

**М.В. Вершинина¹, Г.И. Нечаева¹, Л.М. Гринберг²,
С.Е. Говорова¹, А.А. Хоменя³, Н.В. Багишева⁴**

¹кафедра внутренних болезней и семейной медицины ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» МЗ РФ,

²кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» МЗ РФ,

³отделение общей врачебной практики Клиники ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» МЗ РФ

⁴кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» МЗ РФ

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОГО СИНДРОМА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Резюме.

С целью изучения симптоматики поражения респираторной системы при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) обследовано 305 лиц молодого возраста, имеющих признаки ДСТ. В результате комплексного обследования, включающего использование стандартизированных опросников и шкал, а также функциональных методов, выявлены клинические и функциональные составляющие бронхолегочного синдрома при ДСТ.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, респираторная система

Abstract.

To study the respiratory symptomatology in patients with connective tissue dysplasia (CTD) were surveyed 305 young people. Clinical and functional components of bronchopulmonary syndrome in CTD were identified through a comprehensive examination, including the use of standardized questionnaires and scales, and functional methods.

Key words: hereditary disorders of connective tissue, respiratory system

МР — инспираторное ротовое давление, МЕР — минимальное экспираторное ротовое давление, SNIP — давление в полости носа, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, МОС₂₅, МОС₅₀ — мгновенная объемная скорость после выдоха 25% и 50% ФЖЕЛ, ОЕЛ — остаточная емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду ФЖЕЛ, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость экспираторного потока на уровне от 25 до 75 % ФЖЕЛ, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФОЕ — функциональная емкость легких, ЧСС — частота сердечных сокращений

Генетически детерминированные поражения легких представляют собой одну из наиболее сложных и наименее изученных проблем современной пульмонологии. Среди многообразия наследственно обусловленных заболеваний значительное место принадлежит дисплазии соединительной ткани (ДСТ), распространенность которой в популяции, по данным ряда авторов, составляет от 10 до 30% [3]. В литературе имеются описания патологии органов дыхания при дифференцированных вариантах ДСТ, таких как синдром Марфана и Элерса-Данло. При целенаправленной диагностике у 25% пациентов с моногенными синдромами были выявлены различные варианты поражения бронхолегочной системы [4]. Обследование пациентов с недифференцированными вариантами ДСТ также подтвердило более высокую, чем в общей популя-

ции, частоту встречаемости буллезной эмфиземы, осложняющейся спонтанным пневмотораксом, трахеобронхиальной дискинезии, бронхоэктазов, пороков развития легких. Были продемонстрированы особенности кардиореспираторной системы и состояние функции внешнего дыхания при различных вариантах нарушения геометрии грудной полости. Изучены некоторые особенности хронических заболеваний органов дыхания, развивающихся у пациентов с ДСТ [5]. Однако следует отметить, что работы исследователей носят разрозненный, а иногда и противоречивый характер, а концепция ДСТ до сих пор не нашла должного понимания среди специалистов по респираторной медицине. В настоящее время в литературе нет однозначных данных о распространенности признаков поражения органов дыхания среди пациентов с ДСТ, не

выделены ведущие клинические и рентгенологические синдромы, нет единого мнения в отношении классификационных подходов [1]. Решение этих вопросов представляется необходимым для систематизации полученных данных, обоснования направлений диагностики и лечения и обеспечения преемственности ведения пациентов.

Целью нашего исследования явилось изучение симптоматики поражения респираторной системы у лиц с ДСТ как совокупности клинических и параклинических симптомов, отражающих особенности функционирования органов дыхания при комплексном воздействии различных проявлений ДСТ.

Материалы и методы

Оценка клинических и функциональных признаков поражения органов дыхания при ДСТ проводилась на базе отделения общей врачебной практики Клиники ОмГМА в кросс-секционном исследовании. Диагноз ДСТ устанавливался по общепринятому алгоритму, основанному на комплексной оценке фенотипических критериев [2]. Согласно критериям включения и исключения основную группу наблюдения составили 305 человек с ДСТ, группу сравнения — 320 человек без ДСТ. Критерии включения: возраст 18-22 года; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: острые заболевания на момент включения в исследование; хронические заболевания органов дыхания, прямо или косвенно влияющие на результаты исследования; указания в анамнезе на наличие психических расстройств психотического уровня и патологических зависимостей за исключением табакокурения; наличие абсолютных или относительных противопоказаний к методам исследования; беременность и период лактации.

Клинические признаки бронхолегочного синдрома выявлялись активно с использованием валидизированных опросников и шкал. Симптомы хронического бронхита диагностировались на основании анкетирования с использованием международного респираторного опросника ECSC. Интенсивность одышки оценивалась по шкале MRC. Для скрининговой диагностики гипервентиляционного синдрома и оценки вклада аффективных расстройств в формирование ощущения одышки анализировались данные Наймигенского опросника.

Исследование функциональных показателей внешнего дыхания проводилось при помощи диагностического комплекса «MicroLAB» («Lassamed», Великобритания). Оценка скоростных и объемных показателей осуществлялась на основании рекомен-

даций ATS-ERS. Оценка силы дыхательных мышц проводилась при помощи прибора MicroRPM («Lassamed», Великобритания) с измерением максимального инспираторного ротового давления (MIP), минимального экспираторного ротового давления (MEP), давления в полости носа (SNIP). Изучение физической работоспособности проводилось с помощью 6-минутной шаговой пробы в соответствии со стандартным протоколом. Эходоплерографическое исследование осуществляли на ультразвуковом сканере Vivid 3 («General Electric», США), доплеровское исследование проводилось в непрерывноволновом и импульсном режимах, а также применялся метод цветного доплеровского картирования.

Описание и статистическая обработка полученных результатов проводилась с учетом характера распределения и типа данных. Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (LQ-HQ). Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (%) и 95% доверительный интервал (CI), рассчитанный по формуле Клоппера-Пирсона. При нормальном распределении использовали методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента (t), корреляционный анализ Пирсона (r). В случае характера распределения, отличного от нормального использовали методы непараметрической статистики с расчетом показателей Манна-Уитни (U), хи-квадрат (χ^2), рангового коэффициента Спирмена (R) с определением их достоверности. Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 5%. Анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Результаты анкетирования с целью активного выявления симптомов хронического бронхита приведены в таблице 1.

Около 30% обследованных нами лиц отмечали кашель по утрам, причем примерно в половине случаев кашель продолжался более трех месяцев в году и сопровождался выделением мокроты. В отношении этих показателей были получены статистически значимые различия между группами: студенты с ДСТ чаще предъявляли жалобы на продуктивный утренний кашель на протяжении более чем трех месяцев в году (9,1% vs 4,6%, $\chi^2=4,2$, $p=0,0395$). Кроме того, у студентов с ДСТ чаще регистрировались эпизоды респираторных инфекций в виде усиления кашля или выделения мокроты в течение не менее трех недель (40,9% vs 15,0%, $\chi^2=51,3$, $p=0,0005$).

Одышка, как субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, является важным симптомом,

Таблица 1. Частота выявления симптомов хронического бронхита по данным опросника ECSC (n=625)

Вопросы анкеты	ДСТ (n=305)		Без ДСТ (n=320)		χ^2 df=1	p
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
Кашель по утрам, включая кашель от выкуривания первой сигареты:						
в т.ч. > 3 месяцев в году	67	21,9 (17,4-27,0)	46	5,0 (2,8-7,9)	37,5	0,00
в т.ч. < 3 месяцев в году	61	20,0 (15,6-24,9)	35	10,9 (7,7-14,8)	9,1	0,00
Постоянный кашель в течение дня и/или ночи:						
в т.ч. > 3 месяцев в году	6	1,9 (0,7-4,2)	2	0,6 (0,08-2,24)	1,2	0,25
в т.ч. < 3 месяцев в году	24	7,8 (5,1-11,4)	16	5,0 (2,8-7,9)	1,6	0,19
Откашливание мокроты по утрам:						
в т.ч. > 3 месяцев в году	28	9,1 (6,1-12,9)	15	4,6 (2,6-7,6)	4,2	0,03
в т.ч. < 3 месяцев в году	49	16,0 (12,1-20,6)	22	6,8 (4,3-10,2)	12,2	0,00
Постоянное откашливание мокроты в течение дня и/или ночи:						
в т.ч. > 3 месяцев в году	0	0	0	0	0	1,0
в т.ч. < 3 месяцев в году	6	1,9 (0,7-4,2)	2	0,6 (0,08-2,2)	1,2	0,25
Усиление кашля и/или выделения мокроты длительностью не менее 3 недель за последние 3 года	125	40,9 (35,4-46,7)	48	15,0 (11,2-19,3)	51,3	0,00

свидетельствующим о неблагоприятии со стороны респираторной системы. Как следует из данных рисунка 1, симптом одышки был выявлен в группе ДСТ в 65% случаев, а в группе лиц без ДСТ лишь в 15% случаев ($\chi^2=160,9$; $p=0,0005$). В обеих группах преобладала одышка легкой степени, которую респонденты отмечали при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение. Одышка средней степени была диагностирована всего в 37 случаях, причем в 34 случаях это были пациенты с ДСТ. Тяжелой и крайне тяжелой одышки выявлено не было.

При анализе результатов ответов респондентов на вопросы Наймигенского опросника, диагностический порог гипервентиляционного синдрома был достигнут в группе ДСТ в 9,2% случаев, в группе без ДСТ в 2,8% случаев ($\chi^2=10,25$; $p=0,0022$). Учитывая, что, по мнению ряда авторов, определяющая роль в диагностике гипервентиляционного синдрома

принадлежит оценке клинических проявлений, мы предпочли при дальнейшей работе с этой группой пациентов использовать термин «дисфункциональное дыхание».

При исследовании функционального состояния бронхолегочной системы в обеих сравниваемых группах медианы как объемных, так и скоростных спирометрических показателей оставались в пределах диапазона нормальных значений, однако при сравнении были получены статистически значимые различия для ряда показателей (табл. 2).

При интерпретации полученных результатов мы учитывали, что спирометрическое исследование позволяет достаточно уверенно говорить о наличии обструктивных нарушений, связанных с уменьшением суммарного просвета бронхиального дерева и приводящее к снижению скорости выдоха. Самыми надежными и воспроизводимыми индикаторами обструкции признаны показатели $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (модифицированный индекс Тиффно), которые в нашем исследовании оставались нормальными у пациентов обеих групп и не имели статистически значимых различий. В то же время известно, что ранним признаком обструктивных нарушений у асимптомных пациентов может служить снижение скоростных показателей $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$, приводящее к изменению формы экспираторной кривой поток-объем, в нисходящем колоне которой появляется характерная вогнутость нижней половины. Частота встречаемости формы кривой поток-объем, характерной для ранних стадий обструктивных нарушений, составила 9,7% в группе с ДСТ vs 2,1% в группе без ДСТ ($\chi^2=5,7$; $p=0,0174$).

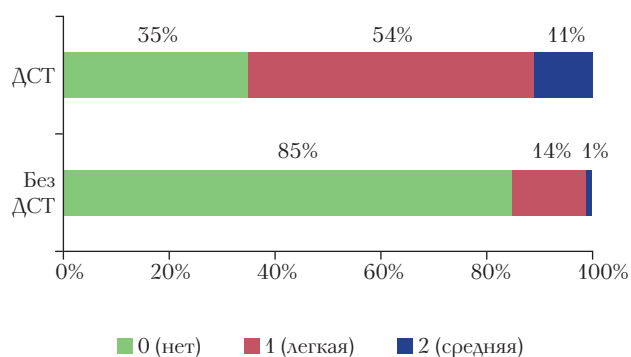


Рисунок 1. Оценка одышки по шкале MRC

Таблица 2. Спирометрические показатели функционального состояния легких в сравниваемых группах, Me (LQ-HQ) (n=281)

Результаты	ДСТ (n=143)	Без ДСТ (n=138)	U	p
ОФВ ₁ , % д.в.	85 (79-88)	86 (80-90)	8 890,0	0,15
ЖЕЛ, % д.в.	86 (80-92)	88 (84-92)	6 707,0	0,00
ФЖЕЛ, % д.в.	86 (83-90)	86 (84-90)	8 651,0	0,07
ОФВ/ФЖЕЛ, %	85 (79-90)	82 (75-89)	8 628,0	0,06
МОС ₂₅ , % д.в.	88 (83-92)	90 (83-95)	6 160,5	0,00
МОС ₅₀ , % д.в.	82 (71-88)	85 (78-94)	6 170,0	0,00
МОС ₇₅ , % д.в.	85 (80-88)	86 (80-92)	9 549,5	0,64
СОС ₂₅₋₇₅ , % д.в.	80 (72-90)	85 (80-93)	7 743,0	0,00
ООЛ, % д.в.	98 (93-103)	93 (90-97)	243,5	0,01
ОЕЛ, % д.в.	95 (90-98)	92 (85-99,5)	340,5	0,36
ФОЕ, % д.в.	100 (96-110)	95 (92-97)	172,5	0,00
ООЛ/ОЕЛ, %	28 (25-30)	25 (23-26,5)	221,5	0,00

При сравнительном анализе у лиц с ДСТ было отмечено статистически значимое увеличение остаточного объема легких (ООЛ) и функциональной емкости легких (ФОЕ). В результате произошло закономерное увеличение отношения ООЛ/ОЕЛ, причем в ряде случаев весьма существенное — на 20-30% от прогнозируемых значений. Выявленная у пациентов с ДСТ перестройка структуры ОЕЛ свидетельствовала о развитии легочной гиперинфляции.

Оценка функции дыхательных мышц является необходимой составляющей комплексной оценки механики дыхания. Снижение силы экспираторных мышц относительно расчетных должных значений было выявлено в 19,5% случаев среди лиц с ДСТ vs 7,9% случаев в группе без ДСТ ($\chi^2=6,97$; $p=0,0091$). Аналогичные изменения были диагностированы и для инспираторных мышц: 13,9% vs 5,1% ($\chi^2=5,43$; $p=0,02$). Наиболее значимыми явились различия частоты снижения SNIP: 23% vs 5,8% ($\chi^2=15,47$; $p=0,0007$). Сравнительный анализ средних величин показателей приведен на рисунке 2.

Относительное снижение силы дыхательных мышц у пациентов с ДСТ могло иметь несколько объяснений. Прежде всего, дыхательные мышцы по своему гистологическому строению не отличаются от других скелетных мышц, следовательно, слабость дыхательных мышц может быть проявлением системной мышечной гипотонии и гипотрофии, характерной для ДСТ. Еще одной предпосылкой для снижения силы дыхательных мышц при ДСТ является изменение геометрии грудной полости вследствие деформаций грудной клетки и позвоночника. Косвенным подтверждением генетической детерминированности процесса является равномерное снижение силы как инспираторных, так и экспираторных мышц, в то время как при obstructивных заболеваниях инспираторные мышцы, прежде всего диафрагма, страдают в большей степени.

В то же время начальные признаки слабости дыхательных мышц могли быть связаны и с легочной гиперинфляцией, при которой укорачиваются волокна диафрагмы, увеличивается радиус ее кривизны и

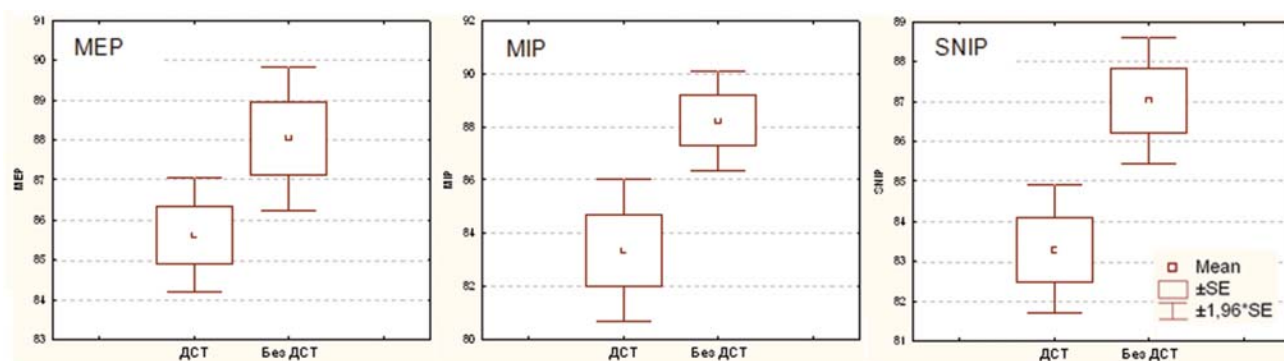


Рисунок 2. Показатели силы дыхательных мышц в сравниваемых группах

уменьшается зона аппозиции к внутренней поверхности грудной клетки. Для определения возможной взаимосвязи между слабостью дыхательных мышц и вентиляционными нарушениями был проведен корреляционный анализ (рис. 3).

В группе ДСТ были выявлены статистически значимые положительные корреляции, преимущественно умеренные и сильные, между силой дыхательных мышц и скоростными показателями MOC_{25} , MOC_{50} , MOC_{75} и COC_{25-75} . Была подтверждена также отрицательная корреляционная зависимость между силой дыхательных мышц и легочными объемами, она была менее выраженной (слабые и умеренные взаимосвязи), однако также имела статистическую значимость.

Для однократной оценки функционального состояния и оценки степени снижения физических воз-

можностей пациентов была проведена шестиминутная шаговая проба с определением сатурации кислорода до и после нагрузки при помощи пульсоксиметра (таблица 3).

Показатели сатурации кислорода в обеих сравниваемых группах как до, так и после нагрузки были более 95%, т.е. находились в диапазоне нормальных значений. Хотя средние значения десатурации (ΔSaO_2) в группах не превысили 2%, в группе ДСТ было зафиксировано более значимое падение SaO_2 ($p=0,0002$). Пройденная за 6 минут дистанция была близка к расчетным значениям и составила в среднем 94% в группе ДСТ и 98% в группе сравнения, однако и в этом случае были отмечены статистически значимые различия показателей ($p=0,017$). При относительно меньшей пройденной дистанции у пациентов с ДСТ был отмечен более значимый прирост ЧСС ($p=0,0004$).

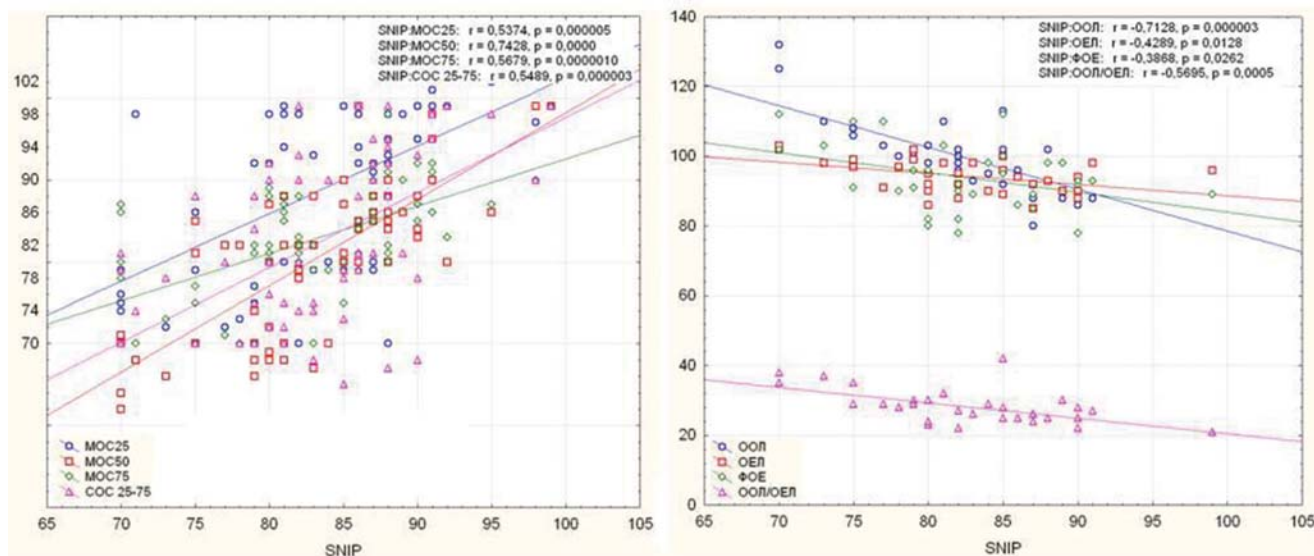


Рисунок 3. Корреляционные связи между силой дыхательных мышц и вентиляционными показателями у пациентов с ДСТ

Таблица 3. Показатели 6-минутной шаговой пробы, Me (LQ-HQ) (n=57)

Показатели	ДСТ (n=33)	Без ДСТ (n=24)	U	p
SaO ₂ до теста, %	98 (96-98)	98 (97-99)	330	0,41
SaO ₂ после теста, %	96 (94-97)	97 (96-98)	196	0,00
ΔSaO_2 , %	2 (1-3)	1 (0-1)	157	0,00
ЧСС до теста, мин ⁻¹	74 (70-80)	78 (68-80)	362	0,77
ЧСС после теста, мин ⁻¹	98 (92-100)	82 (82-86)	12	0,00
дЧСС, мин ⁻¹	22 (16-28)	10 (4-12)	79	0,00
Одышка до теста по Borg, баллы	0 (0-0)	0 (0-0)	355	0,68
Одышка после теста по Borg, баллы	1 (0,5-2)	0,5 (0,5-1)	282	0,10
Δ Одышка по Borg, баллы	1 (0,5-1,5)	0,5 (0,5-1)	278	0,09
Дистанция за 6 мин, м	810 (768-860)	816 (743-856)	364	0,80
Дистанция за 6 мин, % д.в.	94 (91-98)	98 (95-102)	236	0,01

Таблица 4. Эхокардиографическая характеристика правых отделов сердца, Me (LQ-HQ) (n=57)

Показатели	ДСТ (n=33)	Без ДСТ (n=24)	U	p
Базальный диаметр ПЖ, см	2,5 (2,2-2,8)	2,4 (2,2-2,9)	540	0,95
Срединный диаметр ПЖ, см	3,0 (2,9-3,2)	2,9 (2,7-3,0)	454	0,24
Продольный размер ПЖ, см	7,8 (7,3-8,0)	7,4 (6,4-7,9)	345	0,01
Размер ВТПЖ над аортальным клапаном, см	2,9 (2,6-3,0)	2,6 (2,2-3,0)	542	0,97
Размер ВТПЖ над клапаном ЛА, см	2,3 (2,1-2,7)	2,0 (2,0-2,5)	537	0,92
Размер легочной артерии над клапаном, см	2,0 (1,9-2,2)	1,7 (1,5-2,2)	544	0,95
Конечно-диастолическая площадь ПЖ, см ²	15,6 (12-24)	14,9 (13-22)	509	0,64
Конечно-систолическая площадь ПЖ, см ²	8,1 (7-12,6)	10,5 (8-12,8)	507	0,63
Фракция изменения площади ПЖ, %	46 (33-55)	34,5 (30-50)	480	0,44
Малый диаметр ПП см	2,0 (1,8-2,2)	2,0 (1,9-2,4)	480	0,44
Малый диаметр ПП/ППТ (см/м ²)	2,1 (1,9-2,5)	2,0 (1,8-2,4)	480	0,19
СДЛА, мм рт.ст.	13 (12-16)	11,5 (8-13)	444	0,03

Примечание: ПЖ — правый желудочек, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ЛА — легочная артерия, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — среднее давление в легочной артерии.

Таким образом, результаты 6-минутной шаговой пробы могли бы быть расценены как нормальные у всех студентов, участвовавших в исследовании, и лишь при сравнительном анализе было выявлено относительное ухудшение функционального статуса и переносимости нагрузок у студентов с ДСТ.

Результаты оценки структуры и функции правых отделов сердца приведены в таблице 4.

Как и следовало ожидать, у лиц молодого возраста с ДСТ не было выявлено умеренных или выраженных отклонений исследуемых показателей от референтных значений, хотя в ряде случаев показатели находились на верхней границе нормы или попадали в градацию незначительных нарушений. Медианы показателей в сравниваемых группах имели статистически значимые различия только в отношении продольного размера правого желудочка и среднего давления в легочной артерии. Относительное увеличение продольного размера правого желудочка по всей вероятности отражает общую тенденцию изменения геометрии полостей сердца с формированием «капельного сердца». Значения СДЛА у всех пациентов не превышали 20 мм ртутного столба, однако относительно большие значения показателя в сочетании с тенденцией к увеличению размера легочной артерии и размера выносящего тракта правого желудочка могут свидетельствовать о формировании транзиторной легочной гипертензии.

Выводы:

1. Клинические составляющие бронхолегочного синдрома у лиц молодого возраста с ДСТ заключаются в большей частоте и выраженности продук-

тивного кашля, одышки, дисфункционального дыхания, а также в снижении толерантности к физическим нагрузкам.

2. Функциональные составляющие бронхолегочного синдрома у лиц молодого возраста с ДСТ складываются из ранних признаков бронхиальной обструкции, легочной гиперинфляции со снижением силы дыхательных мышц и тенденцией к формированию транзиторной легочной гипертензии.

В заключение хотелось бы отметить, что анализ симптоматики был проведен без учета влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на особенности функционирования респираторной системы. Систематизация и уточнение механизмов отдельных проявлений бронхолегочного синдрома при ДСТ являются задачей следующих этапов исследования.

Ⓐ

Список литературы:

1. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Говорова С.Е. Респираторная медицина и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? Пульмонология. 2010; 3: 5-11.
2. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. Российские медицинские вести. 2009; XIV(1): 76-86.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Спб.: Элби-СПб.; 2009.
4. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Семякина А.Н. Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса-Данлоса. Пульмонология. 2007; 4: 118-121.
5. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск; 1994.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.