

Урываев А.М., Рудой А.С.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА И МАРФАНОПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ

*Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный
медицинский университет» кафедра военно-полевой терапии*

Резюме: 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, ОФВ₁, 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 (ТФРβ), ОФВ₁, индекс Тиффно.

Актуальность. В ряде исследований показано неблагоприятное влияние наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) на процесс формирования патологии органов дыхания [1, 2], что ставит вопрос изучения таких коморбидных состояний в разряд актуальных. Классической моделью ННСТ является синдром Марфана (СМ) [3] с ведущим патогенетическим звеном в виде нарушения регуляции трансформирующего фактора роста-β (ТФРβ). Остается неизученным, каким образом патология органов дыхания будет проявляться у пациентов с ННСТ [4]. Ранее нами проведено было исследование, посвященное изучению гастроэнтерологических заболеваний у данных групп пациентов [5, 6], 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.

Цель — оценить параметры функции внешнего дыхания у лиц молодого возраста с СМ и марфаноподобным фенотипом (МПФ) с установлением связи фенотипических проявлений в виде признаков системной вовлеченности соединительной ткани на их особенности.

Материалы и методы

Проведено простое одномоментное исследование с оценкой параметров функции внешнего дыхания у 144 пациентов в рамках научно-исследовательской работы по изучению хронического гастрита у данных групп пациентов (БРФФИ № М13У-001).

Сформированы три группы пациентов с хроническим гастритом: 1-я – пациенты с СМ (n=23; 33,3±10,6 лет; женщины: мужчины / 8:15), 2-я группа – пациенты с МПФ (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 ННСТ, 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) [7], черепного индекса и др.

Диагностику СМ 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 [9], синдрома Элерса-Данло [10], 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 [11], диагностику МПФ производили на основании Национальных клинических рекомендаций Республики Беларусь.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) определяли с помощью автоматизированного спирометра «МАС-1А» (Республика Беларусь). Исследование проводилось в утренние часы, натощак, после 15-20 минутного отдыха с отменой бронхолитических препаратов 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 ($X \pm m_x$). 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 сравниваемых пар признаков использовали метод непараметрического корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговых корреляций Спирмена (r_s). При расчете корреляционной связи между качественными и количественными признаками использовали метод Кендалл-Тау (τ). Результаты признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика результатов функции внешнего дыхания у пациентов с СМ и МПФ

	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
РО _{выд} , л	1,2	0,7	1,5	0,5	1,6	0,5
РО _{вд} , 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
ОФВ ₁ , л	3,3	0,9	3,4	1,3	4,8	0,5
ОФВ ₁ /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 _{выд} , л/с	6,2	1,8	5,6	2,9	9,0	1,6
МОС ₂₅ , л/с	5,5	1,4	5,1	2,8	8,4	1,5
МОС ₅₀ , л/с	3,8	1,0	4,0	1,9	6,6	1,7
МОС ₇₅ , л/с	1,7	0,8	2,2	1,0	3,2	1,1
СОС ₂₅₋₇₅ , 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 группе сравнения и оппозитной группе свидетельствовали об отсутствии органического поражения трахеобронхиального дерева – рисунки 1,2.

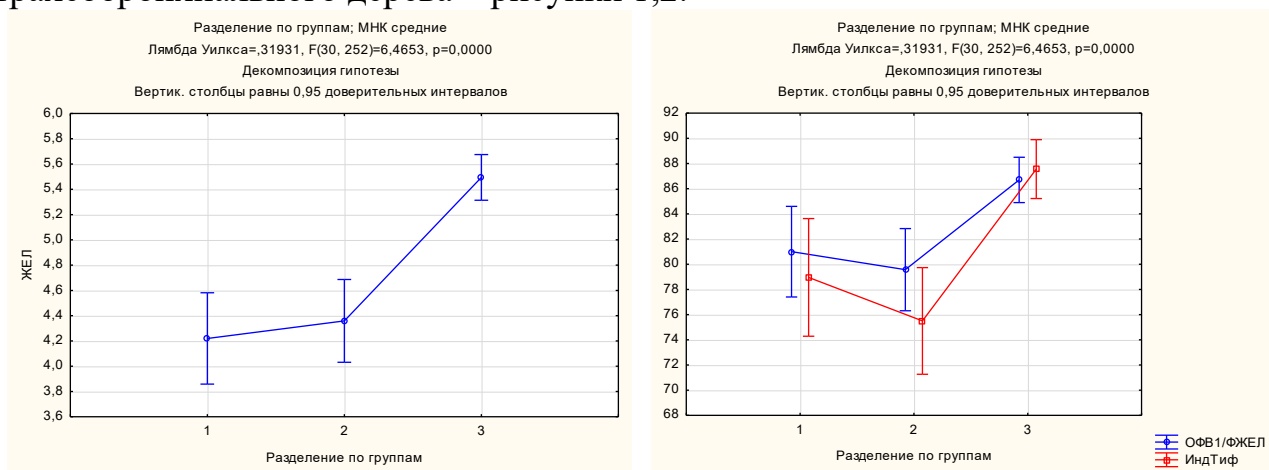


Рисунок 1. - Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) (ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ) у пациентов с СМ, и МПФ

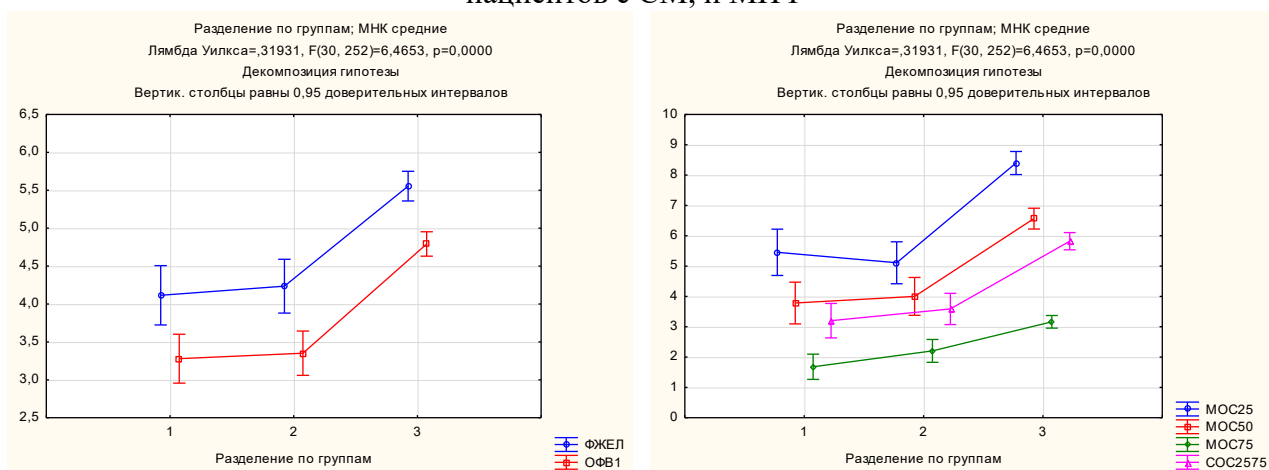


Рисунок 2. - Графическое представление результатов дисперсионного анализа (ANOVA) (ФЖЕЛ, ОФВ₁; МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅) у пациентов с СМ, и МПФ

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 ($p < 0,05$).

В ряде исследований показано неблагоприятное влияние ННСТ на процесс формирования патологии органов дыхания. Эталонной (классической) моделью ННСТ является СМ [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/антипротеазной активацией процессов фиброобразования под воздействием трансформирующего фактора роста-β (ТФРβ), 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 повышенного экспрессии ТФРβ и реализации воспаления.

Уровень ТФРβ коррелирует с содержанием альвеолярных макрофагов, что свидетельствует о ТФРβ не только как активатора процесса фиброобразования, но и фактора, влияющего на уровень металлопротеиназ в очаге воспаления у пациентов с ХОБЛ. Следовательно, ТФРβ осуществляет взаимосвязь между двумя основными компонентами, лежащими в основе ремоделирования легочной ткани: фиброобразованием дыхательных путей и формированием эмфиземы при ХОБЛ [14].

В настоящее время значительно возросло количество случаев профилактического протезирования восходящего отдела аорты при СМ, 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, 16].

Таблица 2

Связь показателей функции внешнего дыхания и фенотипических признаков у пациентов с СМ и марфаноподобным фенотипом

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

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

Выявлено слабая отрицательная корреляционная связь между нарастанием фенотипических признаков СМ 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 признаков системной вовлеченности соединительной ткани (СВСТ) и ЖЕЛ: $\tau = 0,36$; ФЖЕЛ $\tau = 0,39$; ОФВ1 $\tau = 0,45$; а также наличием стрий на коже и ЖЕЛ: $\tau = 0,34$; ФЖЕЛ $\tau = 0,39$; ОФВ1 $\tau = 0,46$. Схожие по величине показатели отмечены при анализе связи между наличием сколиоза(кифоза) и ЖЕЛ: $\tau = 0,3$; ФЖЕЛ $\tau = 0,34$; ОФВ1 $\tau = 0,36$.

Выводы:

1. У пациентов с СМ 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 СМ и марфаноподобных состояний в виде избыточной активации ТФР β , являющегося одним из ключевых стимуляторов фиброза.

Литература

1. Капустник В. А., Меленевич А. Я. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хронического обструктивного 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. Роль TGF β -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.

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

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. Joint laxity and the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers / M. McCormack [et al.] // J. of Rheumatol. – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 173–178.

10. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology / P. Beighton [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 77. – P. 31–37.

11. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК / Э. В. Земцовский [и др.] // Функциональная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 61–87.

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 обструктивной 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. MacKenzie K. S. et al. Management trends and early mortality rates for acute type B aortic dissection: a 10-year single-institution experience // Annals of vascular surgery. – 2004. – Т. 18. – №. 2. – С. 158-166.