

УДК 616.13-053.7:611.018.2-007.17

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.А. Семенкин, О.В. Дрокина, В.П. Конев, И.В. Друк, Е.А. Лялюкова, Е.Н. Логинова, А.Б. Женатов

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России
E-mail: asemyonkin@mail.ru

STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES OF ARTERIES IN YOUNG PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

A.A. Semyonkin, O.V. Drokina, V.P. Konev, I.V. Druk, E.A. Lyalyukova, E.N. Loginova, A.B. Zhenatov

Omsk State Medical Academy

Целью исследования было оценить морфологические изменения, эластичность артерий и вазомоторную функцию эндотелия у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ). В одномоментном поперечном исследовании обследовано 92 практически здоровых добровольца в возрасте от 18 до 35 лет. Проводился скрининг факторов риска атеросклероза, определение признаков ДСТ, эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и скорости распространения пульсовой волны (СПВ) при помощи контурного анализа периферической пульсовой волны. Посмертные морфологические исследования артерий проводились у 56 лиц с признаками ДСТ и 20 лиц контроля, сопоставимых по возрасту и полу. Среди здоровых добровольцев фено-типические признаки ДСТ выявлялись у всех обследованных в ряду от 1 до 15. Значения СПВ были достоверно выше в 2, 3 и 4-м квартилях распределения обследованных по степени выраженности ДСТ ($p < 0,05$). ЭЗВД практически не изменялась при слабой выраженности ДСТ, повышалась при умеренной и резко снижалась при значительной выраженности ДСТ. По данным многофакторного анализа, ДСТ определялась в качестве значимого независимого предиктора жесткости сосудов ($p < 0,05$) наряду с возрастом и уровнем диастолического артериального давления ($R^2 = 0,34$, $p < 0,00001$) и вазомоторной функции эндотелия ($p < 0,001$) в сочетании с окружностью талии и полом ($R^2 = 0,25$, $p < 0,00001$). Морфологические изменения в артериях различного калибра у больных ДСТ характеризовались неравномерным истончением эластических мембран, нарушением архитектоники и утолщением коллагеновых волокон, соотношением содержания гликозаминогликанов в средней оболочке. Лица с ДСТ характеризуются наличием изменений эластического каркаса артерий, которые даже в отсутствии атеросклероза клинически манифестируют увеличение СПВ и нарушение вазомоторной функции эндотелия.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, жесткость артерий, вазомоторная функция эндотелия, морфологические изменения артерий.

Aim of the study was to evaluate morphological changes, elasticity and endothelial function in young subjects with connective tissue dysplasia (CTD). The cross-sectional study involved 92 apparently healthy individuals from 18 to 35 years of age. Atherosclerosis risk factor and CTD signs screening, evaluation of pulse wave velocity (PWV) and endothelium-dependent vasodilation (EDVD) by means of peripheral pulse wave contour analysis were performed. Postmortem study involved 56 persons with CTD signs and 20 control persons age and sex matched. Phenotypic signs of CTD were found in all healthy individuals (range from 1 to 15). Values of PWV were significantly higher in 2, 3, and 4 quartiles of patients distribution by grade of CTD ($p < 0.05$). There were no changes of EDVD in low grade CTD, significant increase in medium grade and abrupt decrease in high grade CTD. On multivariate analysis CTD was determined as an independent predictor of PWV ($p < 0.05$) in combination with age and diastolic blood pressure ($R^2 = 0.34$, $p < 0.00001$) and endothelial function ($p < 0.001$) in combination with waist circumference and gender ($R^2 = 0.25$, $p < 0.00001$). Morphological changes of different segment of arterial tree in persons with CTD were characterized by irregular thinning and fragmentation of elastic membranes, changes of architectonics and thickening of collagen fibers, changes of proteoglycans ratio in media, appearance of collagen streaks in muscular layers. Persons with CTD are characterized by changes of elastic structures of arteries which clinically manifest as an increase of PWV and changes of endothelial function even in absence of atherosclerosis.

Key words: connective tissue dysplasia, arterial stiffness, endothelial function, morphological changes of arteries.

Введение

Одной из основных причин сердечно-сосудистой (СС) смертности, в т.ч. и внезапной смерти, является атеросклероз и его осложнения [12]. Наиболее ранними сосудистыми изменениями при атеросклерозе являются развитие эндотелиальной дисфункции и снижение эластичности сосудов [10, 13]. В исследованиях продемонстрирована значимость этих показателей как маркеров атеросклероза и независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений [6]. Ряд авторов обосновывает влияние генетических факторов на структурно-функциональные изменения сосудов [8, 9]. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани. Актуальность этой патологии обусловлена увеличением ее распространенности, что может быть связано с накоплением в популяции признаков ДСТ, передающихся по аутосомно-доминантному типу. Для ДСТ характерны наличие ассоциированной патологии со стороны других органов и систем и риск возникновения ряда осложнений, одним из которых является внезапная смерть [2]. Основные танатогенетические механизмы внезапной смерти у лиц с ДСТ – кардиогемодинамические, к которым относится сосудистый синдром, обнаруживаемый в 41,8% случаев [5]. Сосудистый синдром может быть представлен идиопатическими расширениями, аневризмами артерий эластического типа и другими изменениями, являющимися несовершенством эластического каркаса. Об особенностях течения атеросклероза у лиц с ДСТ известно мало.

Структурные изменения компонентов соединительной ткани, в частности, в сосудистой стенке, имеющие место при ДСТ, потенциально могут влиять на жесткость сосудистой стенки и функцию эндотелия. В литературе имеются единичные работы, в которых дается описание механических изменений крупных артерий при наиболее распространенных синдромах ДСТ – Марфана, Эйлера–Данлоса, однако они не дают полного представления о данной патологии [9]. Исследований, посвященных изучению функции эндотелия при ДСТ, нами обнаружено не было.

Учитывая приведенные положения, целью нашего исследования было оценить морфологические измене-

ния, эластичность артерий и вазомоторную функцию эндотелия у лиц молодого возраста с недифференцированной ДСТ.

Материал и методы

В простом одномоментном поперечном исследовании была обследована случайная выборка из студентов и выпускников Омских вузов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 35 лет ($n=92$). Критериями исключения были: наличие комплекса фенотипических признаков характерных для синдромов Марфана, Эйлера–Данлоса, несовершенного остеогенеза, наличие 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 включал: скрининг сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), таких как наличие в анамнезе курения, низкой физической активности, психо-эмоционального стресса, уровень АД, липидный спектр и глюкоза венозной крови натощак; антропометрические показатели (индекс массы тела – ИМТ, окружность талии – ОТ, отношение окружность талии/окружность бедер – ОТ/ОБ); скрининг внешних и внутренних признаков ДСТ; исследование эластичности артерий и вазомоторной функции эндотелия.

Биохимические исследования проводились на базе ЦНИЛ ОмГМА. Внешние и внутренние признаки ДСТ определяли в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными на кафедре внутренних болезней и семейной медицины ОмГМА. Степень выраженности ДСТ оценивалась в баллах согласно критериям и шкалам диагностической значимости признаков дисплазии [3]. Сосудистые исследования проводились с использованием компьютеризированного фотоплетизмографа PulseTrace (MicroMedical, Англия), регистрирующего периферическую пульсовую волну. По характеристикам пульсовой кривой определяли индекс резистентности, рассчитываемый как процентное отношение амплитуд прямой и отраженной пульсовых волн, и индекс жесткости (скорость распространения пульсовой волны), рассчитываемый как отношение роста к времени между пиками прямой и отраженной пульсовых волн. Вазомотор-

ную функцию эндотелия (эндотелий-зависимую вазодилатацию – ЭЗВД) определяли как процентное изменение индекса резистентности после ингаляции 400 мкг эндотелий-зависимого вазодилататора – сальбутамола по отношению к базальному индексу резистентности [7]. В качестве показателя жесткости артерий использовали скорость пульсовой волны после сублингвального приема 500 мкг таблетированного нитроглицерина (СПВнг) [4]. Все исследования проводились в утренние часы натощак.

Морфологические исследования проводились на кафедре судебной медицины ОмГМА под руководством профессора В.П. Конева. Секционные наблюдения проведены у 56 молодых лиц в возрасте 18–30 лет с выраженными фенотипическими признаками ДСТ и 20 лиц, сравнимых по полу и возрасту, без фенотипических признаков ДСТ, погибших мгновенной смертью в дорожно-транспортном происшествии. Вскрытие трупов проводилось путем полного судебно-медицинского исследования. Для патогистологического исследования у трупов брали фрагменты аорты, сосудов мышечно-эластического и мышечного типов. Для оценки состояния соединительно-тканых элементов применялись соответствующие методы окраски. Для гистохимического исследования гликозаминогликанов применялись ШИК-метод, PAS-реакция с соответствующими контролями для выявления сульфатированных и несulfатированных гликозаминогликанов.

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в программе SPSS 13.00. Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал. Сравнение групп проводили при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). Для выявления независимых предикторов изменений сосудистых показателей использовался линейный регрессионный анализ с пошаговым исключением незначимых переменных. Нелинейный характер связи между переменными определялся качественно при визуальной оценке скаттерграмм и количественно при использовании регрессионного метода определения кривой. После определения характера связи между переменными (квадратичная, кубическая) производились соответствующая трансформация независимой переменной и введение поправочных коэффициентов. На всех этапах исследования нулевая гипотеза отвергалась при значениях p меньше 0,05.

Результаты

В исследование было включено 92 пациента, мужчины составили 54,3% ($n=50$) и женщины – 45,7% ($n=42$). Значения оценивавшихся факторов риска не выходили за пределы физиологических норм (табл. 1). Среди обследованных низкая физическая активность отмечалась у 40,2% ($n=37$), наличие психо-эмоционального стресса – у 66,3% ($n=61$), курильщики составили 17,4% ($n=16$).

Признаки ДСТ выявлялись у всех обследованных в ряду от 1 до 15 (в среднем 7 признаков на 1 обследованного). В соответствии с балльной оценкой медиана распределения выраженности ДСТ составила 36,9 баллов

Таблица 1

Общие характеристики обследованных

Показатель	Медиана	Интерквартильный ряд
Возраст, лет	21	19–24
ОТ, см	76	69–82
ОТ/ОБ, см	0,81	0,77–0,86
ИМТ, кг/м ²	20,31	18,47–22,74
САД, мм рт.ст	110	102–120
ДАД, мм рт.ст	72	64–78
ОХ, ммоль/л	4,39	3,92–5,08
ТГ, ммоль/л	0,72	0,58–0,96
ХЛПВП, ммоль/л	1,45	1,22–1,69
ХЛПНП, ммоль/л	2,56	2,09–2,94
ХЛПНП/ХЛПВП	1,77	1,39–2,35
Глюкоза, ммоль/л	4,98	4,48–5,73

Примечание: ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – отношение окружность талии/окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ОХ – общий холестерин; ХЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 2

Распространенность признаков, выраженность ДСТ и сосудистые показатели в обследованной выборке

Показатель	Медиана	Интерквартильный ряд
СПВнг, м/с	4,8	4,6–5,1
ЭЗВД, %	28,5	18,5–42,8

Примечание: СПВнг – скорость пульсовой волны после нитроглицерина; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, здесь и далее.

(20,5–53,2 балла). Значения сосудистых показателей в целом по всей выборке представлены в таблице 2. СПВнг достоверно не отличалась у мужчин (4,9; 4,6–5,1 м/с) и женщин (4,8; 4,5–5,3 м/с), $p=0,57$. В свою очередь ЭЗВД была выше у женщин (31,8; 23,8–44,2%) в сравнении с мужчинами (25,4; 16,2–40,4%), $p<0,05$.

По данным корреляционного анализа, выявлены значимые ассоциации СПВнг только с возрастом ($p<0,001$) и уровнями диастолического ($p<0,005$) и среднего АД ($p<0,02$). Связь между СПВнг и степенью выраженности ДСТ была нелинейной (рис. 1). Значения СПВнг были достоверно ниже в 1-м quartile распределения обследованных по выраженности ДСТ ($p<0,05$), что послужило основанием для введения новой переменной – 1-й quartile против 2, 3 и 4-го и использования его в дальнейшем анализе. Верхнее значение степени выраженности ДСТ в 1-м quartile составило 20,4 баллов.

При использовании множественного регрессионного анализа в качестве независимых предикторов жесткости сосудов были определены возраст ($p<0,001$), уровень ДАД ($p<0,001$) и выраженность ДСТ ($p<0,05$). В совокупности данные показатели объясняли около 35% вариабельности СПВнг ($R^2=0,34$; $p<0,00001$).

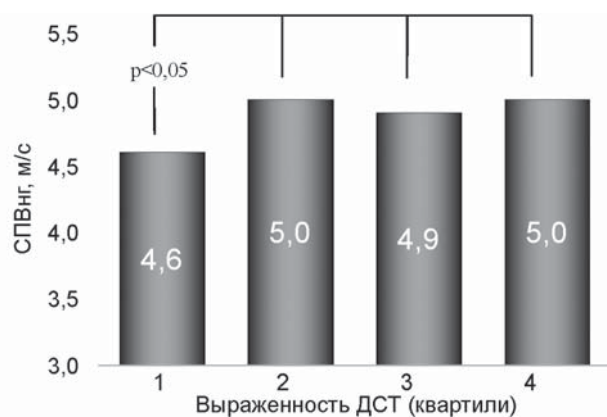


Рис. 1. Значения скорости пульсовой волны по кватилиям распределения степени выраженности ДСТ

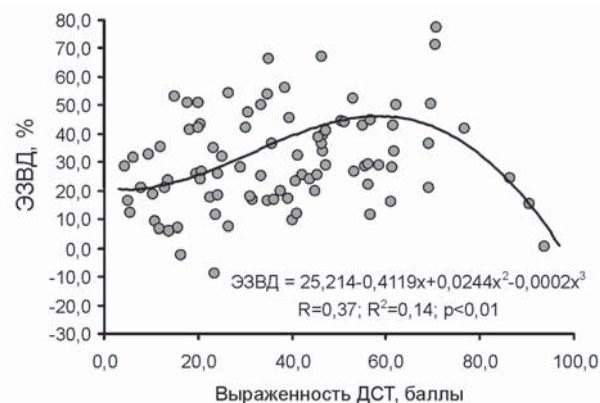


Рис. 2. Характер взаимосвязи между степенью выраженности ДСТ и вазомоторной функцией эндотелия: x – степень выраженности ДСТ

По данным корреляционного анализа, выявлены значимые ассоциации ЭЗВД с полом ($p<0,05$), ОТ ($p<0,05$), ОТ/ОБ ($p<0,005$), ИМТ ($p<0,05$), уровнями АД ($p<0,05$) и выраженностью ДСТ ($p<0,05$). Связь между ЭЗВД и степенью выраженности ДСТ была положительной, нелинейной (рис. 2). Эта связь лучше описывалась кубической формулой: значения ЭЗВД практически не изменялись при выраженности ДСТ до 20 баллов, повышались при умеренной выраженности ДСТ (от 20 до 70 баллов) и резко снижались при значительной выраженности ДСТ (более 70 баллов).

При использовании множественного регрессионного анализа в качестве независимых предикторов ЭЗВД были определены отношение ОТ/ОБ ($p<0,05$), пол ($p<0,05$) и выраженность ДСТ ($p<0,001$). В совокупности данные показатели объясняли 25% ($R^2=0,25$; $p<0,00001$) вариабельности ЭЗВД.

Посмертное исследование эластических структур аорты молодых лиц с выраженными фенотипическими признаками ДСТ, умерших в результате в дорожно-транспортных происшествий, показало неравномерное истонче-

ние мембран, причем внутренняя эластическая мембрана часто была фрагментирована. В мышечных слоях наблюдались прослойки коллагена. Коллагеновые структуры адвентиции выглядели неравномерно, волокна были утолщены, неравномерно окрашивались фуксином. Гистохимическое исследование показало значительное накопление в различных участках несulfатированных гликозаминогликанов.

При гистологическом исследовании артерий эластические мембраны были резко истончены и фрагментированы, состояние их стенок отличалось от контроля, в основном, по соотношению содержания кислых и нейтральных гликозаминогликанов в средней оболочке. В адвентиции крупных артерий наблюдались разрастания рыхлой соединительной ткани.

Обсуждение

В исследованиях было показано, что уже в молодом возрасте традиционные факторы риска неблагоприятно влияют на функцию эндотелия и жесткость сосудистой стенки [13]. Несмотря на то, что выраженность основных сердечно-сосудистых факторов риска в нашем исследовании была невысокой, наше исследование подтверждает эти данные. Так в качестве независимых предикторов жесткости сосудистой стенки были определены возраст и уровень артериального давления. Абдоминальный характер распределения жира и мужской пол были негативно связаны с ЭЗВД.

Изучение жесткости артерий и ЭЗВД при недифференцированной ДСТ нами проведено впервые.

В нашем исследовании было показано, что при недифференцированной ДСТ отмечается повышение жесткости сосудистой стенки с критическим значением степени выраженности ДСТ 20,4 балла. По данным многофакторного анализа, наличие ДСТ было независимым предиктором этих изменений. Данные морфологического исследования артерий у лиц с недифференцированной ДСТ показали наличие изменений эластических структур и основного вещества соединительной ткани в средней и наружной оболочках артерий эластического и мышечного типов, которые могут объяснять повышение жесткости сосудистой стенки в нашем исследовании даже в отсутствии явных атеросклеротических изменений.

ДСТ также определялась в качестве независимого предиктора ЭЗВД. Связь степени выраженности ДСТ и вазомоторной функции эндотелия была более сложной. Имеются работы, демонстрирующие роль нарушенных эндотелиальных механизмов в повышении жесткости сосудистой стенки [14]. В отличие от этих данных, нами было выявлено, что, несмотря на повышение жесткости артерий, при умеренной выраженности ДСТ отмечается парадоксальное увеличение эндотелий-зависимых вазомоторных реакций. Возможным объяснением этого факта могло быть компенсаторное улучшение ЭЗВД в ответ на повышение жесткости сосудистой стенки. Известно, что высокий сдвигающий стресс при ускорении кровотока является стимулом для выработки NO эндотелием [1], что может иметь место при повышении сосудистой жесткос-

ти. Другим объяснением могут являться известные данные о преобладании симпатикотонии среди лиц с ДСТ [15]. Катехоламины являются эндотелий-зависимыми стимуляторами выработки NO [14], что также могло объяснить улучшение ЭЗВД у лиц с ДСТ в нашем исследовании. В свою очередь при выраженной ДСТ выявлялось угнетение вазомоторной функции эндотелия. В доступной литературе отсутствуют данные, объясняющие этот факт. Возможно, при выраженных диспластико-зависимых изменениях сосудистой стенки имеет место первичный дефект либо истощение компенсаторных эндотелиальных механизмов.

Объем обследованной нами выборки и дизайн исследования не позволили оценить связь отдельных признаков ДСТ с изменениями сосудистых показателей и их временную динамику. Тем не менее, исследование продемонстрировало важность дальнейшего научного поиска в этом направлении.

Выводы

1. У лиц молодого возраста с низким сердечно-сосудистым риском независимыми предикторами изменений сосудистой жесткости являются возраст и уровень АД. Пол и абдоминальный тип распределения жира являются независимыми предикторами изменений функции эндотелия.
2. ДСТ является дополнительным независимым фактором, влияющим на эластичность артерий и функцию эндотелия. Для лиц с недифференцированной ДСТ характерно повышение жесткости артерий. Вазомоторная функция эндотелия увеличивается при умеренных и снижается при выраженных проявлениях ДСТ.
3. Выявленные изменения эластических структур и основного вещества соединительной ткани артерий эластического и мышечного типов у лиц с недифференцированной ДСТ могут являться причиной повышения жесткости сосудистой стенки даже при отсутствии атеросклеротических поражений.
4. Наличие ДСТ должно учитываться при оценке влияния факторов риска на субклинические структурно-функциональные изменения артерий при проведении эпидемиологических исследований.

Литература

1. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана // Кардиология. – 1995. – № 2. – С. 55–58.

2. Мазур Н.А. Факторы риска внезапной кардиальной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 19. – С. 34–46.
3. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов // Омск : Бланком, 2007. – 188 с.
4. Семенкин А.А., Новиков А.И., Процкий И.А. и др. Метод определения структурных сосудистых изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 9. – С. 54–59.
5. Яковлев В.М., Нечаева Г. И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани // Омск : Изд-во ОГМА, 1994. – 217 с.
6. Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K. et al. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers // Circulation. – 2004. – Vol. 29, No. 109, Suppl. 1. – P. IV31–IV46.
7. Donald A.E., Charakida M., Cole T.J. et al. Non-invasive assessment of endothelial function. Which technique? // JACC. – 2006. – Vol. 48, No. 9. – P. 1846–1850.
8. Henrion D., Benessiano J., Iglarz M. et al. Genetic determinants of vascular reactivity // Curr. Hypertens. Rep. – 2002. – Vol. 4, No. 1. – P. 41–48.
9. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness // Hypertension. – 2005. – Vol. 45, No. 6. – P. 1050–1055.
10. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 105, Suppl. 1A. – P. 32S–39S.
11. Traub O., Berk B.C. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 18, No. 5. – P. 677–685.
12. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. J. Cardiovasc. Prevent. and Rehabil. – 2003. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. S1–S78.
13. Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S. et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association // Hypertension. – 2009. – Vol. 54, No. 5. – P. 919–950.
14. Wilkinson I.B., Franklin S.S., Cockcroft J.R. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology // Hypertension. – 2004. – Vol. 44, No. 2. – P. 112–116.
15. Wilkinson I.B., Hall I.R., MacCallum H. et al. Clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 147–152.

Поступила 12.05.2011