

УДК: 616.12-008.331.1+616-007.17+616-018.2

Гипертоническая болезнь и соединительнотканые дисплазии

В.Ф. Кубышкин, Табаби Абдельвахаб бен Бужемаа

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертонический криз, дисплазия соединительной ткани

Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия) относится к наиболее распространенным заболеваниям, причины и механизмы развития которых обсуждаются на протяжении десятиков лет. Несмотря на существенные достижения в лечении артериальной гипертензии (АГ) и в профилактике осложнений заболевания у многих больных возникает поражение органов-мишеней, развиваются гипертонические кризы (ГК) [1,3,12,13,14]. В поисках ответа на вопрос, почему это происходит, в последние годы особое внимание исследователей направлено на углубленное изучение роли наследственных факторов при патологии, которые играют существенную, если не главенствующую, роль в инициации гипертонической болезни (ГБ), формировании клинических вариантов заболевания и его осложнений [10,11,17,20]. Этой проблеме были посвящены специальные международные форумы по артериальной гипертензии (VII и IX Европейские конференции 1997, 1999г.г. и др.). К настоящему времени утвердилось мнение о заболевании, как процессе, имеющем генетическую основу [1,2,4,8,21,23]. Сформировалось представление о “синдроме нарушенного генного гомеостаза”, который может быть как результатом мутации

одного (моногенная теория), так и нескольких (полигенная теория) генов [10,13,21]. Наличие артериальной гипертензии у близких родственников, особенно первой степени родства, следует относить к достоверным и независимым факторам риска возникновения ГБ [2,11,13,16,17,22]. Определяемый экспрессией группы генов профиль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и других регуляторных систем, помимо высокого АД, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сопровождается рядом фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [2,4,8,10,11,21]. Наследственные ДСТ проявляются как дифференцированными (синдромы Марфана, Элерса-Данло), так и недифференцированными дисплазиями, которые широко распространены и диагностируются по фенотипическим признакам смешанного характера, которые обозначаются как “MASS-фенотип” (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [20] или КСЧ-фенотип (кожа, сердце, череп). Этим подчеркивается характерная черта недифференцированных ДСТ-полиорганность поражения. Применительно к АГ это прежде всего поражение сердечно-сосудистой системы и как частное проявление этого - гипертрофия миокарда левого желудочка [1,9,14,19]. Гипер-

трофия миокарда традиционно считается компенсаторной реакцией, развивающейся при перегрузке сердца объемом, давлением, сопротивлением. Однако данному утверждению противоречит известный факт несоответствия выраженности ГЛЖ уровню артериального давления [6]. На эти особенности обращено внимание в рекомендациях ВОЗ [24], хотя убедительного объяснения, почему примерно у 50% больных не определяются признаки ГЛЖ, не получено. Тем не менее отмечено более частое развитие ГЛЖ у больных с отягощенной по артериальной гипертензии наследственностью, у которых толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки больше по сравнению с этими параметрами у пациентов без наследственной отягощенности [18,21,22,23].

Цель работы

- в выяснение проявлений соединительнотканной дисплазии при различных вариантах течения гипертонической болезни с акцентом на фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у больных с гипертоническими кризами.

Табл. 1

Частота выявления фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у обследованных больных гипертонической болезнью

Признаки	Больные ГБ (n=71)		Больные ГБ с кризами (n=97)	
	абс	%	абс	%
Конституция				
Астеническая	23	32,4	69	71,1
Нарушение осанки	29	40,8	86	88,6
Гипотрофия	6	8,4	17	17,5
Гипотония	16	22,5	12	12,4
Длинная, тонкая шея	15	21,1	30	30,9
Краниоцефальные				
Неправильная форма черепа	12	16,9	23	23,7
Долихоцефалия	7	9,9	20	20,6
Короткая шея	64	66,0	22	31,1
Искривление носовой перегородки	21	29,6	23	23,7
Глаза				
Миопия	11	15,5	43	44,3
Широко расположенные глаза	25	35,2	21	21,6
Близко расположенные глаза	17	23,9	14	14,4
Узкие глазные щели	7	9,8	11	11,3
Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет	9	12,7	22	22,7
Полость рта				
Высокое и «готическое» небо	11	15,5	44	45,4
Нарушение роста зубов	9	12,7	27	27,8
Аномалии прикуса	12	16,9	16	16,5
Скошенность подбородка	24	33,8	74	76,3
Уши				
Малые мочки	12	16,9	36	37,1
Приросшие мочки	18	25,3	53	54,6
Очень большие	11	15,5	33	34,0
Очень маленькие	9	12,7	28	28,9
Оттопыренные	8	11,3	22	22,7
Руки				
Кривые мизинцы	10	14,1	30	30,9
Короткие мизинцы	12	16,9	35	36,1
Утолщение ногтевых фаланг	9	12,7	27	27,8
Полиарахнодактилия	10	14,1	28	28,9
4-й палец короче 2-го	10	14,1	31	31,9
Ноги				
Плоскостопие	14	19,7	43	44,3
Х-образное искривление	11	15,5	34	35,0
О-образное искривление	12	16,9	37	38,1
«Сандалиевидная» щель	8	11,3	25	25,8
Кожа				
Повышенная растяжимость	14	19,7	43	44,3
Очаги депигментации	9	12,7	28	28,9
Множественность пигментных пятен	14	19,7	41	42,3
Сухая морщинистая кожа	10	14,1	29	29,9
Поперечные складки на животе	8	11,3	24	24,7
Грыжи	26	36,6	77	79,4
Формирование келоидных рубцов после оперативных вмешательств	15	21,1	46	47,4
Стрии	20	28,2	60	61,8

Материал и методы исследования

Обследовано 168 больных ГБ I (76) и II (92) стадии. Возраст больных был в диапазоне 24-65 лет (в среднем 45,6 ± 1,07). Мужчин - 107, женщин - 61. У 97 больных с разной частотой развивались ГК: осложненные (экстренные состояния) были у 46 больных, неосложненные (неотложные состояния) преобладали у 51 больного. Больным проводились суточное мониторирование уровня артериального давления (носимый аппарат АВРМ-02, Meditech, Венгрия), регистрация электрокардиограммы

(ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография - ЭхоКГ (аппарат ESAOTE BIOMEDICA SIM 5000 PLUS, Италия). Для выявления гипертрофии миокарда левого желудочка использовался комплекс ЭКГ и ЭхоКГ показателей, в частности расчет индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ).

С целью выделения наиболее часто встречающихся фенотипических признаков проанализированы 120 диспластических стигм, сгруппиро-

ванных в 17 блоков. После предварительного анализа в таблицу включены наиболее часто встречающиеся признаки ДСТ (табл.1). Выявление некоторых признаков ДСТ требует специальных приемов [5,18]. Так гипермобильность суставов определялась при помощи метода С. Carter и I. Wilkinson в модификации Бейтона [18]. Этот метод общепризнан при популяционных исследованиях. Он включает несколько движений (как правило 5): пассивное тыльное отклонение V пальца кисти более чем на 90°, пассивное прижатие I пальца кисти к внутренней поверхности предплечья, переразгибание в локтевых суставах и коленных суставах более чем на 10°, способность коснуться ладонями пола при прямых ногах. Результаты оцениваются в баллах. Их 9: первые четыре движения парные, последнее - не парное. Количество баллов от 0 до 3 характерно для здорового взрослого человека, подвижность в пределах 4 - 6 баллов характеризует умеренную гипермобильность, в пределах 7 - 9 баллов - выраженную гипермобильность. Достаточность или недостаточность массы тела, что имеет отношение к конституции, определяли по индексу Кетле в соответствии с классификацией ВОЗ: недостаточная масса тела - индекс менее 18,5 кг/кв.м, нормальная - 18,5 - 24,9 кг/кв.м, избыточная - 25 - 29,9 кг/кв.м, выше - ожирение (30,0 - 34,9 кг/кв.м - I степени, 35,0 - 39,9 кг/кв.м - II степени, 40 кг/кв.м и более - III степени).

Оценка метаболизма соединительной ткани проведена по содержанию оксипролина крови у 30 больных гипертонической болезнью, у 14 из которых были выражены признаки ДСТ. Оксипролин относится к основной аминокислоте, содержащейся в коллагене, и соотношение его фракций отражает равновесность процессов синтеза и распада коллагена. Свободный оксипролин характеризует активность распада, пептидсвязанный - активность биосинтеза коллагена как процесса, компенсирующего его распад. Забор крови осуществлялся утром натощак из локтевой вены в объеме 7 мл. Уровень свободного и общего оксипролина определялся по калибровочной кривой [15]. Уровень связанного оксипролина рассчитывается по разности между уровнем общего и свободного оксипролина. Количество оксипролина всех фракций

выражалось в микромолях на 1 литр сыворотки крови.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA 5,1 for Windows. Данные представлены в виде Mm (M - средняя величина, m-стандартная ошибка средней величины). О достоверности различия свидетельствовала величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сопоставление результатов анализа фенотипических признаков ДСТ

да у больных ГБ выявили по мере увеличения степени АГ увеличение числа больных с гипертрофией и другими вариантами ремоделирования миокарда и однако даже при 3 степени АГ частота концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ была на уровне 52,1%. У остальных больных выявлены признаки концентрического ремоделирования и эксцентрической гипертрофии, а при первой степени АГ у 17,4% больных сохранялась нормальная геометрия миокарда ЛЖ.

Традиционно считалось, что к развитию ГБ и неблагоприятному течению

сопутствует снижение систолического АД на 3 мм, диастолического – на 1-2 мм.рт.ст.

Результаты определения уровня оксипролина в крови (табл. 2) характерны для нарушенного соотношения процессов деструкции и биосинтеза коллагена с преобладанием процессов дегградации у больных ГБ с фенотипическими признаками ДСТ.

Лечение больных ГБ со стигмами недифференцированной ДСТ требовало, как правило, применения нескольких антигипертензивных

Табл. 2

Содержание оксипролина в крови обследованных больных гипертонической болезнью

Группы обследованных	Общий оксипролин (мкмоль/л, M $\pm$ m)	Свободный оксипролин (мкмоль/л, M $\pm$ m)	Пептидсвязанный оксипролин (мкмоль/л, M $\pm$ m)
Больные с АГ и ДСТ (n=14)	29,2 $\pm$ 1,13 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	18,3 $\pm$ 1,1 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	10,9 $\pm$ 1,07 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
Больные с АГ (n=16)	19,5 $\pm$ 1,06 $p > 0,05$	11,4 $\pm$ 1,15 $p > 0,05$	8,1 $\pm$ 1,14 $p > 0,05$
Контрольная группа (n=16)	20,2 $\pm$ 1,16	12,4 $\pm$ 1,12	7,8 $\pm$ 1,11

Примечание: p - достоверность различия с контрольной группой; p₁ - достоверность различия с группой больных АГ без ДСТ

у больных с гипертоническими кризами и без них (на фоне антигипертензивной терапии) показало, что стигмы ДСТ чаще выявлялись у больных с кризовым течением ГБ при ригидности к терапии (табл.1). По утвердившемуся мнению о ДСТ свидетельствует количество признаков дисплазии от 6 и более [8]. По этому критерию у 82 больных (48,8%) были признаки недифференцированной ДСТ, причем у 63 больных с кризовым течением ГБ, то есть более чем у половины таких больных (64,9%) со стигмами ДСТ более 6 у каждого больного. Среди больных, у которых терапия оказалась эффективной и на фоне которой ГК не возникали, было 19 человек (26,8%).

Заслуживают специального обсуждения такие особенности, как гипертрофия миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖ) и конституция больных ГБ.

У обследованных нами больных четкие признаки ГЛЖ выявлены у 132 человек (78,6%). У 99 из них давность заболевания превышала 5 лет. При этом у всех 82 больных со стигмами ДСТ были признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Л.В. Журавлева и О.Н. Ковалева [7], анализируя особенности ремоделирования миокар-

да заболевания более склонны лица гиперстенической конституции. Среди обследованных нами больных с ГК гиперстеническая конституция была у 22, в группе сравнения у 31 больного, то есть у 31,5% обследованных. Примечательно, что у 39 из них были стигмы ДСТ, не превышающие порогового (более 6 признаков) сочетания. Относительно часто встречались короткая шея (22), плоскостопие (17), варикозное расширение вен (29), миопия (14), скошенность подбородка (29), приросшие мочки ушей (19), искривление носовой перегородки (13), кожные стрии (21), геморрой (27), дискинезия желчевыводящих путей (23).

Итак, с одной стороны, астеническое телосложение и другие признаки ДСТ, с другой – гиперстеническая конституция с повышенной массой тела и малым набором стигм ДСТ, количественно не выходящих, как правило, за пределы условной нормы. Это явное противоречие требует дальнейшего углубленного анализа. Во всяком случае увеличение массы тела и повышение АД в какой то степени взаимосвязаны. Указывая на это, Е.П.Свищенко и В.Н. Коваленко [13], ссылаются также на данные по обратной зависимости: уменьшению массы тела на 1 кг

препаратов. Монотерапия чаще всего была недостаточной, особенно у больных с кризовым течением заболевания.

В заключение следует отметить, что наличие ДСТ с очевидностью влияет на развитие и формирование АГ, однако наиболее вероятно является одним из факторов, создающих определенный фон, облегчающий возникновение заболевания (и, надо полагать, не только ГБ). Более того, реализация предрасположенности к ГБ происходит с участием ДСТ при наличии других инициаторов патологии, в том числе на уровне «нарушенного генного гомеостаза». Причем чем больше стигм ДСТ, тем вероятнее возникновение заболевания. По существу остается дискуссионным вопрос о том, следует ли относить недифференцированные ДСТ к патологии или это индивидуальные особенности, способствующие развитию патологии. Накопление определенного числа признаков ДСТ по принципу диалектического закона «перехода количества в качество» может принимать (или не принимать) патологические черты.

Выводы

У больных гипертонической бо-

лезною с разной частотой выявляются характерные признаки дисплазии соединительной ткани.

Сочетание признаков дисплазии соединительной ткани, превышающее «нормальный» порог и свидетельствующее о наличии недифференцированной дисплазии соединительной ткани выявлено у 48,8% обследованных больных.

Увеличение уровня оксипролина в крови подтверждает наличие дисплазии соединительной ткани при характерном ее отражении в виде сочетания фенотипических стигм.

Наибольшее количество обследованных с дисплазией соединительной ткани было среди больных гипертонической болезнью с гипертоническими кризами (64,9%) для лечения которых требовалась более интенсивная сочетанная терапия.

Литература

- 1 Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. -Т1,-Здоров'я. Книга плюс.-Київ.-710с.
- 2 Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы // Артериальная гипертензия. -2002. - т.8.-№5.-с.22-30.
- 3 Вережагин Г.Н. Синдром артериальной гипертензии у молодых // Клини. мед.-1998.-№5.-с.56-60
- 4 Горбатенкова С.В., Драпкина О.М., Кузнецов Н.Е. и др. Синдром дисплазии соединительной ткани в практике врача-кардиолога // Клини. мед.- 2003. - №4.- с.67-69
- 5 Грехам Р. Гипермобильность суставов - 100 лет после Черногубова // Тер. Архив.- 1992.- №5.- с.103-105
- 6 Дзяк Г.В. Гипертрофия и дистрофия миокарда вследствие гиперфункции сердца// Автореф. дис... докт.-Днепропетровск.- 1978.- 41с.
- 7 Журавлева А.В., Ковалева О.Н. Инсулиноподобный фактор роста -1 и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіологічний журнал.- 2006.- №5 - с.44-48
- 8 Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца.-СПб.: Политекс.- 1998. - 95 с.
- 9 Лимонов П.А., Полятыкина Т.С. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004.- №3. - с.47-51.
- 10 Мартынов А.П., Стенура О.Б. Врожденные дисплазии соединительной ткани // Вестн. Рос. АМН.-1998.- №2. - с. 47-54
- 11 Мартынов А.П., Остроумова О.А., Зыкова А.А., Мамаев В.П. Генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии (по материалам VIII и IX Европейских конференций по артериальной гипертензии) // Клини. медицина, - 2000.- №12. - с. 4-8
- 12 Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черенок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни.- К.: Четверта хвиля.- 2005. - 800 с.
- 13 Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия/ Под ред. В.Н.Коваленко. -К.: Морион, 2001. - 528 с.
- 14 Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. - К.: Морион, 2002. - 204 с.
- 15 Шараев П.Н. Метод определения свободного и протеинсвязанного оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело.- 1981, - №5, - с. 284-285
- 16 Яблучанский Н.П., Даценко Е.Г., Крайз П.Г. Наследственные факторы риска артериальной гипертензии // Украинский кардиологический журнал, - 2004, - №1, - с. 117-121
- 17 Baker K., Fishman M. S., Warren K.S. Effect of renin gene transfer on blood pressure in the spontaneously hypertensive rat // Amer. J. Physiology. - 2001. - vol. 281. -1711 - 1719
- 18 Beighton P., Solomon L., Soskolne C. Articular mobility in an African population // Ann. Rheum. Dis.-1973.-№32.-p.413.
- 19 Devereux R.B., Roman M. J. Ultrasonic techniques for the evaluation of hypertension // Curr. Opin Nephrol. Hypertension, - 1994. - №3. - p. 644-665
- 20 Glesby M. J., Pyeritz R. E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // J.A.M.A. - 1989, - 262. - p. 523-528
- 21 Mo R., Nordrehaug J. E., Omvik P. Prehypertensive changes in cardiac structure and function in hypertensive families // Blood pressure. -1995. - Vol. 4.- p. 16-22
- 22 Pitzalis M. V., Iacoviello M., Massari F. et all. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide // J. Hypertension. -2001. - Vol. 19.- №1. p.143-148
- 23 Winnicki M., Accurso V., Hoffman M. Essential hypertension // J.Hypertens. - 1999.- Vol. 17.-Suppl.3. - p. S295
- 24 1999 WHO -ISH guidelines for management of hypertension // J. Hypertension. -1999.- Vol.11.-P. 905-916

Гіпертонічна хвороба і сполучнотканинні дисплазії

В.Ф.Кубишкін, Табабі Абдельвахаб бен Бужемаа

В статті обговорюється роль дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у формуванні гіпертонічної хвороби. Найбільш кількість хворих з ДСТ виявлено при кризовому перебігу захворювання. Звернено увагу на складність лікування таких хворих.

Arterial hypertension and connective tissue dysplasia

V.F. Kubyshkin, Tababi Abdelwahab ben Boujemaa

Paper is devoted to the role of connective tissue dysplasia in pathogenesis of arterial hypertension. The highest frequency of connective tissue dysplasia was revealed in the group of patients with crisis type of the course of hypertension. Authors noticed the difficulties in treatment of this cohort of patients.