U.D.C. 616.716.1/4-073.7+572.7

SECTIONAL DIAGNOSTICS OF THE CONNECTING TISSUE DYSPLASIA

V. Konev, Doctor of Medical sciences, Full Professor, Head of a Chair
I. Shestel, Candidate of Medical sciences, Senior Lecturer
S. Moskovskiy, Assistant Lecturer
A. Korshunov, Attending Physician
V. Goloshubina, Candidate of Medical sciences, Assistant Lecturer
Omsk State Medical Academy, Russia

The analysis of the morphological phenomena met during sectional observations of persons with a dysplasia of a connecting tissue is given. Authors underline inter-relations between the phenomena connected with a locomotorium and pathology of the skin and visceral organs. Recommendations concerning the analysis of morphological phenomena at dysplasia of the connecting tissue in the diagnostic aspect are given.

Keywords: connecting tissue dysplasia, sectional diagnostics.

УДК 616.716.1/4-073.7+572.7

СЕКЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Конев В.П., д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой судебной медицины с курсом правоведения
Шестель И.Л., канд. мед. наук, ст. преподаватель
Московский С.Н., ассистент кафедры
Коршунов А.С., ординатор
Голошубина В.В., канд. мед. наук, ассистент кафедры
Омская государственная медицинская академия, Россия

Дается анализ морфологических феноменов, встречающихся в секционных наблюдениях лиц с дисплазией соединительной ткани. Указывается на взаимоотношения между феноменами, связанными с опорно-двигательным аппаратом и патологией кожи и висцеральных органов. Даются рекомендации по анализу морфологических феноменов при дисплазии соединительной ткани в диагностическом аспекте.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, секционная диагностика

Conference participants

Участники конференции

Введение. С современных позиций под дисплазией соединительной ткани (ДСТ) понимается нарушение ее развития в эмбриональном и перинатальном периодах в результате генетического изменения формирования внеклеточного матрикса, следствием чего является возникновение различных многоуровневых нарушений в организме [1,3,6]. Вызванные генетическими дефектами изменения компонентов соединительной ткани формируют комплексную картину фенотипических проявлений ДСТ, начиная от малых форм - дизморфий, до целостных синдромальных явлений и самостоятельных нозологических форм.

Понятие ДСТ прочно вошло в клинический обиход и на данном этапе диагностика строится, в основном на основании фенотипических признаков [2,5,7]. К настоящему времени добавились алгоритмы исследования некоторых генов, кодирующих основные структуры коллагена, однако эти метолы применяются лишь в ограниченных пределах [7].

Особый интерес в этом плане представляет собой секционная диагностика ДСТ, применяемая как в сфере патологической анатомии, так и в судебной медицине [4,8,10].

Морфологические изменения в тканях и органах при ДСТ, в принципе, неспецифичны и проявляются сходно при различных дисплазиях в разной степени выраженности [8,9]. Фенотипические и органные проявления зависят от преимущественности поражения плотной или рыхлой соединительной ткани. Именно этим и объясняется преобладание тех или иных нарушений: формообразования костной и хрящевой тканей, поражений кожи, сосудистых и клапанных образований сердца, выделительной системы и других органов [3,7].

Существуют достаточно большие комплексы симптомов, относящихся к **коже:** гиперэластичность, наличие келлоидных рубцов, морщинистая кожа. Гистологически в коже выявляется, что коллагеновые фибриллы утолщены, имеют неправильные очертания на поперечных срезах, спирально изогнуты, фрагментированы с одновременным увеличением содержания эластических волокон. В то же время наблюдаются изменения формы и ориентации эластических волокон, что является отражением нарушений архитектоники фибриллярных структур в целом [2,7,8,10]

Патология скелета и опорных тканей. При ДСТ наиболее ярко проявляются скелетные изменения: астеническое телосложение, долихостеномелию, арахнодактилию, килевидную и воронкообразную грудную клетку, сколиозы, кифозы и лордозы позвоночника, синдром «прямой спины», плоскостопие и др. [1,4,7].

Наиболее выраженным проявлением аномалий скелета при ДСТ являются искривления позвоночника и деформации грудной клетки, которые ведут к существенным расстройствам кардио-респираторной системы. Деформация грудины, ребер, позвоночника и связанное с ними высокое стояние диафрагмы приводят к уменьшению объема грудной полости, сдавлению, смещению и ротации сердца и крупных сосудов с нарушением притока и оттока крови [6,7]. Уменьшение стерно-вертебрального расстояния вызывает сдавление легких со снижением их объема и вентиляционной способности. Создавшиеся торакальные условия ведут к редукции сосудистого русла малого круга кровообращения и повышению давления в системе легочной артерии.

Во всех наблюдениях отмечается преобладание длины тела над шириной, вытянутость грудной клетки, сочетание с кифозами различной степени выраженности. Грудная клетка астеников имеет вид узкой и плоской, величина реберного угла составляет менее 90^0.

Деформация грудины представляется различными видами воронкообразной деформации (ВДГК). Грудина при ВДГК имеет вогнутые внутрь грудной клетки мечевидный отросток и часть тела грудины. При наличии выраженного угла сочлене-

Таблица 1.

Количественные характеристики минерального матрикса эмали зубов у обследуемых лиц (зондовая микроскопия)

Параметры / Группы обследуемых лиц	Размер эмалевых призм в горизонтальной плоскости (dx), микрон	Размер эмалевых призм в вертикальной плоскости (dy), микрон	Количество эмалевых призм в ед. объема (10*10 микрон)	Расстояние между эмалевыми призмами, микрон	Величина оболочки призмы, микрон	Высота межпризменного промежутка микрон
Группа пациентов без ДСТ(n = 27)	6,3 ± 0,2	6,25 ± 0,3	6,2 ± 0,2	0,32 ± 0,02	0,19± 0,03	19,8 ± 2,5
Группа пациентов с ДСТ (n = 30)	5,5 ± 0,3	5,4 ± 0,1	5,2 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,2	84,5 ± 2,9

Примечание: p<0,05

ния тела с рукояткой наблюдается отсутствие мечевидного отростка. Степень воронкообразной деформации оценивается по стерно-вертебральному соотношению и составляет превышение наибольшего стерно-вертебрального расстояния над наименьшим от 1,5 до 2 раз в 60% случаев и до 1/5 раз – в 40% случаев.

Деформации позвоночника отмечаются в самых разнообразных вариантах: сколиозы, кифозы, гиперерлордозы, а также комбинациях в виде кифосколиозов. Степень выраженности искривлений позвоночного столба колеблется от самых незначительных (в пределах 5%), до имеющих высокую степень выраженности. Преимущественно искривлению были подвергнуты грудной и поясничный отделы позвоночника. В 30% случаев деформация позвоночного столба бывает выявлена еще при жизни, однако в заключительных клинических диагнозах практически не указывается. Гистологически во всех случаях выявляются нарушения строения костной ткани на протяжении всего позвоночного столба, свидетельствующие об универсальности процесса.

При исследовании **качественных характеристик костной ткани** методом зондовой микроскопии установлено, что плотное вещество кости состоит из тонких костных пластинок, границы которых на поперечных шлифах кости выступают весьма четко. Местами костные пластинки соприкасаются друг с другом, местами же между ними располагаются вставочные пластинки. При этом, по качественным характеристикам минеральные пластины, у лиц без патологии соединительной ткани имеют постоянство структуры пластинок шестигранной и даже семигранной формы. У лиц с дисплазией соединительной ткани минеральные пластины расположены хаотично, они имеют и пятигранную и шестигранную структуру, с разнообразными формами в виде различных геометрических фигур.

При зондовой микроскопии эмали зубов на нижней челюсти видно, что у лиц с патологией соединительной ткани эмалевые призмы отличаются меньшими размерами, как в горизонтальной, так и вертикальной плоскостях. Параллельно этому следует уменьшение эмалевых призм в единице объема, что говорит о менее плотной их упаковке. Достоверное увеличение расстояния между эмалевыми призмами, увеличение высоты межпризменного промежутка у данной категории пациентов говорит об увеличение общей доли органического вещества в полностью прорезовшихся зубах. Величина оболочки эмалевой призмы у лиц с патологией соединительной ткани отличается большими размерами (таблица 1).

При зондовой микроскопии костной ткани, на примере нижней челюсти, видно, что молекулы коллагена не связаны между собой «конец в конец», а между ними имеется промежуток в 35 - 40 нм. Предполагается, что в костной ткани эти промежутки выполняют роль центров минерализации, где откладываются кристаллы фосфата кальция. При атомно-силовой микроскопии, фиксированные и контрастированные фибриллы коллагена выглядят поперечно исчерченными с периодом 67 нм, который включает одну тёмную и одну светлую полоски, с диаметром в среднем 100 нм. Считают, что такое строение максимально повышает сопротивление всего агрегата растягивающим нагрузкам. При этом, у лиц с патологией соединительной ткани, что сопоставимые измерения длины и поперечника коллагеновых волокон сильно варьируют, с увеличением промежутка между волокнами до 98 нм (в среднем 84 нм), и уменьшения поперечного размера волокон до 40 нм (в среднем 56 нм). При этом, сопоставление размеров минеральных пластин между коллагеновыми волокнами в костной ткани нижней челюсти как у лиц с патологией соединительной ткани, так и в группе сравнения, статистически достоверной разницы не наблюдалось (таблица 2).

При оценке результатов исследования костной ткани видно, что основным различием между группой контроля и пациентами с патологией соединительной ткани является наличие пустот, что влечет за собой изменения структуры залегания минеральных элементов кости, изменение формирования костных пластинок, а также изменение количества минеральных компонентов в единице объема кости.

Висцеральная патология. Осо-

бое внимание следует обратить на **сердечно-сосудистую систему**.

Сердце. У лиц с признаками астенического телосложения чаще всего диагностируется капельное сердце: уменьшенное в объеме (средний вес 240,0±15,0г), развернутое во фронтальной плоскости, оно часто сопутствует полному или частичному перекруту аорты и легочного ствола. Патогистологически в миокарде выявляются очаги неравномерной гипертрофии миокардиоцитов, последние представлялись несколько вытянутыми, окруженными рыхлой соединительной тканью, включающей в себя липоциты. При окраске пикрофуксином отмечалась довольно грубая коллагенизация стромы миокарда.

В части случаев с признаками ДСТ были установлены признаки гипертрофии стенок сердца. Во всех случаях гипертрофия сопутствовала скелетной патологии различного характера, что позволяло считать ее морфологическим выражением торакодиафрагмального сердца [2,4,5].

Наряду с изменениями в формообразовании сердца, наблюдались изменения и его клапанов, которые были представлены пролапсом митрального и трикуспидального клапанов. При внешне сохраненной конфигурации клапанов аорты и легочной артерии, створок митрального и трехстворчатого клапанов патогистологически выявлялись очаги деструкции волокнистых структур, альцианофилия, миксоматозная дегенерация соединительной ткани. Клеточный состав последней по сравнению с контролем был значительно обеднен.

Наиболее часто изменения касались хорд и сосочковых мышц. Стабильно встречались аномально расположенные хорды, протягивающиеся как между самими сосочковыми мышцами, так и между сосочковой мышцей и стенкой желудочка. Хорды в большинстве случаев были укорочены до 1,5-2 см (1,7±0,3см). Сосочковые мышцы, как правило, резко укорочены, гипертрофированы, патогистологическое исследование показало склерозирование и очаговое фиброзирование волокон.

Артерии. В числе первых признаков имело место понижение резистивных свойств аорты. Показатель диастаза (расстояние между разошедшимися после полного поперечного рассечения аорты краями) не превышал 3,0 см (в среднем 2,7±0,3 см) при норме 4,5-5,0 см. В возрастной группе 15-25 лет со стороны аорты изменения касались ее извитостью и некоторым снижением периметра, однако в средней возрастной группе и, главным образом, в старшей (36-40 лет), пониженная эластичность аорты сопровождается ее расширением как на всем протяжении, так и на отдельных участках. При патогистологическом исследовании во всех возрастных группах были обнаружены нарушения в волокнистом строении стенки аорты: коллагеновые и эластические волокна представлялись дезориентированными, расположенными разрозненными группами, местами с формированием неполноценных пучков, спиралеобразование у большинства волокон отсутствовало, часть волокон была фрагментирована. Внутренняя эластическая мембрана аорты была истончена, мышечные группы замещены грубыми прослоками коллагена, в отдельных местах встречались группы мелких кист.

Обнаруживались аневризмы сосудов вилизиевого круга. Аневризмы имели истинный характер и неправильно-мешотчатую форму. Располагались аневризмы исключительно в зоне отхождения ветвей передней мозговой артерии слева или справа. При их патогистологическом исследовании были установлены выраженные дефекты среднего слоя, мышечная пластинка отсутствовала и стенка аневризмы была представлена только внутренней пластинкой, укрепленной неправильно переплетающимися коллагеновыми волокнами с признаками гиалиноза.

Вены. Нередко выявлялось выраженное варикозное расширение вен нижних конечностей, при этом диагностика этой патологии была осуществлена прямым осмотром конечностей. Изменения отмечались как на одной конечности, так и на обеих одновременно.

Гистологически наблюдались деструктивные изменения, связанные с деградацией волокнистых структур: отсутствие упорядоченности эластических волокон, грубая коллагенизация стенок, накопление альци-

Таблица 2.

Количественные характеристики минерального матрикса у обследуемых лиц (зондовая микроскопия)

Параметры / Группы обследованных	Размер коллагеновых волокон в горизонтальной плоскости (dx), нм	Размер коллагеновых волокон в вертикальной плоскости (dy), нм	Размер минеральных пластин в горизонтальной плоскости (dx), нм	Размер минеральных пластин в вертикальной плоскости (dy), нм
группа пациентов без ДСТ (n = 28)	61,4 ± 9,5	98,7 ± 23,3	61,4 ± 9,5	5,4 ± 1,3
группа пациентов с ДСТ (n = 33)	34,7 ± 19,4	56,0 ± 21,4	74,7 ± 39,4	9,0 ± 2,3

Примечание: $p<0,05$

анофильной субстанции в основном веществе.

Патология органов дыхания. При патологическом формировании грудной клетки выявлялась патология, отражающая наличие у пациента бронхолегочного синдрома. Изменения на макроуровне выражались наличием буллезной эмфиземы, дилятацией просветов трахеи, бронхов, отсутствием одного или нескольких хрящевых колец и пролабированием внутренней оболочки. Во всех случаях нами было отмечено наличие явлений хронического бронхита с атрофией слизистой оболочки, выраженной пролиферацией соединительнотканных элементов и диффузным перибронхиальным пневмосклерозом.

Изменения желудочно-кишечного тракта. Установлено, что связки, поддерживающие желудок и двенадцатиперстную кишку, в анатомически оптимальном положении при дисплазии соединительной ткани оказываются удлиненными по сравнению со средними нормами, в структуре связок нарушается упорядоченность волокон, снижение числа эластических структур и накопление продуктов, свидетельствующих о дезорганизации соединительной ткани. Эти предпосылки влекут за собой нарушение моторно-эвакуаторной функции, рефлюксных проявлений и хронического воспаления, обусловленного нарушением моторно-эвакуаторной функции, даже у лиц без язвенной болезни только с наличием ДСТ.

Патология почек при ДСТ проявлялась нарушением анатомической формы, топографии, структуры и, соответственно, функции органа. В Почки при нефроптозе сохраняли обычную макроструктуру, однако при патогистологическом исследовании были выявлены выраженный стромальный нефросклероз и атрофия слизистой лоханок, что позволило признать в исследуемом материале существование затухшего воспалительного процесса. Кроме этого, встречались аномалии почечных сосудов, которые являлись основным и пусковым звеном в возникновении вазоренальной гипертензии. Структурные изменения, сопровождающиеся нарушением уродинамики, лежат в основе восходящей инфекции мочевыводящих путей с поражением почечной паренхимы и развитием вследствие этого почечной недостаточности.

Наиболее часто из малых стигм встречались неправильный рост зубов и диастема, сандалевидная щель, деформация ушных раковин. Как правило, малые стигмы ДСТ встречались в комбинации друг с другом и дополняли абрис тела, формируемый крупными стигмами.

Заключение. Мы изложили основные критерии и морфологические симптомы, которые могут быть отнесены к дисплазии соединительной ткани в ходе секционного исследования. Следует подчеркнуть, что нозологическая принадлежность к дисплазии соединительной ткани всех указанных выше признаков пока окончательно не установлена. Однако для уточнения диагноза можно использовать критерии, применяемые для диагностики в клинике. Прежде всего это патология костного скелета (сколиоз, деформации грудной клетки, астенический тип конституции, плоскостопие). Наличие этих признаков является обязательным для установления группового понятия – дисплазия соединительной ткани. Важным является исследование плотных тканей (зубы, кости) методом атомно-силовой микроскопии. Этот метод позволяет установить отклонения в соотношениях органического и минерального компонентов плотных тканей, комплекс исследования качественных признаков костной позволяет с большей вероятностью говорить о ДСТ. Выявление одного или нескольких признаков патологии внутренних органов или так называемых «малых стигм ДСТ» позволяет достоверно оценить представленный фенотип, как дисплазию соединительной ткани. Важно при этом четко оценивать непосредственную причину смерти и ее патогенетическую связь с теми или иными диспластическими синдромами. Это позволит учитывать при секционной диагностике дисплазию соединительной ткани.

References:

1. Avtandilov G.G. Medicinskaja morfometrija. Rukovodstvo [Medical morphometry. Guidance], G.G. Avtandilov. - Moskva., Medicina [Medicine], 1990., 384 P.

2. Ageev F.T. Jendotelial'naja disfunkcija i serdechnaja nedostatochnost': patogeneticheskaja svjaz' i vozmozhnosti terapii ingibitorami angiotenzinprevrashhajushhego fermenta [Endothelial disfunction and the heart failure: pathogenetic connection and possibility of therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors], F.T. Ageev, A.G. Ovchinnikov, V.Ju. Mareev, Consilium medicum. - 2001. No 2., pp. 61-65.

3. Konev V.P. Patologija kostnoj tkani u lic s displaziej soedinitel'noj tkani i zloupotrebljajushhih alkogolem: sudebno-medicinskaja ocenka [Pathology of the bone tissue among patients with connective tissue dysplasia and the alcohol abuse: the forensic assessment], Moskovskij S.N., Konev V.P., Goloshubina V.V., Sibirskij medicinskij zhurnal [Syberian medical journal], Vol. 26, 1 Tomsk – 2011., pp. 27-30.

4. Bubnov Ju.I. Geneticheskaja konstitucija kak osnova predraspolozhennosti k serdechno-sosudistym zabolevanijam [Genetic constitution as the basis of predisposition to cardiovascular diseases], Ju.I. Bubnov, V.L. Koshechkin, Novosti sportivnoj i medicinskoj antropologii [News of sports and medical anthropology]. - Moskva., 1990., Issue. 2., pp. 63-64.

5. Galahov I.E. Gistologija miokarda v sluchajah vnezapnoj smerti: Vnezapnaja smert' [Histology of the myocardium in sudden death cases: Sudden death], I.E. Galahov, E.E. Matova, Pod red. A.M. Viherta, B.M. Launa. - Moskva., Medicina [Medicine], 1982., pp. 130-150.

6. Kaliteevskij P.F. Makroskopicheskaja differencial'naja diagnostika patologicheskih processov [Macroscopic differential diagnosis of pathological processes], P.F. Kaliteevskij. - Moskva., Medicina [Medicine], 1987. - 400 P.

7. Kadurina, T.I. Displazija soedinitel'noj tkani: rukovodstvo dlja vrachej [Connective tissue dysplasia: tutorial for doctors], T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova, L.N. Abbakumova. - Sankt-Peterburg., Jelbi, SPB, 2009. - 701 P.

8. Paleev N.R. Bolezni organov dyhanija [Respiratory diseases], N.R. Paleev. - Moskva., Medicina [Medicine], 1990., Vol. 4., pp. 197-198.

9. Serov V.V. Soedinitel'naja tkan' (funkcional'naja morfologija i obshhaja patologija) [Connective tissue (functional morphology and general pathology)], V.V.Serov, A.B. Shehter. - Moskva., Medicina [Medicine], 1981. - 312 P.

10. Smertnost' naselenija Rossijskoj Federacii [The Russian Federation population mortality], 1998: Statisticheskie materialy, Zdravoohr. Ros. Federacii [Statistical Materials, Health sector of Russian Federation]. - 2001., No 3., pp. 47-56.

Литература:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. - М., Медицина, 1990. – 384 с.

2. Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев // Consilium medicum. 2001. №2. – С. 61-65.

3. Конев В.П. Патология костной ткани у лиц с дисплазией соединительной ткани и злоупотребляющих алкоголем: судебно-медицинская оценка / Московский С.Н., Конев В.П., Голошубина В.В. // Сибирский медицинский журнал, Том 26,1 Томск – 2011 с. 27-30.

4. Бубнов Ю.И. Генетическая конституция как основа предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям / Ю.И. Бубнов, В.Л. Кошечкин // Новости спортивной и медицинской антропологии. - М., 1990. - Вып. 2. - С. 63-64.

5. Галахов И.Е. Гистология миокарда в случаях внезапной смерти: Внезапная смерть / И.Е. Галахов, Е.Е. Матова // Под ред. А.М. Вихерта, Б.М. Лауна. — М.: Медицина, 1982. — С. 130—150.

6. Калитеевский П.Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов / П.Ф. Калитеевский. - М.: Медицина, 1987. – 400с.

7. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей // Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова, Л. Н. Аббакумова. - Санкт-Петербург: Элби-СПБ, 2009. - 701 с

8. Палеев Н.Р. Болезни органов дыхания / Н.Р. Палеев. - М.:Медицина, 1990. - Т. 4. - С. 197-198.

9. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В.Серов, А.Б. Шехтер. - М.: Медицина, 1981. – 312с.

10. Смертность населения Российской Федерации, 1998 год: Статистические материалы / Здравоохр. Рос. Федерации. - 2001. - №3. - С. 47-56.

Information about authors:

1. Vladimir Konev - Doctor of Medical sciences, Full Professor, Head of a Chair, State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: vpkonev@mail.ru

2. Igor Shestel - Candidate of Medical sciences, Senior Lecturer, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

3. Sergey Moskovskiy - Assistant Lecturer, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

4. Andrey Korshunov - Attending Physician, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

5. Viktoria Goloshubina - Candidate of Medical sciences, Assistant Lecturer, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

Сведения об авторах:

1. Конев Владимир – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины с курсом правоведения, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: vpkonev@mail.ru

2. Шестель Игорь – кандидат медицинских наук, старший преподаватель, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru

3. Московский Сергей - ассистент кафедры, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru

4. Коршунов Андрей - ординатор, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru

5. Голошубина Виктория - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru