

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий

Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Омск, Россия

Цель. Оценить вклад недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в изменение жесткости артерий и функции эндотелия, определить ее роль как независимого предиктора структурно-функциональных изменений артерий.

Материал и методы. В исследование были включены 147 мужчин и женщин с НДСТ в возрасте 18–50 лет и 85 практически здоровых добровольцев контрольной группы (ГК), сравнимых по возрасту и полу. Проводился скрининг сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), скорости распространения пульсовой волны в базальных условиях (СПВбаз) и после сублингвального нитроглицерина (СПВнг) и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при помощи фотоплетизмографии.

Результаты. В сравнении с ГК лица с НДСТ характеризовались более низкими значениями индекса массы тела ($p < 0,001$), окружности талии (ОТ) ($p < 0,001$), бедер (ОБ) ($p < 0,001$), отношения ОТ/ОБ ($p < 0,005$), систолического артериального давления ($p < 0,05$), общего холестерина ($p < 0,001$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p < 0,005$), индекса атерогенности ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,005$); дисбалансом вегетативной нервной системы в сто-

рону симпатикотонии; увеличением СПВбаз ($p < 0,001$), СПВнг ($p < 0,05$) и ЭЗВД ($p < 0,001$). По данным пошагового многофакторного анализа в объединенной группе обследованных НДСТ определялась в качестве значимого независимого предиктора СПВбаз ($p < 0,001$), СПВнг ($p < 0,005$) и ЭЗВД ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ для мужчин и женщин, соответственно).

Заключение. У лиц с НДСТ выявляются повышение показателей жесткости артерий и увеличение опосредованных эндотелием вазомоторных реакций в сравнении с ГК. Независимо от выраженности сердечно-сосудистых ФР и нарушений вегетативной регуляции НДСТ является значимым предиктором структурно-функциональных изменений артерий, что может иметь значение для прогноза у этих пациентов и должно учитываться в исследованиях с оценкой сосудистых показателей.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, жесткость артерий, вазомоторная функция эндотелия, независимый предиктор.

Поступила 03/03–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 29–34

Non-specific congenital connective tissue disorders as an independent predictor of structural and functional arterial changes

Semenkin A. A., Drokina O. V., Nechaeva G. I., Zhivilova L. A., Zhenatov A. B.
Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

Aim. To assess the impact of non-specific congenital connective tissue disorders (CCTD) on the changes in arterial stiffness and endothelial function; to study the role of CCTD as an independent predictor of structural and functional arterial changes.

Material and methods. The study included 147 18–50-year-old men and women with CCTD and 85 healthy volunteers, comparable by age and gender (controls). All participants underwent a screening assessment of cardiovascular risk factors (RFs) and the assessment of heart rate variability (HRV), pulse wave velocity (PWV) at baseline (PWVbas) and after sublingual administration of nitroglycerin (PWVntg), and endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), assessed by photoplethysmography.

Results. Compared to the control group, CCTD patients had lower values of body mass index ($p < 0,001$), waist circumference, WC ($p < 0,001$), hip circumference, HC ($p < 0,001$), WC/HC ratio ($p < 0,005$), systolic blood pressure ($p < 0,05$), total cholesterol ($p < 0,001$), low-density lipoprotein cholesterol ($p < 0,005$), atherogenicity index ($p < 0,05$),

and triglycerides ($p < 0,005$). Moreover, CCTD patients were characterised by sympathetic activation, increased PWVbas ($p < 0,001$), PWVntg ($p < 0,05$), and EDVD ($p < 0,001$). According to the results of stepwise multivariate analyses of the whole sample data, CCTD was a significant independent predictor of PWVbas ($p < 0,001$), PWVntg ($p < 0,005$), and EDVD ($p < 0,005$ and $< 0,05$ in men and women, respectively).

Conclusion. Patients with CCTD demonstrated increased arterial stiffness and endothelium-dependent vasodilatation, compared to healthy controls. Independently from cardiovascular RFs and autonomic dysregulation, CCTD is a significant predictor of structural and functional arterial changes and can also have a prognostic value. These findings should be taken into account in the studies which assess vascular parameters.

Key words: congenital connective tissue disorders, arterial stiffness, endothelial vasomotor function, independent predictor.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 29–34

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (913) 975–67–15

e-mail: amans@bk.ru

[Семенкин А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Дрокина О. В. — ассистент кафедры, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав.кафедрой, Живилова Л. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Женатов А. Б. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней].

В настоящее время хорошо изучена связь классических сердечно-сосудистых (СС) факторов риска (ФР) и маркеров субклинических изменений артерий — жесткость артерий и функция эндотелия [1], но по-прежнему остается мало освещенным вопрос о генетическом вкладе в нарушения структуры и функции сосудистой стенки.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является генетически детерминированным состоянием, характеризующимся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани. В отличие от редко встречающихся моногенных нарушений соединительной ткани, таких как синдром Марфана, Эйлерса-Данло, Уильямса и др., неспецифические нарушения соединительной ткани, объединяемые в группу (гр) недифференцированных дисплазий (НДСТ) широко распространены в популяции [2].

Потенциально, структурные изменения компонентов соединительной ткани, имеющие место при ДСТ, могут приводить к нарушению эластических свойств сосудов и функции эндотелия. Показатели субклинических поражений сосудов являются доказанными предикторами развития СС осложнений [3, 4], что делает очевидным актуальность их изучения у лиц с ДСТ. В литературе имеются единичные работы, в которых оценивались маркеры изменений артерий при отдельных моногенных синдромах ДСТ [5], тогда как подобные исследования у лиц с НДСТ фактически отсутствуют.

В связи с этим целью представленного исследования было оценить вклад НДСТ в изменение жесткости артерий и функции эндотелия и определить ее роль как независимого предиктора структурно-функциональных изменений артерий.

Материал и методы

В исследование были включены 147 лиц с НДСТ: 75 мужчин и 72 женщины в возрасте 18–50 лет. Контрольную группу (ГК) составили 85 практически здоровых добровольцев, сравнимых по возрасту и полу. Критериями исключения были: наличие комплекса фенотипических признаков, характерных для моногенных синдромов ДСТ, острых или обострений хронических заболеваний внутренних органов; врожденных или приобретенных пороков сердца; деформаций скелета, возникших в результате травмы; противопоказаний к применению нитроглицерина и сальбутамола. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования включал: оценку внешних и внутренних признаков ДСТ, антропометрию: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер (ОТ и ОБ) и их отношение (ОТ/ОБ), измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение липидного спектра — общий холестерин (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), индекс атерогенности (ИА) — отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП, и глюко-

зы крови, курения, оценку вегетативного статуса, жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия.

НДСТ диагностировали на основании наличия внешних и внутренних признаков дисплазии при отсутствии набора критериев для моногенных синдромов в соответствии с рекомендациями РКО [6].

Биохимические исследования выполнялись на базе ЦНИЛ ОмГМА по стандартизированным методам.

Оценка вегетативного статуса проводилась на основе определения variability сердечного ритма (BCP) программой прибора «ВНС Микро» («Нейрософт», Россия, г. Иваново). В расчеты включались показатели фоновой записи электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 5 мин: стандартное отклонение суммы квадратов разниц между прилежащими RR интервалами за 24 ч (RMSSD), процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 см (pNN50), мощность спектра высокочастотных (быстрых, дыхательных) волн (HF) — показатели активности парасимпатического звена регуляции; мощность спектра низкочастотных (вазомоторных) волн (LF) — показатель активности симпатического звена регуляции; LF/HF — индекс вагосимпатического взаимодействия; индекс напряжения — расчетный показатель, чувствительный к усилению тонуса симпатической нервной системы (CHC) [7].

Сосудистые исследования проводились с использованием фотоплетизмографа PulseTrace (MicroMedical, Англия). По характеристикам периферической пульсовой кривой определяли индекс резистентности, рассчитываемый как процентное отношение амплитуд прямой и отраженной пульсовых волн (ПВ), и индекс жесткости — скорость распространения ПВ (СПВ), рассчитываемый как отношение роста ко времени между пиками прямой и отраженной ПВ. Оценивали базальную СПВ (СПВ_{баз}), определяемую как среднее значение индекса жесткости 3 пульсовых кривых, записанных в покое, и СПВ после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина (СПВ_{нг}), рассчитываемую как среднее значение индекса жесткости 4 пульсовых кривых, зарегистрированных через 2, 3, 4 и 5 мин после рассасывания препарата [8]. Вазомоторную функцию эндотелия — эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли как процентное изменение индекса резистентности после ингаляции 400 мкг эндотелий-зависимого вазодилатора — сальбутамола по отношению к базальному индексу резистентности [9].

Обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS 13.00. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При нормальном распределении показателей сравнение гр проводили при помощи t-теста Стьюдента, в противоположном случае — непараметрического критерия Манна-Уитни. Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r). Для выявления независимых предикторов изменений жесткости артерий и функции эндотелия использовался метод пошагового множественного регрессионного анализа с включением в качестве независимых переменных показателей, для которых определялись значимые корреляции с исследуемыми параметрами. Во всех процедурах анализа статистически значимым считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Средние данные по возрасту, полу, антропометрическим, метаболическим и гемодинамическим

Таблица 1

Характеристика обследованных по полу, возрасту, антропометрическим показателям, сердечно-сосудистым ФР и показателям ВСР (M±SD)

Показатель	НДСТ (n=147)	Контроль (n=85)	p
Мужчины, n (%)	75 (51,0)	45 (52,9)	0,78*
Возраст, годы	27,1±8,9	27,9±10,7	0,79
ИМТ, кг/м ²	20,2±3,4	23,8±3,7	<0,001
ОТ, см	73,8±9,6	81,5±11,0	<0,001
ОБ, см	91,5±7,5	97,5±7,1	<0,001
ОТ/ОБ	0,81±0,06	0,83±0,07	<0,005
САД, мм рт.ст.	110,1±11,7	113,2±11,4	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	70,7±8,6	72,6±10,5	0,14
СрАД, мм рт.ст.	83,8±9,0	86,2±10,0	0,07
ЧСС, уд./мин	70,6±11,0	65,7±8,6	<0,005
ОХС, ммоль/л	4,5±1,0	5,1±1,2	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,9	3,1±1,1	<0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,5±0,4	0,37
ИА	1,9±0,8	2,2±1,0	<0,05
ТГ, ммоль/л	0,8±0,4	1,0±0,5	<0,005
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,6	5,0±0,7	0,62
Курение, n (%)	17 (11,6)	10 (11,8)	0,96
RMSSD, мс	60,9±55,8	76,8±56,6	<0,005
pNN50, %	25,7±22,7	37,6±20,8	<0,001
LF, мс ²	1223±1006	1096±654	<0,05
HF, мс ²	1165±812	1432±926	<0,05
LF/HF	1,05±1,19	0,77±0,70	<0,05
Индекс напряжения	104±115	62±54	<0,05

Примечание, здесь и далее: * — значение p для сравнения распределений по полу у лиц с наличием и без НДСТ; ИМТ — индекс массы тела; RMSSD, pNN50%, HF — показатели активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; LF — показатель активности симпатической нервной системы; LF/HF — отношение низкочастотного и высокочастотного спектров ритмограммы.

Таблица 2

Сосудистые показатели в обследованных группах (M±SD)

Показатель	НДСТ (n=147)	Контроль (n=85)	p
СПВбаз, м/с	6,74±1,09	6,24±0,79	<0,001
СПВнг, м/с	5,27±0,71	5,02±0,67	<0,05
ЭЗВД, %	31,7±15,5	20,8±15,9	<0,001

показателям, результатам исследования ВСР у лиц с наличием и отсутствием НДСТ представлены в таблице 1. Гр были сравнимы по полу и возрасту, уровням диастолического и среднего АД (ДАД и срАД), ХС ЛВП, глюкозы крови, количеству курящих. У лиц с НДСТ были определены достоверно более низкие значения ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, систолического АД (САД), ОХС, ХС ЛНП, ИА и триглицеридов (ТГ). Исследование ВСР свидетельствовало о дисбалансе вегетативной нервной системы (ВНС) в сторону снижения парасимпатических и повышения симпатических влияний у лиц с НДСТ в сравнении с ГК, что проявилось достоверно более низкими значениями RMSSD, pNN50, HF и повышенными LF, индекса напряжения и соотношения LF/HF. Косвенным подтверждением данных ВСР были достоверно более высокие значения ЧСС в гр НДСТ.

Данные по сосудистым показателям в гр приведены в таблице 2. Значения СПВбаз и СПВнг

у пациентов с НДСТ были значимо выше в сравнении с ГК. ЭЗВД в этой гр также была существенно повышена. В целом по всем обследованным (n=232) значения СПВбаз и СПВнг не имели значимых гендерных различий — 6,61±0,91 м/с vs 6,75±1,1 м/с (p=0,09) и 5,12±0,74 м/с vs 5,15±0,65 (p=0,71) для СПВбаз и СПВнг у мужчин и женщин, соответственно. Показатели функции эндотелия были значимо выше у женщин в сравнении с мужчинами как в целом по всем обследованным — 31,9±16,1% vs 23,7±15,8% (p<0,001), соответственно, так и у лиц с НДСТ (p<0,05) и в ГК (p<0,005).

Корреляционный и множественный регрессионный анализ проводились в объединенной выборке обследованных лиц с НДСТ и ГК. Учитывая наличие гендерных различий по функции эндотелия, анализ в отношении данного показателя проводился отдельно в подгруппах мужчин и женщин.

Таблица 3

Независимые предикторы жесткости артерий

Зависимая переменная	Предикторы	Коэффициенты регрессии	p
СПВбаз	(Константа)	4,26	<0,001
	Возраст	0,033	<0,001
	ДАД	0,013	<0,05
	НДСТ	0,43	<0,001
	LF	0,0002	<0,001
	pNN50	-0,010	<0,005
	Индекс напряжения	0,002	<0,01
СПВнг	(Константа)	3,41	<0,001
	Возраст	0,031	<0,001
	ДАД	0,016	<0,001
	ЭЗВД	-0,010	<0,001
	НДСТ	0,273	<0,005
	pNN50	-0,007	<0,001
	LF	0,00004	<0,05

Таблица 4

Независимые предикторы вазомоторной функции эндотелия у мужчин и женщин

Зависимая переменная	Предикторы	Коэффициенты регрессии	p
ЭЗВД Мужчины	(Константа)	99,9	<0,001
	НДСТ	8,03	<0,005
	ОТ/ОБ	-53,8	<0,05
	САД	-0,26	<0,05
	ИА	-3,47	<0,05
ЭЗВД Женщины	(Константа)	40,9	<0,001
	Возраст	-0,504	<0,005
	НДСТ	7,65	<0,05

По данным корреляционного анализа выявлены слабые, но статистически значимые корреляции СПВбаз с уровнем САД ($r=0,23$, $p<0,005$), ОХС ($r=0,22$, $p<0,005$), ХС ЛНП ($r=0,23$, $p<0,005$), ИА ($r=0,21$, $p<0,001$), ТГ ($r=0,22$, $p<0,005$), RMSSD ($r=-0,18$, $p<0,001$) и умеренной силы с возрастом ($r=0,45$, $p<0,001$), уровнями ДАД ($r=0,36$, $p<0,001$) и срАД ($r=0,33$, $p<0,001$), pNN50 ($r=-0,38$, $p<0,001$), LF ($r=0,38$, $p<0,001$) и индексом напряжения ($r=0,32$, $p<0,001$).

Также как и для базальной жесткости артерий, возраст, уровни АД, липидов и показатели ВСР имели статистически значимую корреляционную связь с СПВнг: $r=0,56$ ($p<0,001$); $r=0,32$ ($p<0,001$); $r=0,42$ ($p<0,001$); $r=0,41$ ($p<0,001$); $r=0,19$ ($p<0,01$); $r=0,22$ ($p<0,005$); $r=0,30$ ($p<0,001$); $r=0,21$ ($p<0,005$); $r=-0,26$ ($p<0,001$); $r=-0,38$ ($p<0,001$); $r=0,15$ ($p<0,05$); $r=-0,18$ ($p<0,05$) и $r=0,29$ ($p<0,001$) для СПВнг и возраста, САД, ДАД, срАД, ОХС, ХС ЛНП, ИА, ТГ, RMSSD, pNN50, LF, HF и индекса напряжения, соответственно. Кроме того была выявлена прямая взаимосвязь СПВнг с показателями абдоминального ожирения (АО) — ОТ и ОТ/ОБ: $r=0,18$ ($p<0,01$) и $r=0,22$ ($p<0,005$), соответственно, и обратная — с ЭЗВД: $r=-0,30$ ($p<0,001$). Обращала внимание более сильная связь этого показателя жесткости

с традиционными предикторами, такими как возраст и уровни АД.

Результаты пошагового регрессионного анализа в отношении зависимых переменных СПВбаз и СПВнг приведены в таблице 3.

Независимыми предикторами СПВбаз были определены: возраст, уровень ДАД, НДСТ и показатели вегетативного статуса, такие как LF, pNN50 и индекс напряжения. Связь с параметрами, характеризующими симпатический отдел регуляции ВНС — LF, индекс напряжения, была положительной, тогда как степень парасимпатической активности, определяемая по индексу pNN50, имела обратную связь с СПВбаз. В совокупности данные показатели объясняли 50% варируемости СПВбаз ($R=0,71$, $R^2=0,50$; $p<0,001$). При оценке вклада вегетативной дисфункции в формирование жесткости артерий в базальных условиях, т.е. включение в регрессионную модель только показателей ВСР (LF, pNN50, индекс напряжения), было выявлено, что дисбаланс отделов ВНС играет основную роль для этого параметра. Регрессионная модель, построенная на указанных переменных, объясняла большую часть варируемости общей модели — $R=0,63$, $R^2=0,39$ ($p<0,001$) vs $R=0,71$, $R^2=0,50$ ($p<0,001$), соответственно.

В качестве независимых предикторов СПВнг были определены возраст, уровень ДАД, ЭЗВД, НДСТ, рNN50 и LF. В данной модели направленность связи с параметрами ВСР была такой же, как и для базальных значений жесткости. Показатель активности СНС был наименее значимой переменной в модели. Математическая модель, построенная на независимых предикторах, объясняла ~ 50% вариабельности СПВнг ($R=0,68$, $R^2=0,46$, $p<0,001$). В отличие от СПВбаз традиционные факторы, такие как возраст и уровень АД были наиболее значимыми переменными, определяющими СПВнг. Регрессионная модель, построенная только на этих показателях, объясняла 38% вариабельности СПВнг vs 46% для общей модели ($R=0,62$, $R^2=0,38$, $p<0,001$).

При корреляционном анализе у мужчин были выявлены значимые негативные ассоциации ЭЗВД с возрастом ($r=-0,25$, $p<0,01$), ИМТ ($r=-0,40$, $p<0,001$), ОТ ($r=-0,37$, $p<0,001$), ОБ ($r=-0,27$, $p<0,005$), отношением ОТ/ОБ ($r=-0,50$, $p<0,001$), САД ($r=-0,35$, $p<0,001$), ДАД ($r=-0,26$, $p<0,005$), срАД ($r=-0,32$, $p<0,001$), ОХС ($r=-0,20$, $p<0,05$), ХС ЛНП ($r=-0,21$, $p<0,05$), ИА ($r=-0,44$, $p<0,001$) и СПВнг ($r=-0,29$, $p<0,005$). У женщин значимые корреляции с ЭЗВД определены только для возраста ($r=-0,30$, $p<0,005$), ИМТ ($r=-0,26$, $p<0,005$), ОТ ($r=-0,24$, $p<0,005$) и ОБ ($r=-0,22$, $p<0,005$).

Результаты пошагового регрессионного анализа в отношении зависимой переменной ЭЗВД у мужчин и женщин представлены в таблице 4.

В качестве независимых предикторов ЭЗВД у мужчин были определены НДСТ, ИА, уровень САД и ОТ/ОБ. Связь с НДСТ была прямой и обратной с остальными параметрами. В целом многофакторная модель объясняла 37% вариабельности ЭЗВД ($R=0,61$, $R^2=0,37$, $p<0,001$).

У женщин в качестве независимых предикторов ЭЗВД определены возраст и НДСТ. Так же как и у мужчин связь с НДСТ была положительной. В совокупности данные показатели объясняли лишь небольшую долю дисперсии ЭЗВД ~15%, тем не менее, модель была статистически значимой ($R=0,38$, $R^2=0,14$, $p<0,001$). В соответствии с коэффициентами регрессионных моделей, как у мужчин, так и у женщин наличие НДСТ увеличивало степень дилатации артерий в ответ на сальбутамол на 8%.

Обсуждение

В исследовании дана оценка жесткости артерий и функции эндотелия при НДСТ в сравнении с ГК.

Для изучения сосудистых показателей использован метод фотоплетизмографии. Известно, что эластические свойства артерий *in vivo* зависят от структурных элементов сосудистой стенки, в частности, от соотношения коллагена и эластина, и функционального компонента, определяемого уровнем растягивающего давления и тонусом гладкомышечных

клеток (ГМК) [10]. В связи с этим, были использованы два способа определения жесткости — в базальных условиях и после приема периферического вазодилатора нитроглицерина. Ранее показано, что применение нитроглицерина повышает эффективность фотоплетизмографии по определению структурного компонента жесткости артерий за счет нивелирования функционального [8].

Принимая во внимание известные данные о влиянии сердечно-сосудистых ФР и вегетативной дисфункции на субклинические маркеры повреждения артерий [1, 11], изучение этих показателей также включалось в комплекс обследования пациентов.

Полученные данные доказали, что лица с НДСТ отличаются от здорового контроля по изучавшимся сосудистым показателям. Для них характерны повышение СПВбаз, СПВнг и более выраженная реакция артерий на эндотелиальный вазодилатор.

Помимо сосудистых изменений лица с НДСТ имели и другие отличия: низкие значения отдельных сердечно-сосудистых ФР и дисбаланс отделов ВНС в сторону симпатикотонии.

С одной стороны, низкий уровень классических ФР потенциально должен соответствовать более низким значениям жесткости артерий. Многофакторные модели не противоречили этому положению: как СПВбаз, так и СПВнг имели прямую связь с возрастом и уровнем АД. Выявленное парадоксальное повышение жесткости артерий у лиц с НДСТ может быть отчасти объяснено наличием дисбаланса ВНС, ведущего к повышению тонического компонента жесткости. Данное предположение также подтверждалось результатами многофакторного анализа, в процессе которого установлена прямая связь СПВбаз с активностью симпатического отдела ВНС и обратная — с активностью парасимпатического. С другой стороны, повышенные значения жесткости артерий после нитроглицерина у лиц с НДСТ, которые в многофакторной модели слабо зависели от вегетативных влияний, свидетельствовали о наличии дополнительных факторов, изменяющих эластические свойства артерий. И действительно, при пошаговом регрессионном анализе НДСТ была определена в качестве независимого предиктора жесткости артерий, как в базальных условиях, так и после нитроглицерина (таблица 3). В более ранних работах, приводилось описание морфологии артерий при НДСТ при секционном исследовании, демонстрирующее изменения эластических структур и основного вещества соединительной ткани в средней и наружной оболочках артерий эластического и мышечного типов [12], что, по-видимому, и является тем дополнительным фактором, объясняющим изменения эластичности артерий в настоящем исследовании.

Высокие значения ЭЗВД при НДСТ в настоящем исследовании не могли быть полностью объяснены более низким сердечно-сосудистым риском

в сравнении с ГК. Несмотря на статистически значимую негативную связь ЭЗВД с АО, уровнем САД и ИА у мужчин и возрастом у женщин, НДСТ оставалась независимым предиктором функции эндотелия в многофакторных моделях. Наличие только одного фактора НДСТ увеличивало ЭЗВД на ~ 8% как у мужчин, так и у женщин.

В литературе отсутствуют данные, объясняющие патогенез повышения ЭЗВД при ДСТ. Имеются работы, демонстрирующие связь эндотелиальных механизмов с жесткостью артерий [13] и повышение рецепторно-зависимых эндотелиальных реакций при состояниях, сопровождающихся повышением ригидности сосудистой стенки, как, например, на начальных этапах синдрома инсулинорезистентности [14]. Известно, что высокое напряжение сдвига при ускорении кровотока, является стимулом для выработки оксида азота (NO) эндотелием [15], что может иметь место при повышении сосудистой жесткости. С этой точки зрения повышение ЭЗВД можно рассматривать как механизм, компенсирующий снижение эластичности артерий при НДСТ. Косвенным подтверждением этому было наличие значимой обратной связи между ЭЗВД и СПВнг в многофакторной модели. Другим объяснением могут являться данные о преобладании симпатикотонии у лиц с НДСТ, т.к. катехоламины являются эндотелий-зависимыми стимуляторами выработки NO [9], а гиперкинетический тип кровообращения, как упоминалось выше, приводит к увеличению напряжения сдвига на эндотелии. Однако

в исследовании не было выявлено связи ЭЗВД ни с одним из показателей ВСР.

Заключение

Таким образом, по результатам выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

- лица с НДСТ в возрасте 18–50 лет характеризуются низкими значениями сердечно-сосудистых ФР и дисбалансом отделов ВНС в сторону симпатикотонии;
- при НДСТ выявляется значимое повышение жесткости артерий и увеличение эндотелий-зависимых вазомоторных реакций;
- базальные значения жесткости артерий во многом обусловлены балансом между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС, тогда как жесткость артерий после нитроглицерина определяется преимущественно традиционными факторами — возрастом и уровнем АД;
- независимо от наличия сердечно-сосудистых ФР и дисфункции ВНС НДСТ является значимым предиктором жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия, что необходимо учитывать при оценке субклинических структурно-функциональных изменений артерий.

Полученные данные обосновывают важность дальнейшего изучения механизмов ранних структурно-функциональных изменений артерий при ДСТ для выявления оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией.

Литература

1. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, et al. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation*. 2004; 29 (109): IV31–46.
2. Nechaeva GI, Viktorova IA, Druk IV. Connective tissue dysplasia: prevalence, phenotypic features, association with other diseases. *Doctor* 2006; 1: 19–23. Russian (Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. *Врач* 2006; 1: 19–23.)
3. Mattace-Raso FU, Vander-Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113 (5): 657–63.
4. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial Function: A Critical Determinant in Atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109: 27–33.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45 (6): 1050–5.
6. Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations. Moscow 2012; 49 p. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Москва 2012; 49 с.)
7. Yabluchansky NI, Martinenko AV. Heart rate variability in aid of the practitioner. Kharkov: KNU 2010; 131p. Russian (Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практикующему врачу. Харьков: КНУ 2010; 131 с.)
8. Semenkin AA, Novikov AI, Protskii IA, et al. Detection of structural changes of large arteries by characteristics of peripheral pulse wave: comparison with high resolution ultrasonic investigation. *Therapeutic archives* 2007; 79 (9): 54–9. Russian (Семенкин А.А., Новиков А.И., Протский И.А. и др. Метод определения структурных сосудистых изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения. *Тер архив* 2007; 79 (9): 54–9).
9. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, et al. Clinical Evaluation of a Noninvasive, Widely Applicable Method for Assessing Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 147–52.
10. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932–43.
11. Swierblewska E, Hering D, Kara T, et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertension* 2010; 28 (5): 979–84.
12. Semyonkin AA, Drokina OV, Konev VP, et al. Structural-functional changes of arteries in young patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *The Siberian medical journal* 2011; 26 (3): 66–71. Russian (Семенкин А.А., Дрокина О.В., Конев В.П. и др. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 26 (3): 66–71).
13. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004; 44 (2): 112–6.
14. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Johnstone MT, et al. Arterial stiffness and haemodynamic response to vasoactive medication in subjects with insulin-resistance syndrome. *Clin Sci* 2008; 114 (2): 139–47.
15. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (5): 677–85.