

УДК 616.13 – 007.64

УЧАСТИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ

Г.Н. Окунева, А.М. Караськов, А.М. Чернявский, А.М. Волков, В.А. Трунова*, В.В. Зверева*

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина

* Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

cpssc@nricp.ru

Ключевые слова: химические элементы, аневризма аорты, дисплазия соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) относится к числу распространенной патологии сердечно-сосудистой системы. В свете современных представлений принято различать дифференцированные формы соединительнотканых дисплазий, которым присущи определенный генный дефект, вид наследования и типичная клиническая симптоматика (синдром Марфана, синдром Эллерса – Данло и др.) [4, 13], и недифференцированную дисплазию соединительной ткани, характеризующуюся полиморфизмом стигм дизэмбриогенеза, представленных с различной частотой в фенотипе [2, 14]. К недифференцированным ДСТ относится широкий спектр поражений: дисплазия фиброзных колец, аневризма и расслоение аорты, аневризма перегородок сердца, аномалия клапанов и т.д. [9, 12, 16].

Наиболее частой комбинацией при ДСТ является аневризма аорты в сочетании с недостаточностью аортального клапана [3]. Реконструктивная хирургия при аневризме и расслоениях восходящего отдела и дуги аорты является одной из сложнейших проблем современной сердечно-сосудистой хирургии [3, 8, 16]. По данным литературы в оперативном вмешательстве по поводу аневризмы восходящего отдела аорты с аортальной недостаточностью нуждаются 8–12% больных с аневризмой аорты. Ситуация с расслоением аорты еще более угрожающая. Летальность при остром расслоении достигает 50% в первые двое суток от начала заболевания, 84% к концу первого месяца. Огромное значение имеет фактор времени от момента расслоения до операции [16].

Одной из причин формирования патологии аорты является возникновение дисбаланса микроэлементов. Исследования в этом направлении немногочисленны, а результаты противоречивы. Большинство исследований касается содержания кальция в стенке аорты [10, 15, 17–19]. Известно, что изменения при ДСТ касаются структуры и метаболизма сосудистой стенки, авторами отмечен дефицит макро- и микроэлементов (Mg, Mn, Ca, Zn, Cu, Se) [2]. Подробно изучено влияние дефицита магния на аномальный метаболизм соединительной ткани [12].

Цель данного исследования: изучение распределения химических элементов в стенке аорты при

развитии аневризмы для выявления химических маркеров дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 пациентов мужского пола (средний возраст $55 \pm 9,3$ лет), проходившие хирургическое лечение по поводу ИБС и патологии аорты.

Для определения содержания химических элементов (ХЭ) исследовались образцы биопсии стенки восходящего отдела аорты. Методом рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) в стенке аорты исследовано содержание 17 ХЭ: S, Cl, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Br, Rb, Sr.

В настоящее время установлено, что в основе аневризмы и расслоения аорты любой этиологии лежит дисплазия соединительной ткани [2, 12]. Основную группу исследования составили пробы биопсии стенки аорты пациентов с аневризмой и расслоением восходящего отдела аорты ($n=17$).

В группу клинического сравнения ($n=33$) вошли образцы стенки аорты пациентов с ИБС, которым было проведено хирургическое вмешательство в объеме коронарного шунтирования. Достоверных отличий по возрасту группы не имели.

Гистологическому исследованию подвергались образцы аорты из тех же участков, что и для анализа содержания ХЭ. Срезы окрашивались по стандартной методике. Обработку проводили с помощью программно-микроскопного комплекса.

Для оценки размеров аневризмы рассчитывался коэффициент (k) – отношение максимального диаметра восходящей аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана.

Липидный спектр крови определялся на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab-20 с помощью наборов реагентов. Измерялось содержание общего холестерина (ОХ, ммоль/л), триглицеридов (Тг, ммоль/л), альфа-холестерина (α Х, ммоль/л). Рассчитывалось содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л) и коэффициента атерогенности (K атерогенности).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процентное содержание ХЭ в сосудистой стенке при аневризме аорты, обусловленной ДСТ, по сравнению с группой сравнения представлено на рис. 1.

Как видно из рисунка при аневризме аорты в стенке сосуда снижено содержание Sr, V, Ca, Ni, Cr, Mn, Fe, Co и повышено содержание K, Se, As, Rb. Близко к контролю содержание Zn, Cu, Cl, S, Br. Этот факт свидетельствует о несомненном изменении процессов метаболизма при развитии патологии аорты, что подтверждается и морфологическими исследованиями стенки сосуда.

Аневризматическая стенка аорты была истончена до 350–500 мкм и интимальный слой составлял 20–30% от всей толщины стенки. Отмечены вакуолизация цитоплазмы гладкомышечных клеток. Межволоконное основное вещество характеризовалось участками разряжения и липоидоза. Часть кистовидных полостей была заполнена слизеподобным веществом. Эти данные соответствуют литературным [1, 6, 13]. В расслаивающейся аорте в среднем и субадвентициальном слоях отмечается редукция эластических мембран, атрофия гладкомышечных клеток, периваскулярные кровоизлияния, некротизация соединительных волокон с формированием полостей. В интимальном слое местами отмечены атеросклеротические бляшки с ядром из кристаллов холестерина и отложением солей кальция. По данным литературы расслоение аорты происходит в среднем слое и характеризуется утолщением интимы, атеросклеротическими бляшками [14]. Кистозный медианекроз сопровождается накоплением межклеточного вещества глюкозаминогликанами [5, 6, 13, 18].

Поскольку по нашим данным имела место большая вариабельность в содержании Са в стенке аорты, было выделено две группы. Первая группа с содержанием Са до 1000 мкг/г, что соответствует нормативным данным. Вторая группа характеризовалась высоким содержанием Са (от 1000 до 18000 мкг/г). При этом группу с высоким содержанием Са в основном составили пациенты с рассло-

ением аорты. В качестве примера приводятся данные содержания ХЭ в стенке аневризмы аорты у пациента с синдромом Марфана – таблица.

Отмечены достоверные отличия в содержании Sr, Fe, Co в выделенных группах. Наибольшая сопоставимость результатов по содержанию ХЭ в аневризме аорты при синдроме Марфана отмечено в группе с содержанием Са до 1000 мкг/г. На основании этих результатов можно заключить о существовании единого механизма формирования аневризмы аорты независимо от этиологии, что подтверждают данные других авторов [1, 14].

У больных с аневризмой аорты отношение максимального диаметра восходящей аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана значительно отличалось от группы сравнения: $k=2,5\pm0,49$ для группы с содержанием Са до 1000 мкг/г и $k=2,6\pm0,32$ для группы с высоким содержанием Са. При этом группа сравнения характеризовалась значениями $k=1,53\pm0,025$.

При сравнении коэффициентов корреляции между содержанием Са и других ХЭ в группах с различным содержанием Са выявлены следующие закономерности – рис. 2 а.

В группе с содержанием Са до 1000 мкг/г выявленная положительная корреляционная связь установлена для Ca/S, Ca/Rb, Ca/Cl, Ca/Co, Ca/K, Ca/Cr и отрицательная для Ca/As. В группе с высоким содержанием Са положительная корреляция отмечена только для Ca/Cr, Ca/Zn, Ca/Sr. С остальными ХЭ корреляционные связи отсутствовали или были очень слабые.

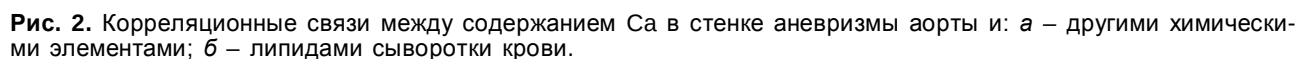
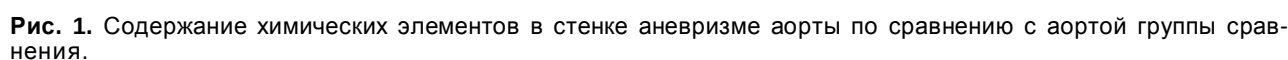
Таким образом, при ДСТ (на фоне содержания Са в стенке аневризмы аорты до 1000 мкг/г) отмечена высокая положительная корреляционная связь между содержанием Са и S, Cl, K, Cr, Co, Rb и отрицательная связь с As. На фоне высокого содержания Са в стенке аорты наоборот выявлена отрицательная связь между содержанием Са и S, Cu, Ni и положительная с Zn, Sr.

При аневризме аорты как с высоким, так и с нормальным содержанием Са в стенке имеется

Концентрация ХЭ в стенке аневризмы аорты в зависимости от содержания Са, мкг/г

Группы	S	Cl	K	Ca	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	As	Se	Br	Rb	Sr
Содержание Са до 1000 мкг/г, (n=7)	3345 ±775	116 ±33,5	172 ±63,6	588 ±115,8	0,15 ±0,09	0,3 ±0,10	0,7 ±0,15	38 ±9,4	0,21 ±0,04	0,73 ±0,09	2,42 ±0,26	27 ±7,5	0,39 ±0,09	0,63 ±0,09	48 ±9,0	0,3 ±0,05	0,73 ±0,11
Содержание Са от 1000 до 18000 мкг/г, (n=7)	4366 ±582	161 ±41,7	284 ±87,3	7073 ±1945,6 *	0,23 ±0,06	0,3 ±0,16	0,9 ±0,20	66 ±12,6 *	0,31 ±0,03 *	0,68 ±0,12	2,12 ±0,37	34 ±6,6	0,39 ±0,13	0,60 ±0,07	39 ±8,8	0,3 ±0,06	5,42 ±2,11 *
с-м Марфана	5800	660	1100	850	0,20	0,4	0,4	18	0,24	0,23	2,49	62	0,37	0,75	52	1,0	0,57

* достоверные отличия с содержанием ХЭ в стенке аневризмы аорты с содержанием Са до 1000 мкг/г



На основании этих данных можно предположить, что чем ниже содержание липидов в сыворотке крови, тем выраженнее атеросклеротические

Химическими маркерами развития ДСТ при аневризме аорты можно считать снижение содержания в сосудистой стенке Sr, Ca, Ni, Cr, Mn, Fe, Co в 2 раза по сравнению с аортой группы срав-

нения. Это можно объяснить морфологическими данными, связанными с наличием в исследуемой сосудистой стенке кистозного медионекроза, с фрагментацией эластических и коллагеновых волокон, дистрофией гладких мышц, что приводит к уменьшению толщины средней оболочки в 2 раза. До настоящего времени причина эластолиза и апоптоза гладкомышечных клеток не ясна. Некоторыми авторами высказывается предположение об активизации в этих процессах металлопротеинов и металлопротеаз [7]. По нашим данным, участвовать в этих процессах может As, содержание которого повышено при аневризме аорты. Мышьяк является токсическим фактором, так как блокирует превращение пирувата в ацетилкоэнзим А, блокирует образование АТФ из АДФ, нарушает третичную структуру белков и, соответственно, их нормальную функцию [7, 11].

Содержание другой группы химических маркеров повышается в сосудистой стенке при аневризме аорты (K, Se, Rb, Cl). Это сопровождается увеличением в 2–3 раза толщины интимы, состоящей из внеклеточного матрикса с накоплением слизеподобных веществ – глюкозаминогликанов. Высказывается предположение, что гипертрофия интимы является компенсаторной реакцией на повреждение структур средней оболочки [6, 13].

Таким образом, выявленный дисбаланс в содержании ХЭ в сосудистой стенке при развитии аневризмы является одной из причин нарушения метаболизма, в результате которого формируется и развивается ДСТ.

ВЫВОДЫ

На основе анализа содержания ХЭ в стенке аорты, выделены две группы аневризмы в зависимости от содержания Са. Первая группа с содержанием Са до 1000 мкг/г, как и при синдроме Марфана, т.е. с истинной дисплазией соединительной ткани. Вторая группа с высоким содержанием кальция в стенке аорты (от 1000 до 18000 мкг/г) на фоне атеросклеротического процесса, которая характеризуется высоким содержанием Sr, Fe, Co. Группу с высоким содержанием кальция в основном составили пациенты с расслоением аорты и морфологически в стенке аорты были обнаружены скопления липидов и кальция. Можно предположить, что первый тип аневризмы аорты может переходить во второй в результате присоединения атеросклеротического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев М.А., Федотовских Г.В. и др. // Бюл. НЦССХ им. Бакулева РАМН. 2005. Т. 6. С. 54–54.
2. Бахтина Г.Г., Курыгина С.В. и др. // Патология кровообращ. и кардиохирург. 2007. № 3. С. 70–76.

3. Белов Ю.В., Чарчян Э.Р. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2004. № 1. С. 59–64.
4. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кетинг Е.В. // Кардиология. 2006. № 1. С. 92–98.
5. Голосовская М.А., Ермолаев В.И. // Архив патологии. 1988. № 11. С. 38–44.
6. Иванова А.Г., Шереметьева Г.Ф., Белов Ю.В. и др. // Анналы РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского. 2006. Вып. 15. С. 140–144.
7. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М., 2000. 537 с.
8. Малашенков А.И., Русанов Н.И., Паджаев М.А. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2003. № 4. С. 48–56.
9. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.О. // Тер. архив. 1996. Т. 68. № 2. С. 40–43.
10. Ноздрюхина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджеура И.П. Микроэлементы и атеросклероз. М., 1985. 221 с.
11. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. М., 2004. 363 с.
12. Трошин И.Ю., Громова О.А. // Кардиология. 2008. № 10. С. 57–64.
13. Шереметьева Г.Ф., Иванова А.Г., Белов Ю.В. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2004. № 4. С. 20–30.
14. Шмыкова Л.В., Заикина О.И. и др. // Бюл. НЦССХ им. Бакулева РАМН. 2005. Т. 6. С. 62.
15. Caseanu K.M., Petresu U.Y. // J. Trace Elem. Electrolytes Health. 1994. V. 8 (2). P. 111–114.
16. Crawford E.S., Svenson L.D., Coselli J.S. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989. V. 98. P. 659–673.
17. Iskra M., Patelski J., Majewski W. // J. Trace Elem. Med. Biol. 1997. V. 11 (4). P. 248–252.
18. Marra S.P., Daghljan C.P., Fillinger M.F. et al. // Acta biomaterialia. 2006. V. 2 (5). P. 515–520.
19. Murungi J.I., Thiam S. et al. // J. environmental science health. 2004. V. 39 (6). P. 1487–1496.

PARTICIPATING OF CHEMICAL ELEMENTS IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AT THE AORTIC ANEURYSM

G.N. Okuneva, A.M. Karaskov, A.M. Cherniavsky,
A.M. Volkov, V.A. Trunova, V.V. Zvereva

The elemental content (S, Cl, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Br, Rb, Sr) was investigated by X-ray fluorescence elemental analysis in the aortic wall of 50 patients with IHD. At 17 patients from them aneurysm of the ascending aorta was diagnosed, 33 patients with the normal sizes of aorta have made the group of clinical comparison. All samples of the aortic wall were exposed to histological research. As a result of the spent analysis 2 types aortic aneurysms are revealed. The first type is aneurysm with connective tissue disorders as a result of decrease of maintenance Sr, Mn, Fe, Cr, Ni, Ca and raised maintenance of K, Rb, Se, As. It's characteristic for aortic aneurysm of the Marfan's syndrome and for 40% patients with IHD. The second type aortic aneurysms is atherosclerotic, with increase of maintenance Ca in the vessel wall from 1000 to 18000 ppm and increase maintenance of Fe, Co, Sr in comparison with the first type. That is characteristic for 60% of patients with IHD.

Keywords: chemical elements, aortic aneurysm, connective tissue dysplasia.