

О.В. Дрокина^{1*}, А.А. Семенкин¹, Г.И. Нечаева¹,
С.Ф. Гюнтер¹, Н.Н. Туморина²

УДК 616.13-007.17

¹ ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней и семейной медицины

² ФГБУ Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, г. Омск

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ) В ИЗМЕНЕНИИ ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АРТЕРИЙ

Резюме

В статье рассмотрено влияние дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на формирование жесткости сосудистой стенки на основании данных литературы. Обосновываются значимость и перспективы изучения роли ДСТ в изменении эластических свойств артерий в популяции.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, жесткость артерий.

Abstract

The article reviews the influence of connective tissue dysplasia in the formation of vascular wall rigidity on the basis of literature. Substantiates the importance of studying the role and prospects of connective tissue dysplasia in changing the elastic properties of the arteries in the population.

Key words: connective tissue dysplasia, arterial stiffness.

Жесткость сосудистой стенки — это интегральный показатель, определяемый структурными элементами сосудистой стенки, давлением крови, регуляторными механизмами. Обратным понятием жесткости является термин податливости (комплаинса), характеризующий способность сосуда к увеличению объема в ответ на повышение артериального давления (АД) [27]. Показатели жесткости артерий (ЖА) позволяют прогнозировать наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий [17] и являются независимыми предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза (коронарных событий, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности) как при отдельных нозологиях (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность), так и у пожилых и в общей популяции [14]. Повышенная ЖА является более значительным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем возраст, гипертрофия левого желудочка, уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности [4]. В связи с этим актуален поиск не только лучших методов диагностики данно-

го показателя, но и факторов, влияющих на повышение ЖА.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОВЫШЕННОЙ ЖА

В патогенезе увеличения ЖА можно выделить структурную и функциональную составляющие. Показатель жесткости, безусловно, зависит от особенности строения сосудистой стенки артерий и обусловленных этим механических свойств (эластичности, растяжимости, жесткости), которые основаны на взаимодействии клеточных и неклеточных элементов. Внеклеточные элементы представлены компонентами экстрацеллюлярного матрикса (эластические, коллагеновые волокна, гликозаминогликаны). Клеточные элементы включают в себя: гладкомышечные, эндотелиальные, иммунные клетки. Основными структурными элементами, обуславливающими эластические свойства артерий, являются коллагеновые, эластические волокна и гладкомышечные клетки. Гладкомышечные клетки соединены друг с другом эласти-

*Контакты. E-mail: amans@bk.ru. Телефон: (3812) 49-20-85

ческими и коллагеновыми волокнами посредством соединительных молекул (десмин, коннексины, фибронектин), которые также влияют на эластические свойства артерий [23, 26].

Помимо структурного компонента, имеется функциональная составляющая ЖА (АД и тонус гладкомышечных клеток) [43]. Уровень давления преимущественно влияет на жесткость крупных артерий, тогда как тонус гладкомышечных клеток — на жесткость стенок периферических артерий. АД определяет растяжение сосудистой стенки. При небольших значениях АД сопротивление растягивающему давлению оказывают преимущественно податливые эластические волокна, при высоком — неэластичные коллагеновые волокна, что ведет к повышению жесткости сосудистой стенки [1]. Изменение тонуса гладкомышечных клеток прямо пропорционально связано с жесткостью сосудистой стенки. Тонус гладкомышечных клеток регулируется системно нейрогуморальными механизмами (активность вегетативной нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, калликреин-кининовой системы) и локально эндотелиальными клетками (простагландины, окись азота, эндотелин и др.).

В естественных условиях повышение ЖА происходит с возрастом в результате старения сосудистой стенки и изменения соотношения эластических волокон и коллагеновых в пользу последних [19]. При патологии этот процесс происходит за счет различных механизмов. Избыточное накопление коллагена в сосудистой стенке при артериальной гипертензии осуществляется в результате воздействия нейрогуморальных факторов (ангиотензин II, альдостерон) [34], при сахарном диабете структура коллагена и эластина изменяется за счет избыточного гликозилирования [36]. Процесс атерогенеза также сопровождается изменением эластических свойств сосудистой стенки. Формирование атеросклеротической бляшки сопровождается утолщением внутренней оболочки артерии с миграцией в эту зону гладкомышечных клеток, их пролиферацией, приобретением синтетического фенотипа, продукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса и фиброзной капсулы атеромы. В последующем происходит отложение солей кальция, что еще больше увеличивает ЖА [6, 33]. Имеются исследования, демонстрирующие связь между повышенной симпатической активностью и жесткостью сосудистой стенки, которая не зависит от возраста, массы тела, окружности талии, соотношения талии и бедер, частоты сердечных сокращений, частоты пульса и АД [35]. Другие данные свидетельствуют о большей значимости низкой активности парасимпатического отдела вегетативной нервной в повышении ЖА [32] или дисбаланса между симпатическими или парасимпатическими влияниями [41]. На сегодняшний

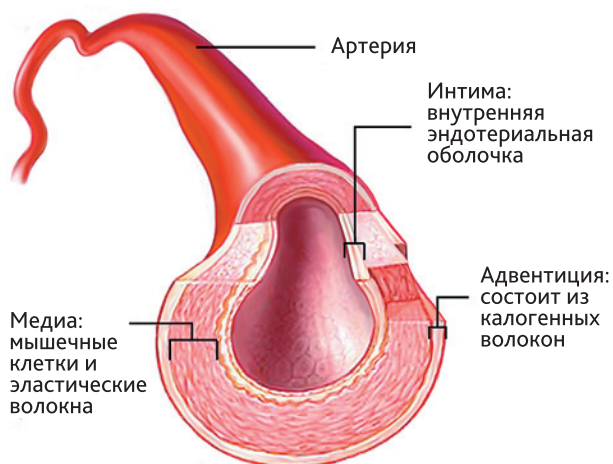
день не вызывает сомнения роль эндотелия в регуляции ЖА. Показано, что удаление эндотелия приводит к повышению жесткости сосудистой стенки [41], а окись азота предполагается в качестве основного медиатора, объясняющего эту связь [37].

Генетические факторы могут непосредственно (нарушение строения и количественного соотношения структурных компонентов сосудистой стенки) или косвенно (через возраст, кровяное давление, уровни холестерина, глюкозы и другие классические факторы риска) влиять на структуру или на функцию (активность нейрогуморальных систем, эндотелиальная функция) артериальной стенки, в конечном счете приводя к увеличению артериальной жесткости [24].

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ – ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ЖА

В последние годы внимание специалистов привлекают наследственные нарушения соединительной ткани, за которыми в нашей стране прочно закрепился термин «дисплазия соединительной ткани» (dis — нарушения, plasia — развитие, образование). ДСТ — это генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [9].

При ДСТ, которую врачи все чаще отмечают в популяции, наблюдается появление огромного количества дефектов в генах, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, эластина, а также различных компонентов межклеточного вещества. На сегодняшний день достоверно известно, что при синдроме Марфана содержание эластина в аорте на 15–25% снижено от нормы, а способность эластина к распаду под действием эластаз значительно повышается [18]. У лиц с синдромами Элерса–Данло V типа и Марфана исследованиями подтверждено повреждение лизилоксидазы, участвующей в образовании поперечных ковалентных связей и агрегировании молекул коллагена и эластина. Таким образом, генетические изменения при данной патологии создают предпосылки о достоверном влиянии измененного матрикса соединительной ткани на формирование повышенной ЖА. Указанные данные подтверждаются результатами ряда исследований в этой области. Так, у больных с ангиографически доказанным атеросклерозом 2–3 генотип фибриллина один имел независимую связь с более высоким пульсовым АД в сонных артериях и более выраженным поражением коронарных артерий [34]. Однако в другом большом когортном



Общая схема строения стенки артерии

исследовании у здоровых взрослых без ишемической болезни сердца не было выявлено влияния полиморфизма гена фибриллина 1 на жесткость аорты [38]. В крупном исследовании была показана роль полиморфизма гена коллагена 1A типа в изменении ЖА у здоровых лиц молодого возраста [45]. Так, при GG генотипе аорта и артерии конечностей были более эластичными, чем при генотипе GT и TT. В исследовании, проведенном среди населения Японии, полиморфизм 160 гена эластина был связан с увеличением скорости пульсовой волны и повышенным уровнем АД [21]. У лиц без сердечно-сосудистой патологии растяжимость сонных, но не лучевых артерий была ниже при наличии Ser422Gly полиморфизма гена эластина в популяции старше 50 лет [20]. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ связан с возрастным повышением ЖА и сердечно-сосудистым прогнозом [40].

Исходя из известных генетических изменений и определения ДСТ, логично предположить нарушение структуры сосудистой стенки у данной категории пациентов. Так, в исследовании, проведенном кафедрой судебной медицины с курсом правоведения Омской государственной медицинской академией, представлены результаты изучения случаев внезапной смерти у лиц молодого возраста (до 39 лет), имеющих внешние и внутренние признаки ДСТ [8]. При секционном и патоморфологическом исследовании было установлено, что поражение сосудов эластического типа — аорты — встречалось чаще. Патология аорты характеризовалась как изменением формообразования, так и нарушением строения стенки. При макроскопическом исследовании наблюдались признаки ее гипоплазии с уменьшением поперечных размеров до 2,0–2,5 см, неравномерное истончение стенки, идиопатическое расширение и формирование мешотчатых аневризм чаще

всего в восходящем и грудном отделах, несколько реже — в брюшной аорте и ее ветвях. Микроскопическое исследование стенки аорты выявило ряд специфических признаков: разрыхление эндотелиального слоя, значительное разрыхление коллагеновых волокон в адвентиции, разрежение и фрагментация эластических волокон, очаговое отсутствие их, уменьшение числа гладкомышечных клеток. Подобные изменения наблюдались также в наружной и внутренней эластической мембранах. Вокруг *vasa vasorum* регистрировалось значительное разрастание коллагеновых волокон. Поражение медики характеризовалось образованием полостей, наличием очаговых некрозов, периартериальным фиброзом, а в стенке аневризмы наблюдалось расщепление средней оболочки, бедной коллагеновыми волокнами. Во внутренней эластической мембране аорты мышечные группы были замещены грубыми прослойками коллагена, в отдельных местах встречались мелкие кисты [3]. Похожую морфологическую картину описывают при синдроме Марфана. По данным исследователей, изменения в стенке аорты характеризуются фрагментацией и нарушением ориентации эластических волокон, уменьшением числа гладкомышечных клеток и депозитами коллагеновых волокон и мукополисахаридов в межклеточном пространстве медиального слоя [28].

Столь разнообразные изменения в строении сосудистой стенки артерий при ДСТ, бесспорно, говорят о ее важной роли в формировании повышенной ЖА. На данный момент в литературе имеются клинические и экспериментальные работы, подтверждающие влияние ДСТ на ЖА.

В экспериментальных моделях синдрома Марфана на генетически модифицированных грызунах с недостаточной экспрессией фибриллина-1 жесткость аортальной стенки в 4 раза выше, чем у грызунов дикого типа [30], и изменения эластичности артерий коррелируют со структурными изменениями соединительнотканного матрикса [29]. Похожие данные были получены в отношении сонных артерий у мышей с недостатком десмина [26]. В других исследованиях электронная микроскопия аорты грызунов с синдром Марфана показала, что упругие тонкие волокна имели необычно гладкую поверхность и испытывали недостаток в дополнительных микрофибриллах, являющихся производным белка фибриллина-1 и эластиновых протофибрилл [16, 30].

Клинические работы с использованием структурно-функциональных сосудистых маркеров у лиц с ДСТ крайне немногочисленны. Исследования в отдельных аспектах противоречивы и касаются в основном моногенных синдромов, таких как Марфана, Элерса–Данло, Уильямса.

Исследования с использованием эходоплерокардиографии и магнитно-резонансной томографии показали, что растяжимость аорты снижена, а скорость пульсовой волны повышена у лиц с синдромом Марфана в сравнении со здоровым контролем, повышение ЖА у данной категории отмечается уже с детского возраста [13]. В другом исследовании было показано, что снижение растяжимости выявляется только в аорте, но не в сонных, плечевых и бедренных артериях [22].

При оценке амплитуды отраженной пульсовой волны и скорости пульсовой волны в аорте при синдроме Марфана было зарегистрировано их повышение, изменения скорости пульсовой волны отсутствовали на бедренно-каротидном сегменте, но регистрировалось повышение индекса аугментации [39]. В исследованиях больных с синдромом Уильямса (дефект гена эластина) отмечалось увеличение толщины комплекса интима-медия и увеличение растяжимости сонных артерий в сравнении со здоровым контролем [25].

Изучение артериального фенотипа при синдроме Элерса–Данло сосудистого типа (мутация гена проколлагена III типа) показало, что в сравнении с контрольной группой у пациентов с данной патологией толщина комплекса интима-медия в сонных и лучевых артериях была ниже, тогда как существенных различий между группами по артериальной растяжимости в этих сосудистых регионах получено не было [12].

В отечественной литературе мы встретили только одно исследование, посвященное вопросам жесткости сосудистой стенки у лиц с ДСТ и, в целом, единственное, в котором обследовались лица с недифференцированной ДСТ [2]. Исследование проводилось на 64 подростках в возрасте 15–18 лет с наличием пролапса митрального клапана (ПМК) на фоне недифференцированной ДСТ или с подтвержденным диагнозом синдрома Марфана и Элерса–Данло. Пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1-я — 48 пациентов с ПМК на фоне недифференцированной ДСТ; 2-я — 16 пациентов с ПМК и синдромом Марфана или Элерса–Данло. Также была выделена контрольная группа. Определение индекса растяжимости и ЖА проводилось по методу оценки систоло-диастолического изменения диаметра артерий под воздействием пульсового давления с визуализацией. По данным исследователей, установлено достоверное повышение индекса растяжимости аорты, а также понижение ее жесткости в обеих группах по сравнению с контрольной группой. Существенной разницы между 1-й и 2-й группой не наблюдалось. Полученные результаты противоречат приведенным зарубежным данным об эластических свойствах аорты при синдроме Марфана. С другой стороны, дизайн исследования представляется не совсем корректным, т.к.

объединение в одну группу пациентов с синдромом Марфана и Элерса–Данло, при которых выявляются разнонаправленные изменения эластичности артерий нелогично.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Нами были обследованы 92 пациента (мужчины 54,3% и женщины 45,7%). Признаки недифференцированной ДСТ выявлялись у всех обследованных в ряду от 1 до 15, в среднем 7 признаков на одного обследованного. Жесткость сосудистой стенки оценивалась с использованием компьютеризированного фотоплетизмографа, регистрирующего периферическую пульсовую волну. В нашем исследовании мы получили, по данным многофакторного анализа, что наличие ДСТ является независимым предиктором повышения жесткости сосудистой стенки. Объем обследованной выборки и дизайн исследования не позволил оценить связь отдельных признаков ДСТ с изменением эластических свойств артерий, но полученные данные продемонстрировали важность и перспективность дальнейшего научного поиска в этом направлении [7].

Известно, что показатели субклинических поражений сосудов являются важными предикторами возникновения сердечно-сосудистой патологии, что делает очевидным значимость изучения структуры и функции артерий у лиц с ДСТ, т.к. это генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани.

Имеющиеся единичные работы, в которых представлено описание изменений крупных артерий при моногенных синдромах (Марфана, Элерса–Данло и т.д.), не дают полного представления о данной патологии. В связи с этим требуются дополнительные исследования по оценке роли ДСТ в формировании ранних сосудистых изменений в популяции, что особенно актуально в свете увеличения распространенности данной патологии [5]. Также с учетом уже накопленных данных, описанных выше, практикующие врачи должны учитывать наличие ДСТ у пациентов при оценке показателей структуры и функции артерий.

А

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Нормальная физиология: Учеб. пособие. 3-е изд. / М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 520 с.
2. Белозеров Ю.М., Магомедова Ш.М., Османов И.М. Диагностика и лечение пролапса митрального клапана у детей и подростков / Трудный пациент. 2011. № 2–3. С. 14–18.

3. Конев В.П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани / Сибирский медицинский журнал. 2011. Т.3. № 2. С. 19–22.
4. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / Болезни сердца и сосудов. 2006. Т. 1. № 4. С. 21–32.
5. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Врач. 2006. № 1. С. 19–23.
6. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия / М.: Медицина. 2005. 512 с.
7. Семенкин А.А., Дрокина О.В., Конев В.П., Друк И.В., Лялюкова Е.А., Логинова Е.Н., Женатов А.Б. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Сибирский медицинский журнал. 2011. № 3. С. 66–71.
8. Царегородцев А.Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти / Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 24. № 1. С. 34–39.
9. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Классификационная концепция наследственной дисплазии соединительной ткани / Омский научный вестник. 2001. № 16. С. 68–70.
10. Amar J. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study / J. Hypertens. 2001. Vol. 19. № 3. P. 381–387.
11. Boutouyrie P. et al. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity: influence of endothelial function / Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. № 17. P. 1346–1355.
12. Boutouyrie P. et al. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome / Circulation. 2004. № 109. P. 1505–1530.
13. Bradley T.J. et al. Echocardiographic Doppler assessment of the biophysical properties of the aorta in pediatric patients with the Marfan syndrome / Am. J. Cardiol. 2005. № 96. P. 1317–1321.
14. Briet M. et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD / Kidney. Int. 2012. Vol. 25. № 10. P. 1038.
15. Brull D.J. et al. Effect of a COL1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance / Hypertension. 2001. № 38. P. 444–448.
16. Bunton T.E. et al. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome / Circ. Res. 2001. Vol. 88. P. 37–43.
17. Covic A. et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients / J. Nephrol. 2005. Vol. 18. № 4. P. 388–396.
18. Ferruzzi J. et al. Mechanical assessment of elastin integrity in fibrillin-1-deficient carotid arteries: implications for Marfan syndrome / Cardiovasc. Res. 2011. Vol. 92. № 2. P. 287–295.
19. Greenwald S.E. Ageing of the conduit arteries / J. Pathol. 2007. Vol. 211. P. 157–172.
20. Hanon O. et al. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans / Hypertension. 2001. № 38. P. 1185–1189.
21. Iwai N. et al. Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese / Hypertension. 2006. № 48. P. 901–907.
22. Jondeau G. et al. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilatation in Marfan syndrome / Circulation. 1999. № 99. P. 2677–2681.
23. Ko Y.S. et al. Regional differentiation of desmin, connexin43, and connexin45 expression patterns in rat aortic smooth muscle / Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001. Vol. 21. P. 355–364.
24. Lacolley P. et al. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness / Cardiovascular Research. 2009. Vol. 81. P. 637–648.
25. Lacolley P. et al. Disruption of the elastin gene in adult Williams syndrome is accompanied by a paradoxical reduction in arterial stiffness / Clin. Sci. 2002. № 103. P. 21–29.
26. Lacolley P. et al. Mechanical properties and structure of carotid arteries in mice lacking desmin / Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 51. P. 178–187.
27. Laurent S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 21. P. 2588–2605.
28. Lebreiro A. et al. Syndrome de Marfan: manifestacoes clinicas, fisiopatologia e novas perspectivas da terapeutica farmacologica / Rev. Port. Cardiol. 2010. Vol. 29. № 6. P. 1021–1036.
29. Mariko B. et al. Fibrillin-1 genetic deficiency leads to pathological ageing of arteries in mice / J. Pathol. 2011. Vol. 224. № 1. P. 33–44.
30. Marque V. et al. Aortic wall mechanics and composition in a transgenic mouse model of Marfan syndrome / Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001. Vol. 21. P. 1184–1189.
31. Medley T.L. et al. Fibrillin-1 genotype is associated with aortic stiffness and disease severity in patients with coronary artery disease / Circulation. 2002. № 105. P. 810–815.
32. Nemes A. et al. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers / J. Physiol. Pharmacol. 2010. Vol. 88. № 12. P. 1166–1171.
33. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease / N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 2. P. 115–126.
34. Safar M.E. et al. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension / Cardiovasc. Res. 2000. Vol. 46. P. 269–276.
35. Swierblewska E. et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans / J. Hypertension. 2010. Vol. 28. № 5. P. 979–984.
36. Verzijl N. et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products / J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 39027–39031.
37. Wilkinson B.I. et al. Cockcroft nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology / Hypertension. 2004. № 44. P. 112–116.
38. Yasmin K. et al. Genetic variation in fibrillin-1 gene is not associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals / J. Hypertens. 2006. № 24. P. 499–502.
39. Yin F.C. et al. Arterial hemodynamic indexes in Marfan's syndrome / Circulation. 1989. № 79. P. 854–862.
40. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome / Cardiovasc. Res. 2006. № 69. P. 636–645.
41. Yeragani V.K. et al. Increased pulse-wave velocity in patients with anxiety: implications for autonomic dysfunction / J. Psychosom. Res. 2006. Vol. 61. № 1. P. 25–31.
42. Zhang M. et al. Type 2 diabetes is associated with increased pulse wave velocity measured at different sites of the arterial system but not augmentation index in a Chinese population / Clin Cardiol. 2011. Vol. 34. № 10. P. 622–627.
43. Ziemann S.J. et al. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness / Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 932–943.