0,23
Гипервентиляционный синдром	0,68	0,78	0,94	0,26	0,35	0,66
Шкала MRC	0,46	0,33	–0,98	0,99	0,55	0,21
Обструктивные нарушения	–0,60	0,19	0,13	0,11	–0,88	0,37
Рестриктивные нарушения	–0,04	0,34	0,88	0,64	0,65	0,25
Сила дыхательных мышц	0,18	0,88	0,06	0,13	0,88	0,69
6-МШТ	0,66	0,46	0,95	0,76	0,36	0,32
СДЛА	0,31	0,35	0,11	0,63	0,16	0,29
<b>Данные КТВР ОГК:</b>						
воздушные полости	0,03	0,75	0,55	0,64	0,84	0,24
эмфизема без полостей	0,08	0,32	0,62	0,41	0,38	0,95
перибронхиальный фиброз	0,84	0,36	0,29	0,27	0,45	0,34
локальный фиброз	0,29	0,04	–0,95	0,71	–0,16	0,36
воздушные ловушки	0,25	0,49	0,63	0,06	0,34	0,48
Аллель GG гена ММП-1	0,32	0,16	0,73	0,62	0,92	0,24
Аллель T гена ММП-9	0,15	0,10	0,56	0,68	–0,35	0,21

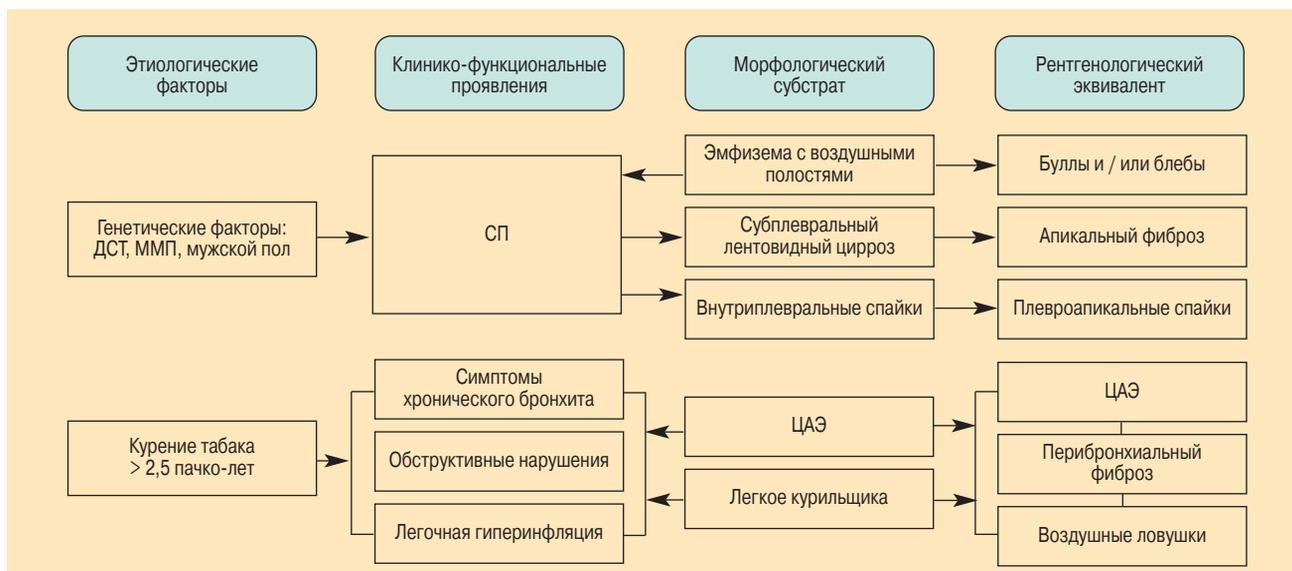


Рис. 3. Клинико-морфологические сопоставления у пациентов с ДСТ по данным резекций легких  
 Figure 3. Clinical and morphological comparison in CTD patients (according to morphological examination of resected lung specimens)

нологическими признаками перибронхиального фиброза и воздушных ловушек.

Сопоставления неэмфизематозных морфологических находок с анамнестическими данными пациентов, перенесших пневмоторакс, представлены в табл. 3.

При анализе данных не выявлено значимых возрастных и гендерных различий между подгруппами с разными видами неэмфизематозных изменений, однако имелись существенные различия в частоте выявления ДСТ и анамнезе курения. При попарном сравнении легкое курильщика реже ассоциировалось с ДСТ, чем субплевральный лентовидный цирроз ( $p_{1-2}(\phi) < 0,005$ ), при этом в отличие от 2 других подгрупп, у пациентов преобладали маловыраженные формы ДСТ ( $p_{1-2}, p_{2-3}(\phi) < 0,001$ ). При анализе доли регулярных курильщиков легкое курильщика закономерно ассоциировалось с курением (100 %), что было значимо больше, чем при других морфологических находках ( $p_{1-2}, p_{2-3}(\phi) < 0,001$ ).

Результаты корреляционного анализа между данными обследования пациентов с буллезным вариантом ДСТ и результатами морфологического исследования приведены в табл. 4.

При корреляционном анализе для неэмфизематозных изменений выявлены всего 2 значимые взаимосвязи: слабая положительная связь между локальным фиброзом и субплевральным лентовидным циррозом ( $R = 0,29$ ) и положительная связь средней силы между симптомами хронического бронхита и легким курильщика табака ( $R = 0,45$ ).

Обобщенные результаты клинико-морфологических сопоставлений приведены на рис. 3.

## Результаты и обсуждение

Методом статистического анализа выделены 2 патологических процесса, отличающихся по этиопатогенезу, клинико-функциональным и рентгенологическим проявлениям и имеющих разный прогноз.

Первый патологический процесс заключается в формировании субплеврально расположенных воздушных полостей (булл и / или блебов) на фоне неизменной легочной ткани или в сочетании с участками ПАЭ. В большинстве случаев наличие воздушных полостей не ассоциировалось с какой-либо клинической симптоматикой или функциональными изменениями. Буллезная эмфизема диагностировалась либо при проведении высокоразрешающих рентгенологических методов, либо при возникновении патологического сообщения между плевральной полостью и воздухоносными путями с развитием СП. С высокой долей вероятности можно утверждать, что ведущую роль в возникновении воздушных полостей играют генетические факторы, в т. ч. ответственные за возникновение нарушений структуры волокон соединительной ткани.

Этиопатогенез первичного СП выглядит следующим образом: генетический дефект или совокупность дефектов определяется формированием морфологического субстрата – воздушных полостей, в основе формирования которых лежит деструкция межальвеолярных перегородок, в ряде случаев сочетающаяся с повреждением стенок терминальных бронхиол и приводящая к формированию локальной ПАЭ, а затем буллезной эмфиземы. Наличие полостей не проявляется клинически до момента развития СП, однако полости могут быть визуализированы при проведении компьютерной томографии. Данный вид эмфиземы не имеет прямых корреляций с интенсивностью курения и не может рассматриваться в рамках хронической обструктивной болезни легких в связи с отсутствием специфических изменений спирометрических показателей.

Второй патологический процесс, выделенный на основании анализа клинико-морфологических сопоставлений, заключается в формировании ЦАЭ, основным этиологическим фактором которой является курение. Доля курильщиков с ИК > 2,5 пачко-лет в группе пациентов с ЦАЭ была существенно

больше, чем в группе с буллами на фоне неизменной легочной ткани. В то же время зависимость от генетических факторов, хотя и присутствовала, но не была столь значимой. Доказательством роли курения в генезе ЦАЭ являлась и частота ее сочетания (85 %) с другим типичным морфологическим проявлением курения табака – легким курящего человека.

Наличие ЦАЭ коррелировало с продуктивным кашлем и обструктивными вентиляционными нарушениями, т. е. клинико-функциональными проявлениями хронического обструктивного бронхита. Рентгенологическими эквивалентами обструктивного бронхита являлись перибронхиальный фиброз, зоны эмфиземы и воздушные ловушки, визуализированные при проведении функциональной МСКТ ОГК. Сочетание бронхита и эмфиземы на почве курения типично для хронической обструктивной болезни легких, однако ни у одного пациента не было зарегистрировано значимого для постановки диагноза изменения спирометрических параметров  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ . Тем не менее формирование данной патологии при проспективном наблюдении представляется весьма вероятным.

При морфологическом исследовании у большинства обследованных отмечены признаки обоих патологических процессов, что создавало определенные трудности при анализе данных. Коморбидность процессов объясняется прежде всего спецификой набора материала. Как уже неоднократно подчеркивалось, любой исследуемый резектат изначально предполагал наличие воздушных полостей, т. к. был получен по поводу эпизода пневмоторакса. Однако у > 80 % обследованных одновременно присутствовали оба этиологических фактора: у них отмечались признаки ДСТ и они являлись регулярными курильщиками. При статистическом анализе определены особенности пациентов в зависимости от выраженности каждого фактора по отдельности, но в реальной практике они, разумеется, сочетались и взаимодействовали между собой, формируя разнообразные порочные круги.

## Заключение

Несмотря на сложность взаимодействия генетических и средовых факторов, без понимания биологии развития заболевания невозможно создание рациональных подходов к профилактике и лечению пациентов с ДСТ.

## Литература

1. Авдеев С.Н. Пневмоторакс. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (10): 874–882.
2. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких. Донецк: *Східний видавничий дім*; 2007.
3. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Спонтанный пневмоторакс – этиопатогенез, патоморфология (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2008; 13 (58): 82–89.
4. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. и др. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной

эмфиземы: останется ли "первичным" первичный спонтанный пневмоторакс? *Лечащий врач*. 2012; 9: 14–18.

5. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Эмфизема и воздушные кисты легких. *Пульмонология*. 2008; 5: 80–86.
6. 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.
7. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб: *Элби-СПб*; 2009.
8. Вершинина М.В., Говорова С.Е., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования. *Пульмонология*. 2012; 2: 34–39.
9. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М.; 2012.
10. Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И. и др. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов. *Пульмонология*. 2011; 6: 43–48.
11. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. и др. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани. *Пульмонология*. 2013; 6: 21–27.
12. Вершинина М.В., Скрипкин Д.А., Нечаева Г.И. и др. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани. *Пульмонология*. 2013; 2: 46–51.
13. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. *Российские медицинские вестни*. 2009; XIV (1): 76–86.
14. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск; 1994.

Поступила 18.05.15

УДК 616.25-003.219-06:616.018.2-007-23

## References

1. Avdeev S.N. Pneumothorax. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (10): 874–882 (in Russian).
2. Vysotskiy A.G. Bullous lung emphysema. Donetsk: *Shkidniy vidavnicchiy dim*. 2007 (in Russian).
3. Filatova A.S., Grinberg L.M. Spontaneous pneumothorax: etiology, pathogenesis, histopathology (review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 13 (58): 82–89 (in Russian).
4. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M. et al. Connective tissue dysplasia and pathogenesis of bullous emphysema: is primary spontaneous pneumothorax really primary? *Lechashchiy vrach*. 2012; 9: 14–18 (in Russian).
5. Filatova A.S., Grinberg L.M. Emphysema and air-filled lung cysts. *Pul'monologiya*. 2008; 5: 80–86 (in Russian).
6. 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.
7. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia Practical handbook. Saint-Petersburg: *Elbi-SPb*; 2009 (in Russian).
8. Vershinina M.V., Govorova S.E., Nechaeva G.I., Grinberg L.M. Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: molecular findings. *Pul'monologiya*. 2012; 2: 34–39 (in Russian).
9. Inherited connective tissue disorders. Russian guidelines. Moscow; 2012 (in Russian).

10. Vershinina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I. et al. Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: phenotypic characteristics of the patients. *Pul'monologiya*. 2011; 6: 43–48 (in Russian).
11. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M. et al. Clinical patterns of bronchopulmonary syndrome associated with connective tissue dysplasia. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 21–27 (in Russian).
12. Vershinina M.V., Skripkin D.A., Nechaeva G.I. et al. High-resolution computed tomography in diagnosis of pulmonary disease in patients with connective tissue dysplasia. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 46–51 (in Russian).
13. Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Konev V.P. et al. Clinical and prognostic criteria in connective tissue dysplasia. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2009; XIV (1): 76–86 (in Russian).
14. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I. Cardio-respiratory syndromes associated with connective tissue dysplasia. Omsk; 1994 (in Russian).

Received May 18, 2015

UDC 616.25-003.219-06:616.018.2-007-23

**Информация об авторах**

*Вершинина Мария Вячеславовна* – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГБОУ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (3812) 23-67-00; e-mail: Mver@yandex.ru

*Гринберг Лев Моисеевич* – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (343) 371-34-90; e-mail: lev\_grin@mail.ru

*Нечаева Галина Ивановна* – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ГБОУ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

*Филатова Алена Сергеевна* – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (343) 371-34-90; e-mail: lev\_grin@mail.ru

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

*Хоменья Анна Алексеевна* – к. м. н., врач-пульмонолог, преподаватель ЦМК "Терапия" Колледжа ГБОУ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (3812) 23-67-00; e-mail: annmary2005@yandex.ru

*Говорова Светлана Евгеньевна* – к. м. н., врач-терапевт БУЗОО "Городская клиническая больница № 1 им. А.Н.Кабанова"; тел.: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

**Authors information**

*Vershinina Mariya Vyacheslavovna*, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine and Family Medicine, State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (3812) 23-67-00; e-mail: Mver@yandex.ru

*Grinberg Lev Moiseevich*, MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy, State Institution "Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (343) 371-34-90; e-mail: lev\_grin@mail.ru

*Nechaeva Galina Ivanovna*, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine and Family Medicine, State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

*Filatova Alena Sergeevna*, PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, State Institution "Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (343) 371-34-90; e-mail: lev\_grin@mail.ru

*Neretin Anton Viktorovich*, PhD, Senior Researcher, Federal Institution "Ural Research Institute of Phthisiopulmonology", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (343) 333-44-63; e-mail: lev\_grin@mail.ru

*Khomenya Anna Alekseevna*, PhD, Teacher at Central Medical Commission on Therapy, College at the State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist; tel. / fax: (3812) 23-67-00; e-mail: annmary2005@yandex.ru

*Govorova Svetlana Evgen'evna*, PhD, therapist at the Budget Institution "A.N.Kabanov City Clinical Hospital N1"; tel.: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru