

*Джумабоев Ж.У.,
Мирзакаримов Б.Х.,
Жумабоев И.Ж.
Нумонов Б.Б.*

Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

**РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ
ДЕФОРМАЦИЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

Аннотация: До настоящего времени нет единого мнения о происхождении деформаций грудной клетки (ДГК). Существует множество предположений, что развитие заболевания может быть вызвано такими состояниями, как рахит, обструкция дыхательных путей, высокое внутреннее давление матки при беременности, несоответствие между прочностью грудной клетки и тракцией диафрагмы. Также хондродисплазия грудных клеток проявляется быстрым ростом ребер, что приводит к чрезмерному росту дуги ребер и вызывает ДГК, хотя теория поддерживается многими учеными, но точная ее причина остается неизвестной, а результаты исследований противоречат друг другу.

Ключевые слова: врожденный, грудная клетка, деформация, воронкообразная, киль, хондродисплазия.

*Jumaboev Zh.U.,
Mirzakarimov B.Kh.,
Zhumaboev I.Zh.
Numonov B.B.*

Andijan State Medical Institute, Uzbekistan

**THE ROLE OF DYSPLASIA IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL
DEFORMATIONS OF THE CHEST IN CHILDREN
(LITERATURE REVIEW).**

Annotation: To date, there is no consensus on the origin of chest deformities (ChD). There are many suggestions that the development of the disease can be caused by

conditions such as rachitis, airway obstruction, high internal pressure of the uterus during pregnancy, a mismatch between the strength of the chest and diaphragm traction. Also, chondrodysplasia of the chest is manifested by rapid growth of the ribs, which leads to excessive growth of the arch of the ribs and causes ChD, although the theory is supported by many scientists, but its exact cause remains unknown, and research results contradict each other.

Key words: congenital, chest, deformity, funnel-shaped, keel, chondrodysplasia.

Аномалии развития грудной клетки представляет собой большой спектр деформаций. Наиболее частыми врожденными деформациями являются воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) и килевидная деформация грудной клетки (КДГК), возникающих в связи с деформацией хрящевой части ребер. С деформацией костной части ребер связаны такие варианты как агенезия, гипоплазия, расщепление, сращение, удвоение ребер. Кроме косметического дефекта эти патологии приводят к патологическим изменениям со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Этиология и патогенез деформаций грудной клетки точно не известны. Существуют множество гипотез, но до сих пор нет единого мнения относительно причин возникновения. Большинство врожденных пороков развития обусловлены местными нарушениями роста ткани, задержка дифференцировки тканей и проявляется диспластическими изменениями в тканях грудной клетки.

Патогенез ВДГК до сих пор неизвестен [14]. В течение многих лет было выдвинуто множество гипотез. Некоторые из этих патогенетических гипотез устарели, например, внутриутробные факторы. Другие кажутся обоснованными лишь в определенных случаях, например, дисфункция дыхательных мышц при спинальной мышечной атрофии I типа. Сегодня ведущие гипотезы сосредоточены на дефекте метаболизма или нарушении развития грудино-реберного хряща, и действительно, были продемонстрированы гистологические изменения в грудино-реберном хряще у пациентов с ВДГК, хотя долгое время предполагалось, что грудинные деформации происходят не из параксиальной мезодермы (как ребра), а из мезодермы латеральной пластинки [15]. Возможно, это различие в

эмбриональном происхождении лежит в основе нарушений роста грудины и ребер, которые характеризует ВДГК.

Кондрашин Н.И. (1975), исследуя резецированные реберные хрящи, отметил значительные изменения в структуре клеток и межклеточного вещества, что дало ему основания считать причиной деформации груди дисплазией реберных хрящей.

Под термином «дисплазия» Русаков А.В. (1959) подразумевал болезненный процесс, приводящий к неправильному формированию тканевых элементов, входящих в их состав. В связи с этим диспластические ткани могут проявлять свою неполноценность в процессе роста, вызывая деформацию в конечном итоге.

Существует предположение, что в основе развития КДГК лежит снижение прочности реберных хрящей вследствие изменения количественного и качественного содержания коллагена гликозаминогликанов и воды [1,3,4, 25]. Мнение других ученых указывает на то, что причиной деформирования этого вида деформации является хондродисплазия реберного хряща, приводящая к опережению роста ребер [1,7,10]. Но точная причина роста реберного хряща остается неизвестной. В работе FengJ. и соавторов[9], посвященной сравнительному исследованию биохимических, морфологических и гистохимических характеристик реберного хряща при воронкообразной деформации грудной клетки, отмечено снижение его жесткости и предела прочности при растяжении, компрессии и сдвиге.

Избыточный рост реберного хряща был главной этиологической гипотезой [17], согласно которой реберные хрящи растут чрезмерно по сравнению с другими компонентами грудной клетки и толкают грудину назад или, реже, вперед, вызывая КДГК [17,18]. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, это казалось наиболее вероятной причиной ВДГК на основании нескольких факторов: частая связь ВДГК с болезнями соединительной ткани, деформация реберных хрящей и их длина больше чем в норме, отсутствие аномальной диафрагмы, необходимость иссечения части реберных хрящей для исправления деформации [16,17,18].

Изменения в химическом составе и морфологии при ВДГК. Хрящ реберного комплекса относится к типу гиалиновых. Основными компонентами

внеклеточного матрикса гиалиновых хрящей являются коллаген типа II и гликозаминогликаны. Стержнеобразные макромолекулы коллагена типа II укладываются в фибриллы и стабилизируются межмолекулярными поперечными связями, причем с возрастом количество связей возрастает. В гиалиновом хряще именно тонкая фибриллярная сеть является основой каркаса матрикса. Гликозаминогликаны (ГАГ) представляют собой полимерные цепочки сульфатированных аминсахаров и карбоксилированных сахаров (уроновых кислот). Степень и стереометрия сульфатирования и карбоксилирования определяет типовой состав ГАГ. Полисахаридные цепи ГАГ прикреплены к стержневому белку, образуя протеогликаны. В гиалиновых хрящах протеогликаны собираются в огромные агрегаты с гиалуроновой кислотой. Такие агрегаты стабилизируют фибриллярную сеть, механически иммобилизуя фибриллы. Это придает гиалиновому хрящу устойчивость к сдвиговым деформациям. Кроме того, высокая концентрация анионных групп в ГАГ обеспечивает высокое осмотическое давление, что, в свою очередь, удерживает воду в хряще при компрессионных нагрузках.

Данные Feng J. с соавторами [9] показали, что срезы реберных хрящей из группы контроля и КДГК не показывают разницы при гистохимической окраске на ГАГ сафранином O и PAS. Это, однако, не исключает возможность изменения типового состава ГАГ. В опубликованной в 2011 году работе David V.L. с соавторами [8] эта гипотеза нашла косвенное подтверждение. Авторы сравнивали срезы, окрашенные совместно сафранином O и альциановым синим, и заметили, что препараты больных с ВДГК в значительно большей степени связываются с альцианом, чем препараты контрольной группы, которые показали сафранинофилию. Поскольку сдвиг от альцианофилии к сафранинофилии свидетельствует об увеличении степени сульфатирования ГАГ, то авторы пришли к заключению об уменьшении степени сульфатирования ГАГ при ВДГК. По их мнению, это может быть причиной уменьшения сорбционной способности воды и ухудшения механических характеристик реберного хряща.

Что касается типового состава коллагена, то результаты иммуногистохимического анализа подтверждают, что коллаген типа II вносит основной вклад в коллагеновый пул хрящевой ткани как в контрольных образцах, так и при ВДГК. В обеих группах отмечается заметное количество коллагена типа V. Однако при ВДГК наблюдаются следующие отличия от контроля:

–распределение коллагена типа II в глубокой (вдали от надхрящницы) зоне неоднородно; существуют области как с повышенной концентрацией белка (увеличение иммуноокрашивания), так и с пониженной (ослабление окраски), вплоть до его полного исчезновения (обесцвечивание);

– наличие проколлагенов типа III и IV;

– увеличение концентрации коллагена типа V и фибронектина.

Помимо этого, достоверно установлено, что в реберном хряще пациентов с ВДГК существенно уменьшается доля так называемого растворимого коллагена. Это коллаген, экстрагируемый из ткани в раствор солей, уксусной кислоты и протеолитического фермента (пепсина). Этот факт дает основание предполагать увеличение количества меж- и внутримолекулярных поперечных связей (преждевременное старение).

Существует прямая корреляция между биохимическими свойствами хряща и содержанием воды и ионов [19]. Отрицательно заряженные протеогликаны, находящиеся во внеклеточном матриксе между коллагеновыми волокнами притягивают воду и катионы. Это вызывает их набухание, увеличивая напряжение коллагеновой сети до достижения равновесия. Это придает хрящу стабильность и устойчивость к силам сжатия [23]. Хотя некоторые исследования не выявили значительных изменений в ГАГ и протеогликанах, содержащихся в матриксе реберного хряща у пациентов с ВДГК [9,22], другие обнаружили снижение степени сульфатации в этих ГАГ. Они предположили, что это может быть причиной снижения способности поглощения воды и, следовательно, ухудшения механических характеристик реберного хряща [21]. Уменьшение объема иммобилизированной воды и нарушение содержания микроэлементов было отмечено в образцах реберных хрящей пациентов с ВДГК [5,20,24]. Содержание

магния и кальция увеличено, а цинка уменьшено в хрящах при ВДГК по сравнению с контролем [20].

Действительно, в работе Борисовой Н.В. с соавторами установлено, что доля гидроксизилпиридиновых связей, характерных для коллагена типа II, как правило, возрастает при ВДГК. Кроме того, выявлено наличие лизилпиридиновых связей, характерных для коллагена типа I, но не типа II. Этот результат указывает на серьезное нарушение посттрансляционной модификации коллагеновой сетки при ВДГК. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о снижении экскреции с мочой оксипролинсодержащих пептидов и свободного оксипролина, являющихся продуктами деградации коллагена [2].

В связи с этим следует обратить внимание на результаты элементного анализа образцов реберного хряща. Оказалось, что в образцах реберного хряща при ВДГК содержание магния и кальция повышено, а цинка – снижено по сравнению с контролем. Известно, что ион Zn^{2+} входит в активный центр матричных металлопротеиназ (ММП) – единственных ферментов, способных расщеплять трехспиральные стержнеобразные макромолекулы коллагена. Очевидно, что если активность ММП в ткани понижена, то и ремоделирование коллагеновой сетки нарушается и имеет место развитие дисбаланса соединительной ткани.

Если принять за основу то, что в развитии ВДГК большое значение имеет задержка дифференциации тканей, которая усугубляется в процессе роста, становится понятным прогрессирование порока с возрастом. Для проверки и более детального изучения этой гипотезы Кондрашиным Н.И. (1968) и Урмонасом В.К. (1975) проведены гистологические и гистохимические исследования хрящевой ткани ребер у детей и подростков при ВДГК. При этом выявлено значительное изменение структуры хрящевых клеток и промежуточного вещества. Клеточный ядерный полиморфизм, наличие соединительнотканых элементов с большим количеством кровеносных сосудов в хряще свидетельствуют о присутствии первично-эмбриональных хрящевых структур. В некоторых случаях обнаруженные изменения напоминают слизистую дистрофию хряща, что может

быть обусловлено наличием хронической гипоксии и нарушением обменных процессов.

Некоторые исследователи считают, что в основе формирования ВДГК лежит гиперплазия реберного хряща, другие не обнаруживают никаких значительных различий в хондроцитах у больных ВДГК и в контрольных группах [6,8,9,11,13,23].

По данным Mullard K. (1967) [12], ухудшение биомеханических свойств реберного хряща является вторичным вследствие нарушенного хондро- и остеогенеза.

По данным Rupprecht H. и Freiburger N. [13], реберные хрящи у пациентов с ВДГК содержат сосуды во всех срезах. Количество сосудов одинаково на единицу площади в деформированных и неизмененных частях реберных хрящей. Количество хондроцитов внутри одного хондрона резко увеличивается с возрастом по сравнению с контролем.

Feng J. с соавторами [9] не нашли подтверждения вышеописанным изменениям. По их данным, хондроциты и их ядра интактны. Также не удалось выявить признаков гипо- и гиперплазии реберного хряща посредством электронной и трансмиссионной электронной микроскопии. Количество сосудов в реберных хрящах людей с ВДГК, описанное Rupprecht H. и Freiburger N. [13], не различается у больных и здоровых людей. Утверждение, что количество хондроцитов внутри одного хондрона резко увеличивается с возрастом, также не подтвердилось. По данным Feng J. с соавторами [9], количество клеток остается неизменным.

Бардахчян Э.А. с соавторами [7] высказывают мнение, что морфологическим субстратом деформации грудной клетки являются изменения реберной хрящевой ткани, связанные с ультраструктурными нарушениями хондроцитов, межклеточного вещества и волокнистой основы. При ВДГК наиболее характерные изменения в хондроцитах сводятся к развитию в них дистрофических процессов – жировой и углеводной дистрофии, появлению атипичных асбестоидных фибрилл в перицеллюлярной зоне. Органелл практически не остается, а те, которые еще удается идентифицировать, функционально несостоятельны.

По данным Курицына В.М. с соавторами [1], общими морфологическими признаками, характерными для нормального строения реберного хряща и при ВДГК, являются бесклеточные участки, картовидные области, десквамированные хондриновые волокна и «мозговые» полости. Однако при ВДГК они развиваются на 6–7 лет раньше и выявляются почти в 3 раза чаще, чем у детей с правильно сформированной грудной клеткой.

Наши гистологические исследования резецированных реберных хрящей оперированных детей с воронкообразной деформацией показали неравномерное распределение хондроцитов и кислых ГАГ с выраженными дистрофическими изменениями гиалинового хряща ребра, вакуолизацию цитоплазмы, пикноз ядер.

Вывод. Результаты гистологических исследований разрозненны и иногда противоречат друг к другу, что связано с разными методами исследования. Гипотезы структурной слабости реберных хрящей наряду с гипотезой чрезмерного роста нижних реберных хрящей до сих пор остаются спорными. Возможно, что исследования реберного хряща при норме и патологии на современных оборудованных позволит получить более точные данные относительно его структуры, состава и свойств, и наконец, определить истинную причину деформаций грудной клетки.

Литература:

1. Абакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. СПб: ГПМА, 2006. Стр. 36.
2. Абакумова Л.Н. Наследственные нарушения соединительной ткани. Рос. рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Т. 8, №6. Стр. 24.
3. Бардахчян Э.А., Чепурной Г.И., Шамик В.Б. Особенности ультраструктурных изменений реберного хряща у детей при различных деформациях грудной клетки. Архив патологии, Т. 64, №5, 2002. Стр. 40-45.
4. Курицин В.М. Патогистология реберного хряща и иммуноморфологическая характеристика коллагена при воронкообразной груди. Архив патологии, Т. 49, №1, 1987. Стр. 20-26.

5. Малахов О.А., Рудаков С.С., Лихотай К.А. Дефекты развития грудной клетки и их лечение. Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, №4, 2002. Стр. 63-67.
6. Мирзакаримов Б.Х., Джумабаев Ж.У., Юлчиев К.С., Юнусов Ш.Ш. Торакопластика без фиксирующих устройств при воронкообразной деформации грудной клетки у детей. Новый День в Медицине. 4(28) 2019. Стр. 219-222.
7. Прозоровская Н.Н. Экскреция оксипролина с мочой при воронкообразной деформации грудной клетки. Вопросы медицинской химии, №3, 1987. Стр. 59-62.
8. Цветкова Т.А., Козлов Е.А., Рудаков С.С. Экстрагируемость коллагена реберного хряща и кожи при воронкообразной деформации грудной клетки у детей. Вопросы медицинской химии, №34(1), 1988. Стр. 71-74.
9. David V.L. Morphologic, morphometrical and histochemical properties of the costal cartilage in children with pectus excavatum. Rom. J. Morphol. Embryol., Vol. 52(2), 2011. P. 625-629.
10. Feng J., Hu T., Liu W., Zhang S., Tang Y., Chen R., Jiang X. The biomechanical, morphologic and histochemical properties of the costal cartilage in children with pectus excavatum. J. Pediatr. Surg., Vol. 36(12), 2001. P. 1770-1776.
11. Fokin A.A., Steuerwald N., Ahrens W.A., Allen K.E. Anatomical, histologic and genetic characteristics of congenital chest wall deformities. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Vol. 21, 2009. P. 44-57.
12. Geisbe H., Buddecke E., Flach A., Muller G., Stein U. Biochemical, morphological and physical as well as animal experimental studies on the pathogenesis of funnel chest. Langenbecks Arch. Chir., Vol. 319., 1967. P. 536-541.
13. Mirzakarimov B., Djumabaev J., Yulchiev K., Mamajonov U., Karimov D., Yuldashev M. Results of Surgical Correction of Funnel-Shaped Deformation of the Chest Children. International Journal of Current Research and Review Survey Based Article. Int J Cur Res Rev., Vol 13, Issue 01, January 2021. P. 155-160.
14. Mullard K. Observations on the etiology of pectus excavatum and other chest deformities and a method of recording them. Br. J. Surg., Vol. 54, 1967. P. 115-120.

15. Rupprecht H., Freiburger N. Light microscopic studies of the cartilage in funnel chest. A new view of the pathogenesis. *Z. Exp. Chir. Transplan. Kunstliche Organe*, Vol. 22(5), 1989. P. 314-318.
16. Brochhausen C., Turial S., Müller F.K, Schmitt V.H., Coerdts W., Wihlm J.M, et al. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14:801e6.
17. Van der Merwe A.E., Weston D.A., Oostra R.J., Maat G.J.. A review of the embryological development and associated developmental abnormalities of the sternum in the light of a rare palaeopathological case of sternal clefting. *Homo* 2013; 64:129e41.
18. Sweet R.H. Pectus Excavatum: Report of Two Cases Successfully Operated Upon. *Ann. Surg.* 1944, 119, 922–934.
19. Giem R.N., Paulsen G.A., Dykes J. Pectus deformities. *Calif. Med.* 1961, 94, 306–309.
20. Lester C.W. The etiology and pathogenesis of funnel chest, pigeon breast, and related deformities of the anterior chest wall. *J. Thorac. Surg.* 1957, 34, 1–10.
21. Cormack D.H. *Essential Histology*, 2nd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2001.
22. Rupprecht H., Hümmer, H.P., Stöss, H., Waldherr, T. Pathogenesis of chest wall abnormalities—electron microscopy studies and trace element analysis of rib cartilage. *Zeitschrift Kinderchirurgie* 1987, 42, 228–229.
23. David V.L., Izvernariu D.A., Popoiu C.M., Puiu M., Boia E.S. Morphologic, morphometrical and histochemical properties of the costal cartilage in children with pectus excavatum. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2011, 52, 625–629.
24. Tocchioni F., Ghionzoli M., Calosi L., Guasti D., Romagnoli P., Messineo A. Rib Cartilage Characterization in Patients Affected by Pectus Excavatum. *Anat. Rec. Adv. Integr. Anat. Evol. Biol.* 2013, 296, 1813–1820.
25. Hall A.C., Horwitz E.R., Wilkins R.J. The cellular physiology of articular cartilage. *Exp. Physiol.* 1996, 81, 535–545.