

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С СИСТЕМНЫМ ВОВЛЕЧЕНИЕМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета
в УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск*

Актуальность. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) или современный термин - наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) — гетерогенная группа моно- и/или полигенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани [5]. Распространенность в популяции ННСТ в силу реализации различных диагностических «порогов стигматизации» чрезвычайно вариабельна (8-80%) [3, 5], а генерализованный дефект СТ вызывает интерес к этой проблеме специалистов, работающих в самых разных областях медицины (кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов и др.), тем самым ставя ее в разряд междисциплинарных.

Литературные данные свидетельствуют о том, что НДСТ приводит к существенным морфологическим и функциональным изменениям органов дыхания: нарушению строения бронхиального дерева, слабости и разрушению эластического каркаса легких, деструкции межальвеолярных перегородок, снижению дренажной функции бронхов и нарушению мукоцилиарного клиренса, активации свободнорадикального окисления, снижении иммунологической реактивности, проявляющейся недостаточностью системы альвеолярных макрофагов всех популяций, уменьшением выработки секреторного Ig A, интерлейкина-1 и др [3, 4]. Результаты молекулярно-генетических исследований последних лет продемонстрировали влияние характера мутаций в гене фибриллина-1 (FBN-1) [9], а также изменений передачи сигналов ростовыми факторами и нарушений межклеточного взаимодействия в основном веществе соединительной ткани на патогенез классифицированных и неклассифицированных диспластических фенотипов (ДФ) [7, 8, 10, 11]. К примеру, повышенный уровень экспрессии гена, кодирующего трансформирующий фактор роста β_1 ($TGF\beta_1$), ассоциирован с развитием фибротических процессов в разных тканях, включая легкие. Об этом свидетельствуют результаты, полученные на трансгенных мышях с тканеспецифической гиперэкспрессией гена $TGF\beta_1$, приводящей к развитию фиброза легких у экспериментальных животных. Кроме того, в ряде исследований найдена прямая ассоциация между наличием полиморфных мутаций в гене $TGF\beta_1$, повышающих активность соответствующего белкового продукта, и риском развития фиброза легких [3].

Все указанное выше приводит к тому, что бронхолегочная патология на фоне НДСТ отличается особой тяжестью течения, практической необратимостью обструктивных изменений в легких и даже развитием клинических проявлений бронхоспазма, ранним началом, склонностью к хронизации и прогрессивности течения патологического процесса, резистентностью к стандартным методам терапии и нередко отсутствием эффекта от хирургической коррекции хронических бронхолегочных заболеваний [3, 4]. Практические наблюдения свидетельствуют о рецидивирующем течении спонтанного пневмоторакса, склонности к фиброзным поражениям и врожденным порокам развития легких, в основе которых лежат дефекты соединительнотканых структур. Вышеприведенные данные побуждают при наличии у больных фенотипических проявлений НДСТ учитывать их для правильной трактовки особенностей течения бронхолегочной патологии, а также при проведении адекватного лечения и динамического диспансерного наблюдения.

Существуют доказательства причинно-следственной связи с наследственностью нарушений вегетативного гомеостаза при ННСТ [5], в связи с чем можно ожидать, что имеющийся дисбаланс проявит себя в ухудшении параметров функции внешнего дыхания (ФВД) с усугублением процессов дезадаптации и состояния организма. Однако, данные, касающиеся влияния вегетативной нервной системы (ВНС) на параметры ФВД в виде взаимосвязи с показателями вариабельности ритма сердца (ВРС) в литературе крайне ограничены.

Цель исследования: сопоставить параметры функции внешнего дыхания с вегетативным обеспечением у лиц молодого возраста и установить, влияют ли определённые фенотипические характеристики ННСТ (диспластические фенотипы) на их особенности.

Материал и методы исследования. В результате простого одномоментного исследования обследовано 217 мужчин (средний возраст $20,6 \pm 1,25$ года). Все обследованные пациенты с ДФ разделены на группы с учетом предполагаемого молекулярно-генетического дефекта СТ, предопределяющего механизмы развития патологического процесса. В 1-ю группу включены пациенты с повышенной диспластической стигматизацией (3-5 внешних фена ННСТ; $n=65$); во 2-ю с системным вовлечением СТ с делением их на две подгруппы: 2-я А – с первичным ПМК и гипермобильным фенотипом (ГМФ) ($n=27$); во 2-ю Б группу с марфаноподобным и неклассифицируемым ДФ с преимущественным вовлечением костно-мышечной системы ($n=28$). Группу контроля ($n=97$) составили пациенты с 1-2 фенами ННСТ. Алгоритм распознавания ДФ заимствован из Национальных российских рекомендаций по диагностике ННСТ, разработанных комитетом экспертов и рабочей группой во главе с проф. Э.В. Земцовским (2009 г.) [5]. В частности, использовали Гентские критерии диагностики синдрома Марфана (De Raere A. et al., 2010), Вильфраншскую классификацию (Beighton P. et al., 1998), диагностические критерии доброкачественной формы синдрома гипермобильности суставов

(Grahame R. et al., 2000). Определение параметров ФВД проводилось с помощью автоматизированного спирометра «МАС-1-А» (Республика Беларусь). Анализ ВРС проводился на аппаратно-программном комплексе ВНС-спектр (фирма «Нейро-Софт», Иваново) [2]. ЭхоКГ проводили по общепринятой методике на ультразвуковом диагностическом аппарате «Toshiba SSH 140А» (Япония) в М- и В-режимах, а также в режиме Допплера. ПМК диагностировали при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более чем на 3 мм. Статистическую обработку материала проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 6, Stat. Soft Inc., USA).

Результаты и их обсуждение. С целью изучения общих тенденций изменений вегетативного баланса были проанализированы изменения показателей спектральной мощности ВРС ($\text{мс}^2/\text{Гц}$). При анализе показателей ВРС в 1-ой и 2-ой группах отмечено снижение общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции ($\text{TP}_{\text{ранг}}$) в сравнении с контролем ($p < 0,3$).

Анализируя спектральные показатели ВРС в базальных условиях, следует отметить наличие тенденции преобладания влияний симпатического отдела (СО) ВНС у пациентов с ассоциированным ННСТ ($p < 0,1$). Высокочастотные колебания сердечного ритма (HF), отражающие парасимпатическую активность статистически не различались ($p < 0,2$). При этом преобладание мощности высокочастотных колебаний сердечного ритма в контроле близкое к 43% от суммарной мощности спектра рассматривалось как показатель резкого повышения ваготонических влияний. При анализе спектра волн очень медленного порядка (VLF, %), отражающих уровень влияния высших вегетативных центров на подкорковые структуры значимых различий также не получено ($p < 0,2$). Следует отметить, что анализ ВРС проводился при обработке коротких записей (5 минут), в связи с чем интерпретация выводов о генезе волн низкой частоты в работе носит лишь предположительный характер. Отмечено статистически значимое повышение до $39,21 \pm 12,17\%$ ($p < 0,05$) низкочастотных колебаний сердечного ритма (LF), отражающих симпатическую активность, у пациентов всех групп с фоновым ННСТ.

Баланс симпатических и парасимпатических влияний имел тенденцию ($p < 0,1$) к увеличению в 1-й и 2-ой Б группе ($1,21 \pm 0,7$ и $1,18 \pm 0,67$ соответственно) в сравнении с контролем ($0,99 \pm 0,59$). В ортопробе отмечена тенденция ($p < 0,09$) к менее выраженному приросту симпато-вагального индекса LF/HF в 1-й (на 76%), 2-й А (на 116%) и 2-ой Б (на 87%) группах от первоначального значения в сравнении с контролем (на 165%), указывая на снижение вегетативной реактивности и адаптационных резервов у пациентов с ННСТ.

Указанное обстоятельство косвенно свидетельствовало как о снижении вегетативной реактивности у пациентов с ННСТ, так и об уменьшении адаптационных резервов организма, особенно у лиц с ГМФ. В

горизонтальном положении статистических различий индекса напряжения (ИН) в группах исследуемых больных выявлено не было.

Сравнение показателей ФВД в группах определенных закономерностей не выявило, что можно объяснить отсутствием органического поражения трахеобронхиального дерева (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика групп по результатам ФВД

Показатель	КОЛ-ВО	группа контроля		с признаками ННСТ								
				КОЛ-ВО	1-я группа,		КОЛ-ВО	2-я А группа,		КОЛ-ВО	2-я Б группа,	
		Х	м _х		Х	м _х		Х	м _х		Х	м _х
ЖЕЛ	18	5,62	0,67	18	5,71	0,94	8	5,59	0,86	10	6,19	1,02
ДО	18	1,05	0,42	18	0,89	0,37	8	0,97	0,33	10	1,17	0,61
МОД	18	12,7	6,02	18	10,2	4,92	8	10,7	4,54	10	13,1	7,26
РО _{выд}	18	1,57	0,46	18	1,61	0,5	8	1,41	0,38	10	1,99	0,65
РО _{вд}	18	2,98	0,75	18	3,22	0,75	8	3,13	0,65	10	3,05	1
ЧД	18	12,5	3,71	18	12	4,23	8	11,9	5,94	10	11,5	4,06
ФЖЕЛ	18	5,47	0,7	18	5,76	1,03	8	5,4	0,73	10	6,01	0,82
ОФВ ₁	18	4,75	0,64	18	4,84	0,61	8	4,51 [#]	0,62	10	5,19	0,75
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	18	86,9	6,18	18	85,1	9,31	8	83,6	6,16	10	86,6	6,62
Инд Тиф	18	84,4	6,08	18	85,78	9,23	8	81,13	7,06	10	84,5	7,56
ПОС _{выд}	18	8,93	1,75	18	8,4 [#]	1,66	8	8,76	2,2	10	10,28	2,24
МОС ₂₅	18	8,3	1,59	18	7,77 [#]	1,6	8	7,67	1,66	10	9,28	1,89
МОС ₅₀	18	6,13	1,44	18	5,98	1,4	8	5,27 [#]	1,21	10	6,84	1,83
МОС ₇₅	18	2,94	0,8	18	3,1	1,04	8	3,1	1,88	10	3,04	0,9
СОС 25-75	18	5,47	1,15	18	5,43	1,24	8	4,85	1,15	10	5,9	1,45

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверность различий с показателями группы контроля;

– $p < 0,05$ достоверность различий с показателями 2-ой Б группы;

Однако, имелись тенденции к снижению функциональных резервов кардиореспираторной системы у лиц с ННСТ: увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ у пациентов 2-ой Б-группы в сравнении с контролем и снижение ПОС_{выд} во 2-ой А-группе ($p < 0,09$), предположительно возникающие вследствие относительно полного выполнения легочной тканью значительного ограниченного объема грудной клетки и снижения эластических свойств (повышения растяжимости) легочной ткани соответственно.

Показатели ФВД при ННСТ различались ($p < 0,05$) в 1-ой и 2-ой Б группах по ПОС_{выд} и МОС₂₅ с повышением последних во 2-ой Б. Внутри 2-ой группы имелись различия ($p < 0,05$) параметров ФВД, вероятно, отражающие различные патогенетические механизмы формирования ДФ: во 2-ой А и 2-ой Б группах

изменения $ОФВ_1$ и $МОС_{50}$ носили разнонаправленный характер ($p < 0,05$), снижалась $СОС_{25-75}$ в группе с ГМФ ($p < 0,08$), что свидетельствовало о нарушениях в крупных и средних бронхах [1]. Исходя из последнего, становится понятной вероятная роль дефицита внеклеточного матричного белка тенаскина-Х (tenascin-X), как молекулярной основы развития морфологической аномалии эластических волокон и сниженного содержания коллагена в генезе функциональных респираторных нарушений у лиц с ГМФ.

Интересными на наш взгляд, представляются выявленные корреляции параметров ФВД и ВРС у пациентов с ННСТ ($p < 0,05$).

Полученные результаты отражают функциональную связь изменений параметров ВРС и ФВД. В частности, выявлена сильная отрицательная корреляция симпато-вагального индекса с $МОС_{25}$, в определенной степени отражающей сопротивление воздуху (скорость его прохождения) в крупных бронхах.

Исходя из приведенных данных можно предположить сопряженность генеза функциональных нарушений ФВД у лиц с ГМФ с активностью СО ВНС, что представляется возможным через два принципиальных механизма снижения объемных и скоростных параметров ФВД: избыточную растяжимость и нарушенную эластичность легочной ткани на фоне измененной структуры белков СТ и измененное симпато-вагальное равновесие в виде преимущественной активации холинергических рецепторов бронхов (а именно M_3) или более сложные взаимодействия парасимпатического и симпатического отделов ВНС на уровне эффекторных гладких мышечных клеток бронхов.

Выводы

1. Сравнительное снижение общей мощности спектра у лиц с ННСТ, отражает имеющееся ухудшение общего текущего функционального состояния.

2. Вегетативное обеспечение в 1-ой и 2-ой Б группах, характеризующееся избыточной активацией СО ВНС с отсутствием повышения его модулирующего влияния в динамике (при ортопробе), указывает на снижение адаптационных резервов.

3. Установлена взаимосвязь параметров ФВД и ВРС у лиц с ННСТ, свидетельствующая о снижении скоростных и объемных показателей на фоне преобладания активности СО ВНС.

4. У лиц с гипермобильным фенотипом (2-ая А группа) снижение показателей форсированного дыхания ($ОФВ_1$, $МОС_{50}$, $СОС_{25-75}$), характеризующее функциональные нарушения проходимости крупных и средних бронхов, в сопряжении с выявленной у них дезадаптацией, может отражать снижение резерва кардиореспираторной системы.

Литературные источники:

1. Баранов, В. Л. Исследование функции внешнего дыхания / В. Л. Баранов, И. Г. Куренкова, М. А. Харитонов. – СПб.: ВМедА, 2001. – 98 с.

2. Вариабельность сердечного ритма [Электронный ресурс] / Стандарт измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. - Режим доступа: <http://www.hrv.ru/standart/contents.html>. - Дата доступа: 3.04.2012 г.
3. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани. Рук. для врачей. / Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.
4. Кучмачева, Т. Б. Роль экспираторного стеноза трахеи и крупных бронхов в развитии дыхательной недостаточности у больных с синдромом НДСТ: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / Т. Б. Кучмачева ; ГУО «СОГМА». – Владикавказ, 2008. – 21 с.
5. ННСТ. Российские рекоменд. / под ред. Земцовского Э. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – 24 с. – Прил. № 5.
6. Пересмотренные Гентские критерии диагностики с-ма Марфана / Э. В. Земцовский [и др.] // Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. – 2011. - № 1. – С. 5-19.
7. Byers, P. Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry / P. Byers // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 161–163.
8. Gelb B. Marfan's syndrome and related disorders — more tightly connected than we thought // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. —P. 841–844.
9. Robinson, P. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies / P. Robinson [et al]. // Hum. Mut. — 2002. — Vol. 20. — P. 153–161.
10. Zweers, M. C. Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations / M. C. Zweers [et al]. // Clin. Genet. – 2005. – Vol. 67. – N 4. – P.330-334.
11. Robinson, P. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders / P. Robinson [et al]. // J. Med. Genetics. —2006. — Vol. 43. — P. 769–787.

A.G. Gorustovich

FUNCTIONAL PARALLELS OF PARAMETERS EXTERNAL RESPIRATION AND VEGETATIVE SUPPORT IN YOUNG PATIENTS WITH HERITABLE DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE

Department of military field therapy military medical faculty in EI « Belarusian State Medical University», Minsk

Summary

Objective - to compare the parameters of respiratory function with autonomic software and to establish how have an influence phenotypic characteristics of hereditary disorders of connective tissue (HDCT) in young individuals. 217 men aged $20,6 \pm 1,3$ years with some dysplastic phenotypes were investigated. In general, have been identified of private violations of speed and of volume indices of external respiration in conjunction with abnormal autonomic software on the background associated HDCT. These testifying about desadaptation and reducing reserve the cardiorespiratory system.