

УДК 612.133:616-018.2-007.17

А. В. Туев, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской, Л. В. Усольцева

## ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ МЕЛКИХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИОЛ У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия МЗ РФ

Обследовано 60 человек с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и 84 человека без признаков ДСТ. Испытуемым проводили окклюзионную плетизмографию в исходном состоянии и на фоне реактивной гиперемии, вызванной 2- и 10-минутной артериальной окклюзией, эхокардиографию; исследовали липидный спектр и вязкость крови. У лиц с ДСТ повышена эндотелий-зависимая вазодилатация сосудов голени после 2-минутной артериальной окклюзии и сосудов предплечья – после 10-минутной артериальной окклюзии. У 6,7% лиц с ДСТ выявляется гиперфункция эндотелиального релаксирующего механизма сосудов предплечья, у 18,2% – сосудов голени. На эндотелий-зависимую вазодилатацию у лиц с ДСТ отрицательно влияют курение, снижение Х-ЛПВП, отягощенная наследственность по сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, эндотелий-зависимая вазодилатация, факторы риска

При дисплазии соединительной ткани (ДСТ) большое внимание уделено изучению морфофункциональных особенностей сердца, в частности клапанного аппарата [2, 4, 8, 9, 10]. Однако состояние сосудистой системы исследовано мало, в том числе механизмы его регуляции [6]. Эндотелиальный релаксирующий механизм является одним из главных механизмов саморегуляции артериальных сосудов, который приспособливает их просвет к изменению линейной скорости кровотока и концентрации вазоактивных веществ. У лиц с ДСТ многие авторы отмечают пониженное артериальное давление (АД), а также его значительную суточную вариабельность [7]. А.И. Мартынов и соавт. [5] считают, что особенности суточного профиля АД у пациентов с синдромом ДСТ связаны с тяжестью имеющейся у них вегетативной дистонии. Целью настоящего исследования явилось изучение активности эндотелиального релаксирующего механизма (ЭРМ) мелких артерий и артериол, которые вносят основной вклад в величину диастолического АД.

**Методика.** Для характеристики ЭРМ артерий нами обследовано 144 практически здоровых человека в возрасте от 19 до 50 лет с оптимальным АД (менее 120/80 мм рт.ст.). К практически здоровым относили лиц, которые имели сохраненную трудоспособность при отсутствии острых и обострении хронических заболеваний. Критериями исключения явилось наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринной и нервной систем, других хронических заболеваний в стадии обострения или острых заболеваний; а также прием лекарственных препаратов. Все лица дали информированное согласие на обследование.

Всем обследуемым проведен общий врачебный осмотр, включая сбор анамнеза, физикальное исследование, антропометрию.

Региональное кровообращение исследовали методом окклюзионной плетизмографии на приборе FLUVOSCHRIFF FORTE (Германия) в средней трети предплечья и голени в покое и в условиях реактивной гиперемии после 2- и 10-минутной артериальной окклюзии. По изменению изучаемых параметров на фоне реактивной гиперемии после 2-минутной артериальной окклюзии судили об активности эндотелиального релаксирующего механизма сосудов, связанного с эффектами эндогенного оксида азота. Результаты пробы с 10-минутной артериальной окклюзией расценивали как итог сочетанных влияний эндотелиального релаксирующего механизма и факторов гипоксии. Рассчитывали прирост радиуса мелких артерий и артериол в регионах. Эхокардиографию проводили на аппарате HITACHI 525 (Япония). Биохимические показатели крови исследовали на фотометре с узкополосными светофильтрами SCREEN MASTER PLUS GPO-PAP. Определяли общий холестерин сыворотки (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП), мочевую кислоту, глюкозу, уровень калия и натрия сыворотки. Вязкость цельной крови, плазмы и сыворотки исследовали при помощи анализатора вязкости крови АКР-2 (Москва).

По результатам физикального обследования, данных антропометрии и эхокардиографии выявляли маркеры ДСТ (56 показателей). Маркеры ДСТ были сгруппированы в 4 симптомокомплекса: связочно-суставной, кожный, костно-мышечный и кардиальный. Испытуемые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков ДСТ. Группу с синдромом ДСТ (1-я

группа) составили 60 человек (средний возраст  $29,9 \pm 1,1$  года). Лица 1-й группы имели 3–4 симптомокомплекса ДСТ в разной комбинации у каждого обследованного. Группой сравнения (2-я группа) служили 84 человека без ДСТ (средний возраст  $31,6 \pm 1,3$  года). Группы не отличались по полу и возрасту.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 99», версия 5.5A и статистического пакета программы «Excel 7.0». Для подтверждения нормальности распределения значений переменных использован критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Поскольку характер распределения изучаемых переменных был нормальным, для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента. Изучаемые количественные признаки представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка средней.

**Результаты.** Прирост радиуса мелких артерий и артериол предплечья и голени в ответ на изменение напряжения сдвига при реактивной гиперемии после 2- и 10-минутной артериальной окклюзии представлен в таблице.

Корреляционный анализ не выявил зависимости прироста радиуса артерий от возраста. Половые различия в приросте радиуса артерий также отсутствуют: прирост радиуса артерий предплечья у женщин составил  $1,05 \pm 0,05\%$ /мм Hg, у мужчин –  $0,92 \pm 0,09\%$ /мм Hg. Прирост радиуса артерий голени равнялся соответственно  $1,27 \pm 0,06$  и  $1,14 \pm 0,08\%$ /мм Hg; различия недостоверны.

Анализ прироста радиуса артерий в группах показал, что после 2-минутной окклюзии плечевой артерии радиус мелких артерий и артериол предплечья увеличивается. Различия в приросте радиуса сосудов предплечья между группами ДСТ и сравнения не достоверны. В регионе голени прирост радиуса в 1-й группе больше, чем во 2-й ( $p < 0,0001$ ). Это говорит о высокой активности эндотелиального релаксирующего механизма мелких артерий и артериол голени у лиц с ДСТ.

Таблица

**Изменение прироста радиуса артерий в ответ на изменение напряжения сдвига с учетом величины кровяного давления в артериях и капиллярах, %/мм Hg**

Группа	Прирост радиуса сосудов предплечья		Прирост радиуса сосудов голени	
	2-мин РГ	10-мин РГ	2-мин РГ	10-мин РГ
1-я	$1,06 \pm 0,05$	$1,22 \pm 0,05^*$	$1,53 \pm 0,06^{ooo}$	$1,69 \pm 0,09^{ooo}$
2-я	$0,99 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,04$ $p^1 < 0,01$	$1,17 \pm 0,04^{oo}$ $p^1 < 0,0001$	$1,26 \pm 0,05^{oo}$ $p^1 < 0,0001$

Примечание.  $p^1$  – достоверность различий с группой ДСТ; \* – достоверность различий между 2- и 10-мин. РГ при  $p < 0,05$ ;  $^{oo}$  – достоверность различий между предплечьем и голенью при  $p < 0,01$ ,  $^{ooo}$  – при  $p < 0,001$ .

10-минутная артериальная окклюзия выявляет эффекты прироста радиуса артерий и артериол на совместное действие напряжения сдвига и гипоксии. Как показало наше исследование, гипоксия усиливает релаксирующий эффект, связанный с секрецией оксида азота. Причем этот эффект является только в сосудах предплечья и только в группе ДСТ, что может свидетельствовать об особенностях эндотелиальной регуляции тонуса артерий в этом сосудистом регионе, в частности о влиянии на тонус сосудов факторов, выделяющихся на гипоксический стимул. Прирост радиуса артерий предплечья на сочетанное действие эндотелиального релаксирующего фактора (ЭРФ) и гипоксии в группе с ДСТ больше, чем в группе сравнения. В голени прирост радиуса артерий также больше в группе 1 по сравнению с группой 2 как в условиях после 2-минутной окклюзии, так и 10-минутной. Это говорит об усилении эндотелиального релаксирующего механизма артерий и артериол голени у лиц с ДСТ по сравнению с группой сравнения. Известно, что в ответ на гипоксию эндотелий секретирует сосудосуживающие агенты – эндотелин-1 и тромбоксан [3]. Возможно, что у лиц с ДСТ секреция этих факторов снижена, либо гипоксия оказывает прямое расслабляющее влияние на гладкие мышцы сосудов.

По данным контрольной группы рассчитаны нормативы прироста радиуса периферических артерий в ответ на эндотелий-релаксирующий фактор. В соответствии с характером распределения значений этих показателей за норму приняты значения, укладывающиеся в границы 95% случаев. Нормальные значения прироста радиуса артерий предплечья составляют  $0,50 - 1,67\%$ /мм Hg, нормальные значения прироста радиуса артерий голени равны  $0,58 - 1,97\%$ /мм Hg. Эти данные указывают на нормальный диапазон активности эндотелиального релаксирующего фактора мелких артерий и артериол предплечья и голени. Отклонение значений прироста радиуса за границы этого диапазона можно расценивать как проявление дисфункции эндотелиального механизма релаксации.

Проведено сравнение с указанной нормой индивидуальных значений прироста радиуса артерий у лиц с ДСТ. У 3,3% выявлено снижение активности ЭРФ в сосудах предплечья; в сосудах голени – 0%. Повышение уровня активности ЭРФ в сосудах предплечья наблюдается у 6,7% лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани, в сосудах голени – у 18,2%.

Таким образом, в 1-й группе выявлено не только усиление эффектов ЭРФ в регионе голени и увеличение его действия в сосудах предплечья при сочетании с гипоксией, но и обнаружена гиперфункция эндотелиального релаксирующего механизма у части лиц с ДСТ. Возможно, это связано с увеличением активности кальцийактивируемых калиевых каналов гладкомышечных клеток сосудов [1]. В единичных случаях выявлено снижение функции

ЭРМ ниже нормы, что можно расценивать как его дисфункцию.

Для выяснения причин нарушения эндотелиальной функции проведено изучение роли факторов риска и наследственности на активность ЭРФ. На прирост радиуса артерий и артериол голени отрицательное влияние оказывает рост систолического АД ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) и курение ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ). В обеих группах величина ОХС, ТГ, Х-ЛПНП и Х-ЛПОНП не влияет на прирост радиуса артерий предплечья и голени. Х-ЛПВП положительно коррелирует с приростом радиуса артерий предплечья и голени (коэффициент корреляции изменяется от 0,30 до 0,44;  $p<0,05$ ). Это говорит о протекторном действии Х-ЛПВП на эндотелиальный механизм. Однако при снижении уровня Х-ЛПВП ниже оптимального значения четко проявляется отрицательное влияние снижения Х-ЛПВП на прирост радиуса артерий обоих регионов. Следовательно, снижение Х-ЛПВП можно рассматривать как первичный фактор риска для эндотелиальной релаксирующей функции артерий конечностей.

Исследовано опосредованное влияние нарушенного липидного обмена на эндотелиальную функцию. При нарушении липидного обмена, в частности при повышении ОХС, появляются отрицательные ассоциации между приростом радиуса артерий и артериол и индексом массы тела ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), диастолическим АД ( $r=-0,31$  и  $r=-0,63$  соответственно с сосудами предплечья и голени;  $p<0,05$ ). Снижение Х-ЛПВП и повышение ТГ не усугубляют ситуацию, т. е. не усиливают отрицательных влияний других факторов риска на активность ЭРФ. При высоком Х-ЛПНП появляются отрицательные ассоциации между приростом радиуса артерий в голени и диастолическим АД ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ), индексом массы тела ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ). Таким образом, разнообразные нарушения липидного обмена провоцируют отрицательное влияние на прирост радиуса артерий и артериол других факторов риска (избыточной массы тела, повышения диастолического АД).

У лиц 1-й и 2-й групп не выявлено отрицательных влияний повышения вязкости цельной крови, плазмы и сыворотки на эндотелиальную релаксирующую функцию артерий конечностей.

В группе с ДСТ эндотелиальная функция сосудов ног отрицательно ассоциируется с неблагоприятной наследственностью по сахарному диабету ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ) и сердечно-сосудистым заболеваниям ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ). Однако у этих лиц методом корреляционного анализа не выявлено факторов, с которыми может быть связано повышение эндотелиальной релаксирующей функции сосудов голени, а также повышение эндотелиального релаксирующего механизма артерий предплечья при сочетанном воздействии с факторами гипоксии. Это может указывать на первичные ге-

нетические особенности лиц с ДСТ, которые проявляются гиперфункцией ЭРМ.

Таким образом, у лиц с дисплазией соединительной ткани повышена активность эндотелий-релаксирующего механизма мелких артерий и артериол голени, связанная с секрецией оксида азота, и артерий и артериол предплечья на сочетание воздействия оксида азота и гипоксии, обусловленная, по-видимому, наследственными особенностями ЭРМ при ДСТ. На эндотелиальный релаксирующий механизм у лиц с ДСТ отрицательно влияют курение, снижение Х-ЛПВП, неблагоприятная наследственность по сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Повышение ОХС и Х-ЛПНП потенцируют отрицательное влияние на эндотелий-релаксирующий механизм повышенной массы тела и диастолического артериального давления.

#### ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATATION OF PERIPHERAL ARTERIES AND ARTERIOLES IN INDIVIDUALS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

A.V. Tuev, Ya.B. Khovaeva, B.V. Golovskoy, L.V. Usoltseva

60 individuals with connective tissue dysplasia (CTD) and 84 individuals without CTD were examined. Occlusal plethysmography was performed in intact conditions and during the period of reactive hyperemia. Also echocardiography, lipid spectrum and blood viscosity analysis were performed. CTD-subjects had increased leg's arteries vasodilatation after 2-minutes of arterial occlusion ( $p<0$ ). They also had increased forearm's arteries vasodilatation after 10-minutes of arterial occlusion ( $p<0$ ). The endothelium-relaxation mechanism hyperfunction at forearm's arteries was found out at 6,7% of CTD-subjects, at leg's arteries – at 18,2% CTD-subjects. There is the evidence of negative influence of smoking, low LPHD-level, family history of diabetes mellitus and cardiovascular diseases on endothelium-dependent vasodilatation at CTD-subjects.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грибкова И.Б., Шуберт Р., Серебряков В.Н. NO активирует выходящий  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемый  $\text{K}^{+}$ -ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через cGMP-зависимый механизм // Кардиология. 2002. № 8. С. 34–37.
2. Земцовский Э.В. Соединительно-тканые дисплазии сердца. СПб., 2000. 96 с.
3. Кузелова М., Эделиштайнова С., Ядронёва О. и др. Современные сведения о функции сосудистого эндотелия // Словакофарма. 1994. Т. 4. № 2–3. С. 55–59.
4. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Эхокардиографические и фенотипические исследования у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Рос.мед.вести. 1997. № 2. 48–54.
5. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Результаты суточного мониторингирования артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами // Терапевтический архив. 2000. № 4. С. 34–40.

6. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Пролапс митрального клапана // Кардиология, 2002. № 8. С. 68–74.
7. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Евсеева М.Е., Модников К.В. Результаты суточного мониторирования АД у молодых пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани // Российский кардиологический журнал. 2000. № 6 (26). С.10–12.
8. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Гасаненко Л.Н. Пролапс митрального клапана. Томск, 1985.
9. Burke A.P., Farb A., Fang A. et al. Fibromuscular dysplasia of small coronary arteries and fibrosis in the basal ventricular septum in mitral valve prolapse // Am. Heart J. 1997. Vol. 134. № 2. С. 282–290.
10. Glesby M.J., Pteritz R.E. Fssociation of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue / A phenotypic cjntinuum // JAMA. 1989. Vol. 262. № 4. P. 523–528.