

УДК 616-005.4:616-018.2-007.17

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ РАННЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Т.Ф. Попова, И.А. Грибачева

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России
E-mail: popovamed07@rambler.ru

IMPLICATION OF THE DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE IN ELABORATION OF CHRONICLE CEREBRAL ISCHEMIA

T.F. Popova, I.A. Gribacheva

Novosibirsk State Medical University

У больных с хронической церебральной ишемией в молодом возрасте выявлены конституциональные, анатомические и функциональные нарушения, характерные для соединительнотканых дисплазий с полисистемным характером патологии. Важную роль играет комплекс качественных и количественных диспластических изменений краниовертебрального перехода.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, конституция, краниовертебральная аномалия, хроническая церебральная ишемия.

Constitutional, anatomy and functional peculiarities of the dysplasia of connective tissue with multi-system manifestation were found out in patients with chronicle cerebral ischemia. Complex of qualitative and quantitative peculiarities of the dysplasia of connective tissue are very important.

Key words: dysplasia of connective tissue, constitution, cranio-vertebral anomaly, chronicle cerebral ischemia.

Введение

Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, антропологии, неврологии, проводимые, как правило, на междисциплинарном уровне, позволили сформировать основы концептуального понимания влияния патологии соединительной ткани на отдельные анатомические и функциональные структуры организма. Особый интерес в связи с использованием морфофункциональных признаков в диагностике и про-

гнозе различных патологических процессов вызывает проблема дизонтогенеза. Дизгенезии обнаруживаются при многих заболеваниях и используются для оценки течения болезни. Одна из разновидностей дизонтогенеза обозначается как диспластичность и характеризует морфофункциональную дисгармоничность. Именно врожденные и наследственные аномалии соединительной ткани нередко лежат в основе и объединяют столь разные и на первый взгляд далекие друг от друга клинические синдромы [4]. Под термином дисплазия соедини-

тельной ткани (ДСТ) понимают нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением. Существуют условия для генетической гетерогенности аномалий развития и заболеваний. Важно отметить, что морфогенетическая функция соединительной ткани обеспечивает формирование структуры органов и тканей в эмбриогенезе. Частота единичных внешних диспластических фенотипических признаков чрезвычайно высока и достигает 94% [2, 10]. При клинико-генеалогическом обследовании родственников пациента с недифференцированной ДСТ обнаруживается «семейное накопление» проявлений соединительнотканной дисплазии [4, 9].

Наследственные аномалии и заболевания соединительной ткани встречаются очень часто, а их клинические проявления многолики и разнообразны [1, 2, 4, 9, 11, 13]. Больших достижений в изучении патологии клапанного аппарата сердца в структуре системного поражения соединительной ткани достигли кардиологи [4, 12, 14]. Особый интерес вызывают неврологические синдромы, ассоциированные с ДСТ [3]. Цель исследования: установить роль дисплазии соединительной ткани в формировании ранней хронической церебральной ишемии.

Материал и методы

В основу работы положено изучение 117 пациентов с хронической церебральной ишемией (ХЦИ) в возрасте до 45 лет, у которых имело место мелкоочаговое поражение белого и серого вещества головного мозга, подтвержденное методами нейровизуализации. Группу сравнения составили лица той же возрастной категории без признаков ХЦИ как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным. При выполнении работы использованы рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани, разработанные Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов в 2009 году [9]. В настоящей работе анализировались только недифференцированные дисплазии соединительной ткани, которые условно были разделены на внешние (изменения кожи и ее дериватов; изменения костей, суставов и позвоночника; особенности строения рук и ног; особенности строения ушной раковины, полости рта; особенности строения глаз; краниоцефальные признаки), выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние, то есть со стороны центральной нервной системы и внутренних органов (поражения клапанно-хордального аппарата, нефроптоз, аномалии развития почек и др.). Особое место занимала оценка телосложения, поскольку астеническое телосложение является одним из важных фенотипических признаков ДСТ. Оценка телосложения проводилась количественно с расчетом роста-веса показателя, снижение которого на 20 и более процентов (при норме 37–40%) указывает на астенический вариант. Для ДСТ характерно сочетание астени-

ческого телосложения с краниоцефальными признаками. В зависимости от величины головного указателя определялись следующие краниотипы: долихокефалия мезокефалия, брахицефалия. Количественные и качественные изменения краниовертебрального перехода исследовались с помощью магнитно-резонансной томографии, а также рентгенологического исследования черепа (боковая проекция) и шейного отдела позвоночника.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакетов стандартных программ Statistica for Windows (5,5) и представлены в виде таблиц. Стандартная обработка включала расчет средних арифметических величин (M) и их ошибок (m). Значимость различий между средними значениями показателей в группах оценивали при помощи t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. Для сравнения качественных признаков в группах использовали критерий χ^2 Пирсона и корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении множества фенотипических признаков ДСТ и микроаномалий в группе больных с ХЦИ обращало на себя внимание, что наиболее яркие, бросающиеся в глаза стигмы, касались изменений скелета и кожи. Приблизительно у 2/3 пациентов отмечались изменения кожи и ее дериватов (26,8%), такие как повышенная растяжимость кожи, наличие очагов депигментации или множества пигментных пятен, стрии, сухая морщинистая кожа, повышенная ломкость ногтей; изменения костей, суставов и позвоночника (13,6%) в виде привычных вывихов, подвывихов, сколиоза, деформации грудной клетки, добавочных ребер, сакрализации и люмбализации позвонков, spina bifida. Кроме того, выявлялись особенности строения ушных раковин (15,9%), полости рта (8,6%), глазных яблок (5,9%), краниоцефальные признаки (12,8%), нарушение роста зубов (18,1%). У больных с ХЦИ при анализе ультразвукового исследования сердца и почек, изучении их функционального состояния, были выявлены чаще встречающиеся (в сравнении с группой сравнения) клинические проявления синдрома ДСТ со стороны внутренних органов, такие как наличие добавочных хорд (55,8 – 32,9%; $p < 0,05$), пролапсы клапанов сердца (51,9 – 28,8%; $p < 0,05$), нефроптоз (42,8 – 17,3%; $p < 0,05$), аномалии развития почек и другие.

Обращало на себя внимание, что в группе больных с ранней ХЦИ по сравнению с группой сравнения внешние и внутренние фенотипические признаки ДСТ встречались достоверно чаще. Особое место занимал нефроптоз – 62,8% (в контрольной группе этот показатель составил 6,5%, $p < 0,001$), это позволяет подтвердить данные Д.А. Махмудяна (2000) [8], Г.И. Нечаевой (2002) [11], которые относят нефроптоз к последующим формированиям фибромускулярной дисплазии почечных артерий к основному механизму возникновения артериальной гипертензии у молодых.

Успехи молекулярной генетики позволили определить типы, структуру и локализацию генов, отвечающих за

синтез различных элементов, в том числе волокна соединительной ткани. ДСТ – процесс, генетически детерминированный, т.е. в основе всего лежат мутации генов, отвечающих за синтез волокон. Мутации могут быть самые разнообразные и в самых разных генах. Клиническая картина будет определяться количеством и качеством мутаций. Существуют данные, что наличие функционально неполноценных волокон вначале никак не проявляется. Но патологический генный материал накапливается в поколениях, и у членов семьи появляются отчетливые признаки ДСТ. К ним относятся не только специфический внешний вид и косметические дефекты, но и тяжелые патологические изменения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата [4, 5, 9, 13]. При изучении наследственной отягощенности ДСТ были проанализированы родословные у 61 больного (70,9%), учитывалось наличие признака или заболевания у родственников I–II степени родства по восходящей линии. Анализ полученных данных показал отсутствие достоверных отличий ($p > 0,05$) всех внешних и внутренних фенотипических диспластических признаков среди больных и их ближайших родственников, что позволяет подтвердить наличие генетической детерминированности соединительнотканых дисплазий.

Кроме того, в рамках выявления признаков соединительнотканых дисплазий был проведен анализ распределения больных по вариантам конституции. При анализе полученных данных обращало на себя внимание преобладание в группе больных мужчин с ХЦИ молодого возраста астенического (48,7%) и нормостенического (35,9%) вариантов (всего 84,6%) по сравнению с группой контроля, у которых преобладали гиперстенический (60,0%) и нормостенический (33,3%) варианты (всего 93,3%). У женщин – астенический вариант составил в исследуемой группе 38,3% по сравнению с группой контроля – 10,0% ($p < 0,05$), нормостенический вариант составил 36,2% по сравнению с группой сравнения – 26,7% ($p > 0,05$). Таким образом, у лиц молодого возраста с хронической церебральной ишемией и признаками дисплазии соединительной ткани преобладал астенический тип телосложения у мужчин, у женщин астеников и нормостеников было приблизительно поровну. В группе сравнения, которую составили лица той же возрастной группы без признаков соединительнотканной дисплазии, как у мужчин, так и у женщин преобладал гиперстенический тип конституции (60,0 и 63,6% соответственно).

Поскольку в современных исследованиях растет интерес к изучению локальных (регионарных) особенностей конституций, как морфофункциональных комплексов, особое внимание было уделено изучению краниального соматотипа у больных с ДСТ. С учетом того, что в данном исследовании крайними формами изменчивости черепа являлись его долихокефалия и брахицефалия, обращало на себя внимание преобладание долихокефалов у больных с ХЦИ в молодом возрасте (55,8%) по сравнению с контрольной группой, где обследуемые равномерно распределились между тремя краниотипами (33,3; 26,7; 36,7%). Таким образом, отмеченные особенности строения мозгового скелета являются гипопластическими вариантами и отражают протекание онтогенеза по

типу ретардации. Направленность выявленных изменений мозгового черепа в сторону гипопластических тенденций наглядно показывает, что целесообразно рассматривать их как один из вариантов фенотипических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани.

Для комплексного рассмотрения клинической значимости краниовертебральных аномалий изучались количественные и качественные нарушения краниовертебрального перехода.

Обследованию были подвержены 63 пациента. Для удобства при проведении цифрового анализа были выделены четыре категории количественных изменений, первую из которых составили количественные изменения верхних шейных позвонков (образование проатланта, ассимиляция атланта, зубовидная кость) – 3,2%; вторую – изменения строения верхних шейных позвонков (уменьшение или чрезмерное увеличение зубовидного отростка, недоразвитие дуг атланта или аксиса, конкресценция двух и более шейных позвонков) – 4,8%; третью – образование дополнительных костных перепонок, влияющих на позвоночную артерию – 17,5%; четвертую группу составили больные со стенозом большого затылочного отверстия – 3,2%. Из представленных данных видно, что доля количественных изменений краниовертебрального перехода невелика и в целом по группе составляет чуть больше четверти (28,7%). Сочетание двух и более количественных признаков патологии краниовертебрального перехода составили 4,8%. Однако следует отметить, что в контрольной группе данных изменений найдено не было.

Полноту обследования обеспечил анализ качественных дисэмбриогенетических изменений краниовертебрального перехода, результатом которых является уменьшение размеров задней черепной ямки, чем обусловлено анатомически неблагоприятное состояние продолговатого мозга, мозжечка и сосудов вертебрально-базилярного бассейна.

В исследуемой группе платибазия выявлена у 49,2%, базилярная импрессия – у 30,2%. Показано, что неблагоприятное воздействие зависит не только от наличия качественных изменений краниовертебрального перехода, но и от выраженности имеющихся изменений. Так, средняя и тяжелая степень платибазии при оценке угла Велькера составила 58,1%, а II и III степень базилярной импрессии, которые являются наиболее тяжелыми, составили по совокупности при оценке индекса Клауса 52,7%. Синдром Арнольда–Киари учитывался только в случаях отсутствия дистрофических изменений со стороны вещества головного мозга и составил 33,3% (21 случай). Почти у половины из них (47,6%) опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие более чем на 4 мм сочеталось с платибазией (28,6%), базилярной импрессией (19,0%) или количественными изменениями со стороны верхнешейных отделов позвоночника (23,8%), что соответствует данным литературы [7].

При оценке клинических данных установлено, что относительно группы сравнения у больных ХЦИ с аномалиями краниовертебрального перехода в большей мере страдают основные функциональные системы: пирамидная (100 – 36%, $p < 0,05$), мозжечковая (73,0 – 52,1%;

Таблица

Значение рентгенологических показателей для определения степени выраженности дефектов развития основания черепа

Вид аномалии	Диагностический R-логический признак		Абс. значение	Отн. значение
Платибазия (n=31)	Угол Велькера N=125–135°	легкая степень – до 145°	13	41,9%
		средняя степень – до 160°	11	35,5%
		тяжелая степень – свыше 160°	7	22,6%
	Краниовертебральный угол N=110–120°	менее 110°	23	74,2%
Базиллярная импрессия (n=19)	Индекс Клауса N=35 мм	I степень – 34–30 мм	9	47,3%
		II степень – 29–20 мм	6	31,6%
		III степень – <20 мм	4	21,1%
	Способ Чемберлена N≤3 мм	более 3 мм	19	100%
	Способ Мак Грегора N≤3 мм	более 3 мм	19	100%

$p<0,05$), чувствительная (33,3 – 19,0%; $p<0,05$), зрительная (28,6 – 6,8%; $p<0,05$), снижение памяти разной глубины (99,7 – 57,1%; $p<0,05$).

Учитывая тот факт, что краниовертебральные аномалии являются диспластическими признаками поражения основания черепа и верхне-шейных отделов позвоночника, проанализирована частота сочетаний краниовертебральных аномалий (КВА) с другими признаками дисплазии соединительной ткани. Установлено, что у больных с КВА с такой же частотой, что и у больных с ДСТ, выявляются основные внешние и внутренние диспластические признаки ($p>0,05$). Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать различные варианты краниовертебральных аномалий как самостоятельный дополнительный фактор риска хронической церебральной ишемии у молодых в структуре полисистемного диспластического поражения соединительной ткани.

В отечественной и зарубежной литературе до настоящего времени остается спорным вопрос о взаимосвязи аномалий строения магистральных сосудов шеи и возникновении хронической церебральной ишемии [6]. В рамках диагностического алгоритма 76 больным было проведено дуплексное сканирование магистральных сосудов шеи и головы, которое позволило выявить особенности их анатомического строения у больных с клиническими признаками хронической церебральной ишемии в молодом возрасте, подтвержденной методами нейровизуализации. Оценивались качественные (патологическая извитость) и количественные (гипоплазии) изменения со стороны экстракраниальных отделов магистральных сосудов шеи и головы, а также наличие атеросклеротических бляшек как с признаками стеноза, так и без. Среди обследованных больных 79,5% (58 чел.) имели анатомические изменения со стороны экстракраниальных отделов магистральных артерий, в группе контроля эта цифра составила 76,7% (46 чел.) – $p>0,05$. Полученные данные свидетельствуют о том, что частота анатомических диспластических нарушений со стороны экстракраниальных отделов магистральных сосудов в обследованной и контрольной группах существенно не отличается ($p>0,05$), что позволяет думать, что данные анатомические особенности не влияют на формирование хронической церебральной ишемии. Дальнейшее исследование показало, что у этой категории больных кроме анатомических нарушений со

стороны сосудов шеи и головы имели место также другие внешние и внутренние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, что позволяет рассматривать диспластические изменения со стороны магистральных сосудов шеи и головы в структуре дисплазии соединительной ткани и не противоречит данным литературы [6, 7].

Если принять во внимание, что в возникновении неврологических симптомов при аномалии краниовертебральной области основную роль играет не только компрессия продолговатого мозга и мозжечка на данном уровне, но и магистральных сосудов с вторичным нарушением гемодинамики [7], интересно было проследить взаимосвязь анатомических диспластических изменений со стороны экстракраниальных отделов магистральных сосудов с аномалиями краниовертебрального перехода. Следует отметить, что 87,9% диспластических расстройств приходится на позвоночные артерии, в то время как патология каротидной системы составляет лишь 12,1%. Из полученных данных следует, что для больных с краниовертебральными аномалиями характерно сочетание с аномалиями развития сосудов шеи и головы, что, по видимому, еще больше усугубляет васкуляризацию мозговых структур. При исследовании глубины неврологических расстройств установлено, что в этой группе больных сумма неврологического дефицита составила уже $14,9 \pm 1,02$ балла (у больных только с КВА этот показатель составил $13,2 \pm 0,97$, $\chi^2=8,152$; $df=2$; $p=0,005$), то есть имеет место углубление неврологических расстройств. Кроме того, средний возраст пациентов данной группы составил $38,3 \pm 2,3$ лет по сравнению со средним возрастом общей группы – $43,7 \pm 1,2$ года. Таким образом, происходит утяжеление неврологического дефицита по мере усиления диспластического процесса.

Заключение

В данной работе показано значение системного диспластического процесса соединительной ткани в формировании хронической церебральной ишемии в молодом возрасте. Выявлены конституционально-анатомические и функциональные особенности, характерные для внешних и внутренних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани.

Показана роль аномалий краниовертебрального перехода, вызывающих уменьшение размеров задней черепной ямки в патогенезе ранней хронической церебральной ишемии с поражением структур головного мозга и сосудов. Выявлена взаимосвязь диспластических особенностей строения магистральных сосудов шеи и головы с аномалиями краниовертебрального перехода.

Литература

1. Вершинина М.А. Дисплазия соединительной ткани. Семинары 1, 2, 3. Информация для профессионалов // Земский врач. – Киев, 2001. – С. 134–139.
2. Дисплазия соединительной ткани / под ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. – СПб.: Элби, 2009. – 714 с.
3. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. – Донецк: ИД Заславский, 2009. – 361 с.
4. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. – СПб.: Ольга, 2007. – 80 с.
5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
6. Лобзин С.В. Вертеброгенные цереброваскулярные расстройства: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2001. – 44 с.
7. Луцик А.А., Раткин И.К., Никитин М.Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания. – Новосибирск, 1998. – 235 с.
8. Махмудян Д.А. Изменения почек и артериальная гипертензия при дисплазии соединительной ткани // Консилиум. – 2000. – № 7. – С. 42–44.
9. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские национальные рекомендации. – М., 2009. – 66 с.
10. Нестеренко З.В. Феномен дисплазии соединительной ткани // Украинский медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С. 105–109.
11. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Демина Г.И. и др. Диспластическая и ассоциированная патология почек – один из механизмов формирования артериальной гипертензии при дисплазии соединительной ткани // Консилиум. – 2002. – № 1. – С. 15–18.
12. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Швецова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. – Томск: Сибирский издательский дом, 2003. – 144 с.
13. Kirk J.H., Ansell B.M., Bywaters E.G.L. The hypermobility syndrome // Ann. Rheum. Dis. – 1997. – Vol. 26. – P. 419–425.
14. Mitral valve: floppy mitral valve, mitral valve prolapse, mitral valvular regurgitation / ed. by H. Boudoulas, Ch.F. Wooley. – N.Y.: Futura Publishing Company, 2000. – 754 p.

Поступила 13.04.2011