

## ПАРАМЕТРЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА И МАРФАНОПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»*

*Проведена оценка параметров функции внешнего дыхания у лиц молодого возраста с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом. Выявлено значимое снижение объемных (ЖЕЛ) и скоростных показателей (ФЖЕЛ,  $ОФВ_1$ , индекс Тиффно) у данных групп пациентов в сравнении с группой контроля. Отмечена умеренная отрицательная корреляция между снижением показателей ФВД и количеством признаков системной вовлеченности соединительной ткани, кожными проявлениями в виде стрий на коже, костными проявлениями в виде сколиоза (кифоза).*

**Ключевые слова:** синдром Марфана, ФВД, трансформирующий ростовой фактор бета-1 (ТФРβ1),  $ОФВ_1$ , индекс Тиффно.

A. S. Rudoy

**PULMONARY FUNCTION TESTS IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME AND MARFAN-LIKE STATES IN YOUNG AGE**

*The pulmonary function tests in young people with Marfan syndrome and marfan-like states were estimated. Significant decrease in volume and velocity indices (FEV1, Tiffno index) was revealed in these groups of patients in comparison with the control group. A moderate negative correlation between the decrease in the pulmonary function tests and the number of signs of systemic involvement of connective tissue, cutaneous manifestations in the form of striae on the skin, bone manifestations in the form of scoliosis (kyphosis) was revealed.*

**Key words:** Marfan syndrome, spirometry, transforming growth factor beta-1 (TGFβ1), FEV1, Tiffno index.

**А**ктуальность. В ряде исследований показано неблагоприятное влияние наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) на процесс формирования патологии органов дыхания, протекающей с атипичной клинической картиной, иным прогнозом, патоморфологическими особенностями [1, 2], что ставит вопрос изучения таких коморбидных состояний в разряд актуальных. Классической моделью ННСТ является синдром Марфана [3] с ведущим патогенетическим звеном в виде нарушения регуляции трансформирующего фактора роста β-1 (ТФРβ<sub>1</sub>) [4]. Ранее нами проведено было исследование посвященное изучению гастроэнтерологических заболеваний у данных групп пациентов [5], в котором отмечено, что ННСТ сопровождаются более высокой частотой развития атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка, а также более тяжелым течением хронического гастрита уже в молодом возрасте. Установлена избыточная экспрессия ТФРβ<sub>1</sub> с увеличением числа клеток с миофибробластическим фенотипом, а также выраженности фиброза собственной пластинки слизистой оболочки желудка у пациентов с ННСТ [6].

Возникает вопрос, как с позиций константного взаимоотношения и причинно-следственной взаимосвязи развитие раннего системного патологического процесса – фиброза, скажется на функциональных нарушениях и/или органических расстройств со стороны органов дыхания. К примеру, повышенный уровень экспрессии гена, кодирующего трансформирующий фактор роста β<sub>1</sub> (TGFβ<sub>1</sub>), ассоциирован с развитием фибротических процессов в разных тканях, включая легкие. Об этом свидетельствуют результаты, полученные на трансгенных мышах с тканеспецифической гиперэкспрессией гена TGFβ<sub>1</sub>, приводящей к развитию фиброза легких у экспериментальных животных. Кроме того, в ряде исследований найдена прямая ассоциация между наличием полиморфных мутаций в гене TGFβ<sub>1</sub>, повышающих активность соответствующего белкового продукта, и риском развития фиброза легких.

**Цель** – оценить параметры функции внешнего дыхания у лиц молодого возраста с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом с установлением связи фенотипических проявлений в виде призна-

ков системной вовлеченности соединительной ткани на их особенности.

**Материалы и методы.** Проведено простое одномоментное исследование с оценкой параметров функции внешнего дыхания у 144 пациентов, проходивших обследование по поводу сопутствующего хронического гастрита в рамках научно-исследовательской работы кафедры (БРФФИ № M13У-001). Сформированы три группы пациентов: 1-я – пациенты с синдромом Марфана (n = 23; 33,3±10,6 лет; женщины: мужчины / 8:15), 2-я группа – пациенты с марфаноподобным фенотипом (n = 28; 28,4±9,3 лет; женщины: мужчины / 6:22), 3-я группа – группа контроля (n = 93; 27,4±9,2 лет; женщины: мужчины / 15:78) – пациенты с минимальной частотой проявлений (фенов) дисплазии соединительной ткани, не превышающих таковую в популяции (1–2 признака). Проводили антропометрическое исследование с измерением: веса (кг), роста (м), длины нижней части тела (м), размаха рук (м), продольного диаметра черепа (см), поперечного диаметра черепа (см). Проводили вычисление: соотношения верхнего отдела тела к нижнему, соотношения размах рук к росту, индекса массы тела (кг/м<sup>2</sup>), площади поверхности тела (м<sup>2</sup>) [7], черепного индекса (соотношение поперечного диаметра черепа к продольному диаметру черепа) для диагностики долихоцефалии и др. Диагностику синдрома Марфана осуществляли на основании Гентских критериев 2010 года [8]. Для дифференциальной диагностики с другими «родственными» заболеваниями соединительной ткани применяли критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов Бейтона в редакции Грэхема (2003 г.), синдрома Элерса-Данло, контрактурной арахнодактилии (синдром Билса) и др. Кроме того, оценивали внешние фены, включающие малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза или дисморфогенетические признаки) и внутренние (висцеральные) фены ННСТ [9, 10], диагностику марфаноподобного фенотипа инструкции по применению метода [11].

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) определяли с помощью автоматизированного спирометра «MAC-1A» (Республика Беларусь). Исследование проводилось в утренние часы, натощак, после

15–20 минутного отдыха и контролем качества проведения тестов.

В исследовании использовали стандартные пакеты программ Microsoft Excel 2007 для организации и формирования матрицы данных и подготовки графиков и диаграмм, STATISTICA 10 (StatSoft Inc.) и SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc.) для статистического анализа. Количественные значения с нормальным распределением в работе представлены в виде средней  $\pm$  стандартное отклонение ( $X \pm m\sigma$ ). Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Анализ взаимосвязей между признаками осуществляли с помощью корреляционного анализа. При нелинейной связи (корреляции, ассоциации) между качественными или порядковыми признаками, отсутствии данных о характере распределения, небольшом числе наблюдений сравнимых пар признаков использовали метод непараметрического корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговых корреляций Спирмена (rS). При расчете корреляционной связи между качественными и количественными признаками использовали метод Кендалл-Тау (т). Результаты признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика результатов функции внешнего дыхания у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом

|                            | СМ (n = 23) |             | МПФ (n = 28) |             | Контроль (n = 93) |             |
|----------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------------|-------------|
|                            | Среднее     | Ст. отклон. | Среднее      | Ст. отклон. | Среднее           | Ст. отклон. |
| ЖЕЛ, л                     | 4,2         | 1,3         | 4,4          | 1,2         | 5,5               | 0,6         |
| ДО, л                      | 1,1         | 0,8         | 0,9          | 0,4         | 13,6              | 5,4         |
| МОД, л                     | 17,2        | 9,4         | 15,1         | 6,9         | 0,9               | 0,3         |
| PO <sub>выд</sub> , л      | 1,2         | 0,7         | 1,5          | 0,5         | 1,6               | 0,5         |
| PO <sub>вд</sub> , л       | 1,9         | 0,9         | 1,9          | 0,8         | 2,9               | 0,7         |
| ЧД, 1/мин                  | 16,5        | 3,4         | 17,1         | 4,1         | 15,3              | 5,0         |
| ФЖЕЛ, л                    | 4,1         | 1,3         | 4,2          | 1,4         | 5,6               | 0,7         |
| ОФВ1, л                    | 3,3         | 0,9         | 3,4          | 1,3         | 4,8               | 0,5         |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, %               | 81,0        | 8,5         | 79,6         | 13,4        | 86,7              | 6,8         |
| Инд.Тифно, %               | 79,0        | 9,2         | 75,5         | 19,7        | 87,6              | 7,9         |
| ПОС <sub>выд</sub> , л/с   | 6,2         | 1,8         | 5,6          | 2,9         | 9,0               | 1,6         |
| МОС <sub>25</sub> , л/с    | 5,5         | 1,4         | 5,1          | 2,8         | 8,4               | 1,5         |
| МОС <sub>50</sub> , л/с    | 3,8         | 1,0         | 4,0          | 1,9         | 6,6               | 1,7         |
| МОС <sub>75</sub> , л/с    | 1,7         | 0,8         | 2,2          | 1,0         | 3,2               | 1,1         |
| СОС <sub>25-75</sub> , л/с | 3,2         | 0,9         | 3,6          | 1,6         | 5,8               | 1,4         |

Примечание: СМ – синдром Марфана, МПФ – марфаноподобный фенотип.

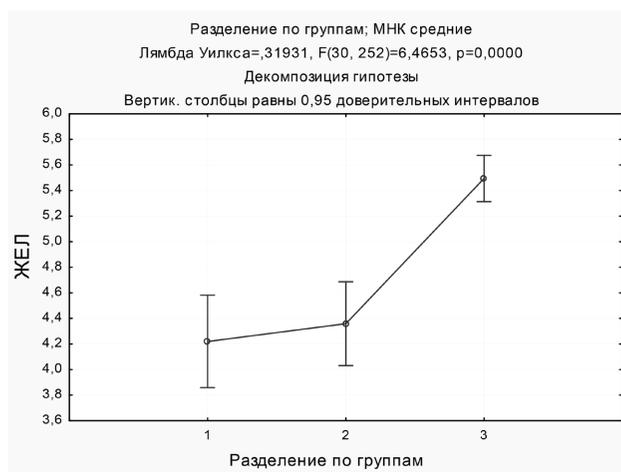
Результаты сопоставления показателей ФВД в контроле оппозитных группах свидетельствовали об отсутствии органического поражения трахеобронхального дерева.

При проведении сравнительного дисперсионного анализа отмечено значимое снижение функциональных резервов респираторной системы у лиц с СМ и МПФ в виде снижения величины как емкостных (объемных) показателей: снижение ЖЕЛ ( $p < 0,05$ ), так и скоростных: ФЖЕЛ ( $p < 0,05$ ), ОФВ1 ( $p < 0,05$ ), ОФВ1/ФЖЕЛ ( $p < 0,05$ ), индекса Тиффно ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, 2, 3, 4).

В ряде исследований показано неблагоприятное влияние ННСТ на процесс формирования патологии органов дыхания. Эталонной (классической) моделью ННСТ является синдром Марфана [12], ведущим патогенетическим звеном, которого является нарушение ТФРβ1. В то же время в настоящее время доказано, что формирование ряда заболеваний легких, в частности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется развитием воспаления, нарушением протеазо/антипротеазного активацией процессов фиброобразования под воздействием ТФРβ1, регулирующего процессы синтеза белков экстраклеточного матрикса (коллагена и фибронектина), который является одним из ключевых факторов индукции фиброза в дыхательных путях [13].

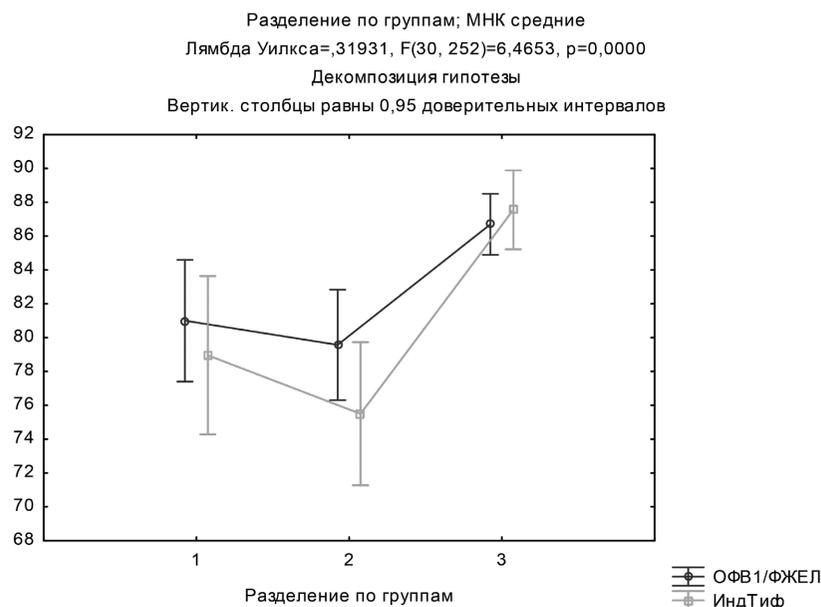
Вариант выявления функциональных респираторных отклонений может соответствовать концепции нарушения ремоделирования внеклеточного матрикса под воздействием генетической патологии в виде повышенной экспрессии ТФРβ1 и реализация воспаления.

Уровень ТФРβ1 коррелирует с содержанием альвеолярных макрофагов, что свидетельствует о ТФРβ1 не только как активатора процесса фиброобразования, но и фактора, влияющего на уровень металлопротеиназ в очаге воспаления у пациентов с ХОБЛ. Следовательно, ТФРβ1 осуществляет взаимосвязь между дву-



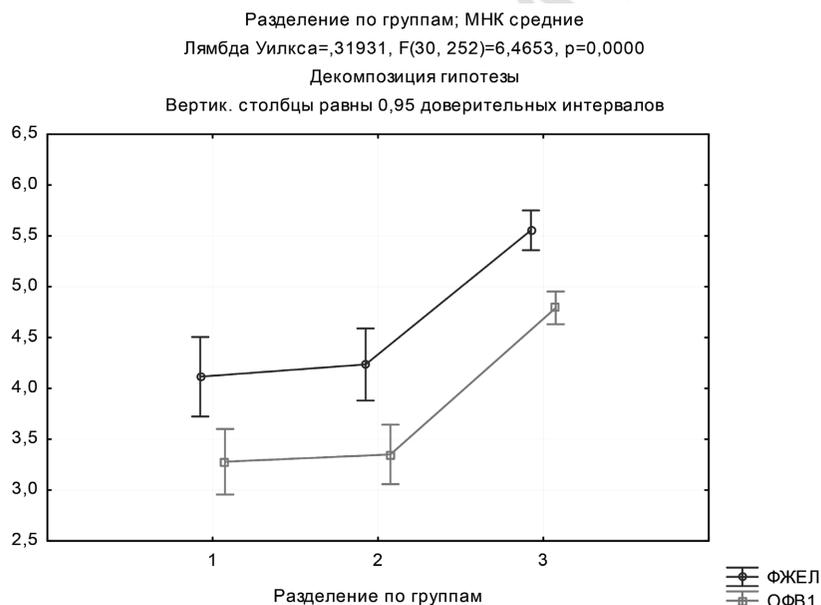
Примечание: 1 – синдром Марфана, 2 – марфаноподобный фенотип, 3 – группа контроля.

Рис. 1. Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) (ЖЕЛ) у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом



Примечание: 1 – синдром Марфана, 2 – марфаноподобный фенотип, 3 – группа контроля.

Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом



Примечание: 1 – синдром Марфана, 2 – марфаноподобный фенотип, 3 – группа контроля.

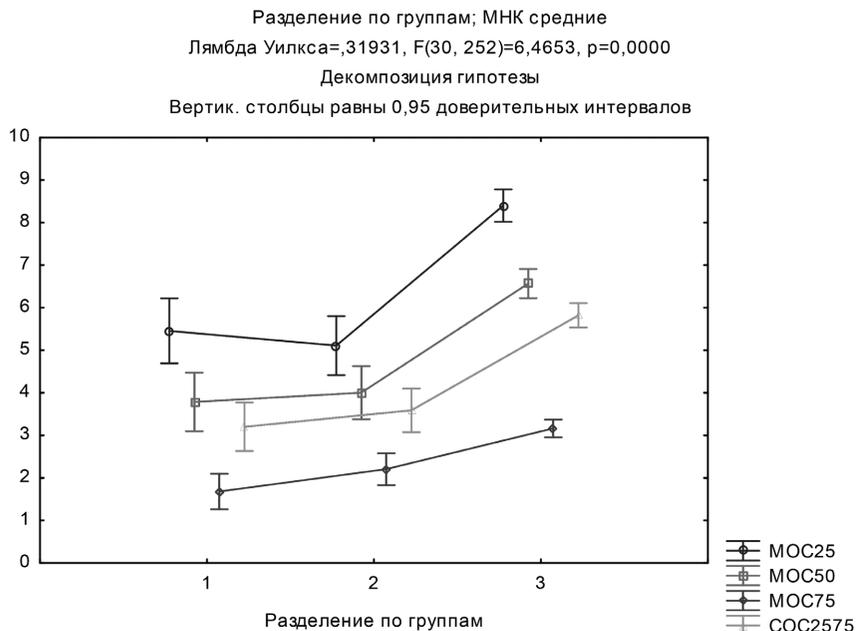
Рис. 3. Графическое представление результатов дисперсионного анализа (ANOVA) (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>) у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом

мя основными компонентами, лежащими в основе ремоделирования легочной ткани: фибрирование дыхательных путей и формированием эмфиземы при ХОБЛ [14].

В настоящее время значительно возросло количество случаев профилактического протезирования восходящего отдела аорты при синдроме Марфана, направленного на предотвращение внезапной смерти и увеличение длительности жизни данной группы

пациентов. При этом у таких пациентов в процессе углубленного обследования начинает часто диагностироваться патология различных органов и систем, которые были ранее нивелированы в связи с ранней смертностью. В литературе упоминаются случаи раннего развития ХОБЛ у пациентов с СМ [15].

Синдром Марфана сопровождается развитием скелетно-мышечных деформаций (сколиоз, кифоз позвоночника, килевидная, ассиметричная и ворон-



Примечание: 1 – синдром Марфана, 2 – марфаноподобный фенотип, 3 – группа контроля.

Рис. 4. Графическое представление результатов дисперсионного анализа (ANOVA) ( $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$ ,  $MOC_{75}$ ,  $SOC_{25-75}$ ) у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом

кообразная деформация грудной клетки) и др., что в некоторых случаях может проявляться нарушением функции легких. В связи с этим особый интерес представляло изучение связи между наличием скелетно-мышечных проявлений и других признаков системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) и показателей функции внешнего дыхания (табл. 2).

Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между нарастанием фенотипических при-

знаков синдрома Марфана и величиной объемных и скоростных показателей, т.е. при нарастании количества признаков СВСТ а также выраженности фенотипических происходит уменьшение показателей ФВД.

Наибольшая корреляционная связь отмечается между количеством СВСТ и ЖЕЛ:  $t = 0,36$ ; ФЖЕЛ  $t = 0,39$ ; ОФВ1  $t = 0,45$ ; а также наличием стрий на коже и ЖЕЛ:  $t = 0,34$ ; ФЖЕЛ  $t = 0,39$ ; ОФВ1  $t = 0,46$ . Схожие по величине показатели отмечены при ана-

Таблица 2. Связь показателей функции внешнего дыхания и фенотипических признаков у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом

| Признак ННСТ  | ЖЕЛ          | ФЖЕЛ         | ОФВ1         | ОФВ1/ФЖЕЛ | Индекс Тиффно |
|---|--------------|--------------|--------------|-----------|---------------|
| Системная вовлеченность соединительной ткани                | <b>-0,36</b> | <b>-0,39</b> | <b>-0,45</b> | -0,21     | -0,27         |
| Признак запястья и большого пальца                          | -0,28        | -0,29        | <b>-0,32</b> | -0,09     | -0,16         |
| Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки | -0,25        | -0,26        | <b>-0,35</b> | -0,23     | -0,24         |
| Килевидная деформация грудной клетки                        | -0,27        | -0,28        | -0,27        | -0,13     | -0,09         |
| Долихостеномиелия   | -0,18        | -0,21        | -0,29        | -0,17     | -0,14         |
| Сколиоз или кифоз   | <b>-0,30</b> | <b>-0,34</b> | <b>-0,36</b> | -0,08     | -0,20         |
| Недоразгибание локтя  | -0,25        | <b>-0,32</b> | <b>-0,35</b> | -0,11     | -0,22         |
| Лицевые признаки  | -0,25        | -0,28        | <b>-0,34</b> | -0,23     | -0,21         |
| Миопия  | -0,20        | -0,26        | -0,26        | -0,11     | -0,18         |
| Стрии на коже   | <b>-0,34</b> | <b>-0,39</b> | <b>-0,46</b> | -0,22     | <b>-0,38</b>  |
| Пролапс митрального клапана                                 | -0,23        | -0,21        | -0,19        | -0,05     | -0,03         |
| Плоскостопие  | -0,29        | <b>-0,30</b> | <b>-0,37</b> | -0,20     | -0,27         |
| Вальгусная деформация стопы                                 | -0,20        | -0,20        | -0,20        | -0,18     | -0,13         |

Примечание:  $t$  – Кендалл-Тай,  $p < 0,05$ ; значимые результаты отмечены жирным шрифтом. Жирным шрифтом отмечены наиболее значимые результаты.

лизе связи между наличием сколиоза(кифоза) и ЖЕЛ:  $t = 0,3$ ; ФЖЕЛ  $t = 0,34$ ; ОФВ1  $t = 0,36$ .

Наличие умеренной отрицательной корреляции между кожными проявлениями в виде стрий и нарушениями функции внешнего дыхания носит сложный патогенетический базис, и может быть объяснено реакцией, к примеру, увеличения активности матричных металлопротеиназ (ММР3 и ММР9) в тканях в ответ на стимуляцию со стороны Тфр [16]. В целом это наблюдение требует дальнейшего изучения и проверки.

Вышеприведенные данные побуждают при наличии у больных фенотипических проявлений ННСТ (синдрома Марфана) учитывать их для правильной трактовки особенностей течения бронхолегочной патологии, проведении адекватного динамического диспансерного наблюдения.

### Выводы

1. У пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом отмечается снижение объемных и скоростных показателей ФВД в сравнении с группой контроля.

2. Выявлена отрицательная умеренная связь между количеством признаков системной вовлеченности соединительной ткани, выраженности фенотипических проявлений и снижением объемных и скоростных показателей ФВД.

3. Вероятным объяснением полученных данных является патогенетическая основа синдрома Марфана и марфаноподобных состояний в виде избыточной активации ТФРβ1, являющегося одним из ключевых стимуляторов фиброза.

### Литература

1. Капустник В. А., Меленевич А. Я. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хронического obstructивного заболевания лёгких (обзор литературы) // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 2. – С. 98-104.

2. Вершинина М. В. и др. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 46-51.

3. Loeys B. L. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // Journal of medical genetics. – 2010. – Т. 47. – № 7. – С. 476-485.

4. Рудой, А. С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани / А. С. Рудой // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 223-226.

5. Рудой, А. С. Функциональная диспепсия через призм хронического гастрита у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями / А. С. Рудой, А. М. Урываев // Педиатр. – 2016. – № 3. – С. 76-85.

6. Роль TGFβ-индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита

у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями / А. С. Рудой, Т. А. Летковская, А. М. Урываев, И. П. Реуцкий // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2016. – № 6. – С. 14-18.

7. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 / D. Du Bois, E. F. Du Bois // Nutrition. – 1989. – Vol. 5, № 5. – P. 303.

8. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B. L. Loeys [et al.] // J. of Med. Genet. – 2010. – Vol. 47, № 7. – P. 476-485.

9. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр) Рос. кардиолог. общ-во; ком. экспертов : Аникин В. В., Арсентьев В. Г., Арутюнов Г. П., Белан Ю. Б., Викторова И. А., Галявич А. С., Гендлин Г. Е., Гладких Н. Н., Верещагина Г. Н., Горбунова В. Н., Глотов А. В., Гнусаев С. Ф., Громова О. А., Домницкая Т. М., Евсеева М. Е., Земцовский Э. В., Кадурина Т. И., Карпов Р. С., Клеменов А. В., Коненков В. И., Куликов А. М., Маколкин В. И., Мартынов А. И., Медведев В. П., Нестеренко З. В., Нечаева Г. И., Оганов Р. Г., Перекальская М. А., Рудой А. С., Сторожаков Г. И., Трисветова Е. Л., Чернышова Т. Е., Шабалов Н. П., Ягода А. В., Яковлев В. М. // Рос. кардиологический журнал. – 2013. – Т. 99, № 1. – 32 с. – Прил. № 1.

10. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с дисплазиями соединительной ткани: Национальные рекомендации Рос. науч. мед. общество терапевтов; утвержд. на X Нац. конгрессе тер. 14-16 октября 2015 г. / группа специалистов секции «Дисплазия соединительной ткани» РНМОТ: Акатова Е. В., Вершинина М. В., Викторова И. А., Громова О. А., Дрокина О. В., Друк И. В., Дубилей Г. С., Ильных А. А., Кудинова Е. Г., Логинова Е. Н., Лялюкова Е. А., Нагаева Т. А., Надей Т. А., Плотникова О. В., Понамарева Д. А., Рудой А. С., Семенкин А. А., Смольнова Т. А., Степура О. Б., Суворова А. В., Трошин И. Ю., Шупина М. И., Яковлев В. М. и др. // под общ. редакцией Мартынова А. И., Нечаевой Г. И. / Мед. вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 2-76.

11. Метод диагностики синдрома Марфана : инструкция по применению : рег. № 203-1215 от 21.07.2016 г. / А. С. Рудой, А. А. Бова, Т. А. Нехайчик, А. М. Урываев. – Минск, 2016 – 17 с.

12. Dysregulation of TGF-β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome / E. R. Neptune [et al.] // Nat. Genet. – 2003. – Vol. 33, № 3. – P. 407-411.

13. Суркова Е. А. и др. Уровень tgfr в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже больных хронической obstructивной болезнью легких // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 1.

14. Konigshoff M., Kneidinger N., Eickelberg O. TGF-beta signaling in COPD: deciphering genetic and cellular susceptibilities for future therapeutic regimen // Swiss Med Wkly. – 2009. – Т. 139. – № 39-40. – С. 554-563.

15. Teoh P. C. Bronchiectasis and spontaneous pneumothorax in Marfan's syndrome // Chest. – 1977. – Т. 72. – № 5. – С. 672-673.

16. Ágg B. et al. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome // BMC cardiovascular disorders. – 2014. – Т. 14. – №. 1. – С. 47.

Поступила 26.02.2018 г.