

УДК 616.14+616-007.17+616.718+616-073

*Е.А. Захарьян*

*Крымский государственный медицинский университет  
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

## ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Выявлена связь между проявлениями дисплазии соединительной ткани и тяжестью течения варикозной болезни вен нижних конечностей. Подтверждено, что ранее выделенные фенотипические признаки выраженной соединительнотканной дисплазии по частоте встречаемости и особенностям совпадают с гемодинамическими, морфологическими, биохимическими и иммуногистохимическими стигмами дисплазии соединительной ткани, характеризующими тяжесть заболевания, резистентность к терапии трофических язв, частоту рецидивов заболевания вен. Это может иметь прогностическое значение и определять интенсивность терапии и в целом лечебную тактику.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, фенотипические и иммуногистохимические признаки, варикозная болезнь вен нижних конечностей, оксипролин.

Всё чаще медицинскими специалистами ставится вопрос о целесообразности внедрения в практику при различной патологии методов диагностики врождённых мезенхимальных аномалий [1].

Поскольку дисплазия соединительной ткани может служить основой ряда патологических состояний или негативно влиять на течение различных заболеваний, она приобретает междисциплинарное значение [2–6].

Многообразие висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани требует от клинициста любой специальности предельного внимания к таким пациентам, так как в данном случае речь идёт о сложном процессе, затрагивающем организм в целом, и лечение одного из признаков болезни не решает всей проблемы, ведёт к рецидивам, осложнениям.

Одним из признанных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани является патология венозной системы [7, 8]. Распространённость варикозного расширения вен голени у больных с малыми аномалиями сердца составляет 4,8–12,9 %, а при сочетании множественных

аномально расположенных хорд с пролапсом митрального клапана частота венозной недостаточности достигает 100 % [9].

Цель данной работы – разработка дополнительных критериев прогноза варикозной болезни на основании комплексной оценки фенотипических, гемодинамических, биохимических и иммуногистохимических особенностей у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани и патологией вен нижних конечностей.

**Материал и методы.** Обследовано 211 больных с варикозным расширением вен нижних конечностей в возрасте от 16 до 74 лет, поступивших в отделение кардиососудистой хирургии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (Симферополь). Среди них 153 женщины и 58 мужчин. Средний возраст больных – (46,04±0,9) года соответственно. Согласно классификации хронической венозной недостаточности Е.Г. Яблокова с соавт. [10], I степень выявлена у 25 чел. (11,9 %), II – у 131 чел. (62,1 %), III степень – у 55 чел. (26,1 %).

Для исследования фенотипа применены фенотипическую карту, в основу которой

© Е.А. Захарьян, 2013

легла модифицированная А.И. Мартыновым с соавт. карта M.J. Glesby [11].

Так как для диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани формально критическим количеством признаков, по данным литературы, является наличие шести и более стигм дисэмбриогенеза [7], больных разделили на две группы: с минимальным количеством признаков дисплазии соединительной ткани и с явными проявлениями данного синдрома. В 1-ю группу вошли лица, у которых количество признаков дисплазии соединительной ткани было менее шести (97 чел., 46 %), во 2-ю – больные с шестью и более признаками дисплазии соединительной ткани (114 чел., 54 %).

Для оценки метаболизма соединительной ткани изучали содержание в сыворотке крови и суточной моче различных фракций оксипролина – основной аминокислоты, содержащейся в коллагене. Содержимое свободного и суммарного оксипролина рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в микромолях на 1 л сыворотки крови по методу П.Н. Шараева. По разности содержания свободного и суммарного оксипролина находили количество связанного [12]. Суточную экскрецию оксипролина с мочой определяли спектрофотометрическим методом А.А. Крель и Л.Н. Фурцевой (1968) в модификации Е.Д. Гусевой (1986) [13], основанном на окислении оксипролина в пиррольное соединение с последующим взаимодействием его с парадиметиламинобензальдегидом и образованием окрашенного комплекса. Нормативные величины биохимических показателей получены при обследовании 15 практически здоровых лиц (контроль), сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнено УЗИ вен нижних конечностей, включавшее доплерографию и ультразвуковое триплексное флебосканирование с цветовым доплеровским картированием. Результаты исследований заносили в унифицированный протокол.

Для определения структурных особенностей вен и кожи нижних конечностей проводили интраоперационную биопсию участка неизменённой кожи медиальной поверхности

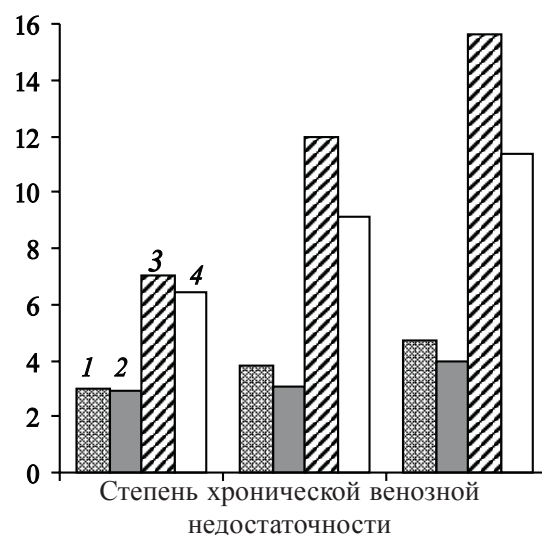
бедр и большой подкожной вены. Были использованы общегистологический, гистохимический и иммуногистохимический методы исследования [14, 15].

Полученные данные статистически обрабатывали стандартными методами с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ выполнили с использованием коэффициента Пирсона. За статистическую достоверность различий принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Ранее проведённое нами исследование позволило выделить 15 фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, наиболее характерных для варикозной болезни вен нижних конечностей, а также комплекс стигм, которые чаще встречались при прогностически тяжёлых формах варикозной болезни с быстрой сменой стадий заболевания, образованием трудно поддающихся лечению трофических язв, частым возникновением рецидивов [16].

Согласно данным [17, 18], варикозное расширение вен нижних конечностей вызывает рецидивы. Нами отмечена прямая зависимость рецидивов от количества обнаруженных фенотипических признаков (рисунок).

Прослеживается тенденция к более раннему началу варикозного расширения вен



Распределение количества фенотипических признаков у лиц 1-й группы с рецидивами (1) и без рецидивов (2) и 2-й группы с рецидивами (3) и без них (4)

нижних конечностей у лиц 2-й группы (более шести фенотипических признаков).

При анализе показателей метаболизма соединительной ткани (таблица) у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей установлено достоверное увеличение содержания общего оксипролина сыворотки крови во 2-й группе по сравнению с 1-й на 56,2 % ( $p < 0,01$ ), преимущественно за счёт свободного оксипролина.

Известно, что количество свободного оксипролина в крови отражает распад колла-

растания тяжести хронической венозной недостаточности ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,40$ ).

При проведении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей отмечено, что у больных 1-й группы локальные и распространённые рефлюксы крови приводят лишь к частичному поражению мышечной оболочки вен, вызывая умеренное расширение их просвета, а у больных 2-й группы тотальные и субтотальные рефлюксы крови полностью разрушают мышечную оболочку, резко увеличивая диаметр подкожных вен.

*Содержание различных фракций оксипролина в сыворотке крови в зависимости от выраженности соединительнотканной дисплазии, (M±m) мкмоль/л*

Группа	n	Оксипролин		
		общий	свободный	пептидсвязанный
1-я	25	17,54±1,53**	11,95±1,13**	5,58±0,71**
2-я	25	27,39±1,0*	17,9±0,99*	9,48±0,53*
Контроль	15	20,1±2,2	12,5±2,8	7,6±1,5

*Примечание.* \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p > 0,05$ , по сравнению с показателями контрольной группы.

гена, а увеличение содержания связанного оксипролина – одновременное ускорение распада и биосинтеза коллагена [19].

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации и снижении скорости биологического оборота данного белка у больных с варикозной болезнью, выраженность этих изменений возрастает с увеличением выраженности соединительнотканной дисплазии.

Отмечается достоверное повышение суточной экскреции оксипролина с мочой во 2-й группе по сравнению с 1-й ( $p < 0,01$ ). При этом экскреция общего оксипролина превышала показатели группы контроля на 101,9 %, в то время как в 1-й группе оставалась в пределах нормы.

При анализе метаболизма соединительной ткани в зависимости от степени хронической венозной недостаточности установлено достоверное увеличение содержания всех фракций оксипролина сыворотки крови ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,33$ ) по мере увеличения тяжести заболевания. Экскреция оксипролина с мочой также увеличивалась по мере воз-

несостоятельность перфорантных вен в 1-й группе обнаружена у 39 больных (40,2 %). Средний диаметр анастомозов составлял (3,6±1,3) мм. Стенка вен сохраняла своё строение, была достаточно эластичной.

Перфорантный рефлюкс обнаружен у всех больных 2-й группы. В 91,2 % случаев он был множественным. Средний диаметр вен составлял (5,9±1,5) мм. Стенка перфорантов была истончена, сократимость её отсутствовала. У больных 1-й группы отсутствует выраженная связь между поражением коммуникантных вен и мышечно-венозной помпой голени; у больных 2-й группы, напротив, имеется прямая зависимость поражения перфорантных вен голени, обусловленная дисфункцией помпы.

Клапанный аппарат глубоких вен у больных 1-й группы в абсолютном большинстве случаев состоятелен, или имелась недостаточность клапанов I степени. У больных 2-й группы, наоборот, клапанный аппарат глубоких вен в большинстве случаев несостоятелен и требует хирургической коррекции.

Выявлена связь между проявлениями дисплазии соединительной ткани и тяжестью течения варикозной болезни вен нижних конечностей и установлены морфологические,

иммуногистохимические особенности в коже и стенке вен у данных больных: гипотрофия гладкомышечных волокон вен нижних конечностей, участки гипертрофии эндотелиального и подэндотелиального слоя вены, деформация и склероз стенки вены; усиление экспрессии коллагена I типа или снижение III типа, дистрофия эпидермиса кожи, деформация коллагена в дерме на фоне гипотрофии участков зернистого слоя, нарушение сосудистой проницаемости, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в дерме.

Следовательно, тяжёлым формам хронической венозной недостаточности соответствует определённый комплекс морфологических, иммуногистохимических, биохимических, гемодинамических и фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии. Частота встречаемости фенотипических признаков при выраженной соединительнотканной дисплазии совпадает с морфологическими, биохимическими и иммуногистохимическими стигмами, характеризующими тяжесть заболевания, резистентность к терапии трофических язв, частоту рецидивов заболевания вен. Именно дисплазия

соединительной ткани может быть наследственным мостиком, связывающим поколения семейными болезнями вен.

### Выводы

1. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани обнаружены особенности структуры вен (гипотрофия гладкомышечных волокон, участки гипертрофии эндотелиального и подэндотелиального слоёв, деформация, склероз, усиление экспрессии коллагена I типа и снижение – III типа) и кожных покровов (дистрофия эпидермиса, деформация коллагена, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в дерме) в сравнении с группой с минимальным количеством стигм.

2. Выявлен ряд гемодинамических, биохимических, морфологических и иммуногистохимических изменений, сочетающихся с различными фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии, характерными для тяжёлого течения хронической венозной недостаточности, что свидетельствует о системном характере заболевания.

### Список литературы

1. *Евтушенко С.К.* Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк, 2009. – 372 с.
2. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) / Т.И. Кадурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
3. *Клеменов А.В.* Недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральное проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов, В.Л. Мартынов, Н.С. Торгушина // Терап. архив. – 2003. – № 4. – С. 44–46.
4. *Нечаева Г.И.* Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев // Леч. врач. – 2008. – № 2. – С. 113–119.
5. *Торшин И.Ю.* Полиморфизмы и дисплазии соединительной ткани / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Кардиология. – 2008. – № 48 (10). – С. 57–64.
6. *Grahame R.* Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2000. – № 14. – P. 345–361.
7. *Земцовский Э.В.* Соединительнотканнные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 95 с.
8. *Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, C. Badier-Commander [et al.] // Angiology. – 2003. – № 54. – P. 13–18.*
9. *Домницкая Т.М.* Исследование глубоких вен нижних конечностей с помощью ультразвуковой доплерографии у больных с аномально расположенными хордами сердца / Т.М. Домницкая // Терап. архив. – 1997. – № 4. – С. 22–23.
10. *Яблоков Е.Г.* Хроническая венозная недостаточность / Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев. – М.: Берег, 1999. – 126 с.

11. Мартынов А.И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, А.Б. Шехтер // Терап. архив. – 2000. – № 9. – С. 67–70.
12. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев // Лаб. дело. – 1981. – № 5. – С. 284–285.
13. Крель А.А. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике // А.А. Крель, Л.Н. Фурцева // Вопросы мед. химии. – 1968. – Т. XIV, вып. 6. – С. 635–640.
14. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань: Титул, 2003. – 456 с.
15. Abnormal collagen I and III distribution in the skin of patients with incisional hernia / U. Klinge, Z.Y. Si, H. Zheng [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2000. – № 32. – P. 43–48.
16. Захарьян Е.А. Проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у больных с варикозным расширением вен нижних конечностей / Е.А. Захарьян // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 88–93.
17. Диагностика и лечение рецидивов варикозной болезни / Р.А. Бредихин, И.М. Игнатъев, Л.И. Сафиуллина [и др.] // Казанск. мед. журн. – 2002. – Т. 83. – № 5. – С. 345–348.
18. Чернуха Л.М. Проблема варикозной болезни нижних конечностей сегодня. Наиболее дискуссионные вопросы / Л.М. Чернуха, А.А. Гуч, А.О. Боброва // Хірургія України. – 2010. – № 1. – С. 42–49.
19. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной инфекцией / А.М. Ожегов, Е.Г. Мансурова, П.Н. Шараев [и др.] // Педиатрия. – 2001. – № 6. – С. 33–35.

**О.А. Захар'ян**

#### **ОЦІНКА ВИРАЖЕНОСТІ СИНДРОМУ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ОСІБ З ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК**

Виявлений зв'язок між проявами дисплазії сполучної тканини й тяжкістю перебігу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Підтверджено, що раніше виділені фенотипічні ознаки вираженої сполучнотканинної дисплазії по частоті зустрічальності й особливостям збігаються з гемодинамічними, морфологічними, біохімічними й імуногістохімічними стигмами дисплазії сполучної тканини, що характеризують тяжкість захворювання, резистентність до терапії трофічних виразок, частоту рецидивів захворювання вен. Це може мати прогностичне значення й визначати інтенсивність терапії й у цілому лікувальну тактику.

**Ключові слова:** дисплазія сполучної тканини, фенотипічні й імуногістохімічні ознаки; варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, оксипролін.

**Е.А. Zaharyan**

#### **ASSESS THE SEVERITY OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME IN PERSONS WITH VARICOSE DISEASE OF VEINS OF LOWER EXTREMITIES**

Correlation between exhibitings of the connective tissue dysplasia and severity of clinical course varicose disease of veins of the lower extremities is revealed. It is confirmed, that earlier revealed phenotypical attributes expressed connective tissue dysplasia on frequency of popularity and features coincide with hemodynamic, morphological, biochemical and immunohistochemical features of the connective tissue dysplasia, describing severity of disease, a resistance to therapy of trophic ulcers, frequency of relapses of disease veins. It can have prognostic value and determine intensity of therapy and as a whole medical tactics.

**Key words:** connective tissue dysplasia; phenotypical and immunohistochemical features; varicose disease of veins of lower extremities, hydroxyproline.

Поступила 28.12.12