

Паторская О.А., Трисветова Е.Л.

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Введение

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) многие десятилетия привлекает внимание врачей и исследователей. Начиная с 90-х годов XX века, опубликованы работы, объясняющие патоморфоз различных заболеваний, течение которых усугубляет наличие ДСТ. Роль ДСТ в развитии аномалий сердца и нарушений регуляции его деятельности у лиц молодого возраста остается недостаточно изученной. Сообщаются сведения о распространенности ДСТ у лиц старших возрастных групп и их связи с нарушениями сердечного ритма и склеродегенеративными поражениями аорты, в то время как вопросы распространенности ДСТ у практически здоровых лиц молодого возраста остаются недостаточно изученными. Некоторые исследования демонстрируют особенности течения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с признаками ДСТ, и нарушения ритма и проводимости сердца у таких пациентов выявляются существенно чаще [1,2].

Вопрос об особенностях variability сердечного ритма (ВСР) и частоте аритмий ранее рассматривался лишь для ДСТ в целом, в то время как есть все основания полагать, что не все синдромы и фенотипы оказывают влияние на эти показатели. ПМК у большинства пациентов протекает благоприятно, однако в 2–4% приводит к серьезным осложнениям. Основными осложнениями течения первичного ПМК являются: острая или хроническая митральная недостаточность, инфекционный эндокардит, тромбоэмболии, жизнеугрожающие аритмии, внезапная смерть [3,4]. Результаты исследований причин аритмии сердца у лиц молодого возраста свидетельствуют нередко об отсутствии из-

вестных заболеваний сердца и внутренних органов, обуславливающих электрическую нестабильность миокарда. Вместе с тем, при изучении малых аномалий сердца – незначительных врожденных или наследственных отклонений развития строения сердца, выявлены расстройства, включающие предпосылки к развитию электрической нестабильности миокарда.

Определенную роль в развитии нарушения ритма и проводимости при ДСТ могут играть соматоформная вегетативная дисфункция, дисбаланс электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия). Предполагают, что гипомагниемия может способствовать развитию гипокалиемии, при этом увеличивается мембранный потенциал покоя, нарушаются процессы деполяризации и реполяризации, снижается возбудимость клетки, замедляется проводимость электрического импульса, что способствует развитию аритмий. С другой стороны, внутриклеточный дефицит магния повышает активность синусового узла, снижает абсолютную и удлиняет относительную рефрактерность.

Одним из факторов может быть изменение состояния сосудистой стенки, проявляющееся повышенной проницаемостью и хрупкостью сосудов, неполноценностью эндотелиальной выстилки и, как следствие, нарушением функциональной активности эндотелия [1,5,6]. Результаты исследований показали, что активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов (атеросклероз, артериальная гипертензия, патология желудка и двенадцатиперстной кишки, дисфункция вегетативной нервной системы). Получены данные о том, что распространенность аритмий и изменения параметров сердечного ритма у лиц с марфаноидной внешностью встречаются чаще по сравнению с популяционными. При других неклассифицируемых синдромах и фенотипах ДСТ исследования нарушений сердечного ритма и проводимости не проводились [1,2].

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное исследование 71 мужчин в возрасте 18–27 лет (средний возраст 20,5 года, 95% ДИ 20,5–21,3 лет) на базе терапевтических отделений УЗ 9 ГКБ. Диагностику ДСТ выполняли по результатам оценки фенотипа, а также антропометрических и инструментальных методов, выявляющих нарушение строения внутренних органов [2]. «Марфаноидную внешность» диагностировали при наличии признаков вовлечения костной системы, при отсутствии клинически значимых признаков вовлечения зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (наличие четырех и более костно-скелетных признаков ДСТ). Синдром ПМК определяли по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) как выбухание одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия на 3 мм и более над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси с миксоматозной дегенерацией створок или без нее с митральной регургитацией или без нее [4], а также при наличии признаков вовлечения кожи, костно-скелетной и суставной системы и отсутствии признаков расширения аорты. Заключение о неклассифицируемом фенотипе выносили при выявлении не менее шести малых внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, наличииотягощенного по ДСТ семейного анамнеза. Биохимические методы исследования включали параметры, отражающие функциональное состояние внутренних органов, электролитный баланс крови, воспалительные маркеры.

С целью определения функционального состояния эндотелия у лиц с ДСТ провели исследование вазоактивной функции эндотелия посредством пробы с реактивной гиперемией (РГ) по модифицированной методике, предложенной D.S. Celermajer [5,7]. Исследование проводилось утром натощак при отсутствии в области локтевого сгиба массивных гематом, других кожных изменений в положении пациента лежа на спине после 10–15 минутного отдыха. Датчик располагали в продольном направлении на фиксированном участке верхней ко-

нечности (на 2–15 см выше локтевой ямки). Параметры кровотока измерялись при визуализации просвета плечевой артерии (ПА) доплеровским методом линейным датчиком 7–8 МГц на ультразвуковом аппарате Vivid 7 (General Electric). Оклюзия плечевой артерии достигалась путем наложения манжеты на уровне верхней трети плеча и создания в ней давления выше исходного систолического на 50 мм рт.ст. Давление сохранялось в течение 5 минут, затем быстро стравливалось. Измерения диаметра плечевой артерии проводились в покое, через 30, 60, 90 секунд после проведения пробы с реактивной гиперемией. После возвращения диаметра артерии к исходному (приблизительно через 7–10 минут) повторно определялся диаметр сосуда. Через 2 минуты после приема таблетки нитроглицерина (0,5 мг) под язык, повторно измеряли диаметр артерии. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии в пределах 9–13% от исходного диаметра и после приема нитроглицерина на 19–30%, другие показатели рассматривали как патологические: <9% считали инерционной реакцией (недостаточная вазодилатация), >13% – гиперреактивной реакцией эндотелия (избыточная вазодилатация).

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ для обработки биомедицинских данных «Statistica 10.0». Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка (95% Доверительный Интервал – ДИ) для данных с нормальным распределением; медиана, верхний квартиль (25 процентиль) и нижний квартиль (75 процентиль) в формате (Q25:75) – для данных с распределением отличным от нормального. Достоверность различий между группами оценивали с учетом связей и поправок на непрерывность при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок и F-критерия Фишера с вычислением двустороннего значения p для нормального распределения признака, при помощи критерия Манна-Уитни с вычислением двустороннего значения p для распределения, отличного от нормального распределения признака (доверительная вероятность 0,95). Корреляционный ана-

лиз проводили с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена (r), при этом сильной связью считали при наличии коэффициента 0,7–0,99, средней – 0,3–0,69, слабой – 0,01–0,29.

Результаты и их обсуждение

Основную группу составили 53 мужчины с признаками ДСТ; контрольная группа (18 человек) представлена практически здоровыми мужчинами без внутрисердечной патологии и с признаками дисморфогенеза менее 5. Из пациентов основной группы сформированы 3 подгруппы по выявленным синдромам и фенотипам ДСТ: синдром ПМК (56,6%), марфаноидная внешность (35,8%), неклассифицируемый фенотип (7,6%).

У 76 % из всех обследованных лиц ($n=71$) при проведении пробы с реактивной гиперемией установлено нарушение функции эндотелия, которое заключалось в избыточной (16,9%) или чаще в недостаточной вазодилатации (59,2%). При оценке исходного диаметра ПА в подгруппах установлено, что диаметр ПА в группе с избыточной вазодилатацией был достоверно меньше по сравнению с нормальной и недостаточной вазодилатацией ($p<0,01$). При оценке прироста диаметра ПА в подгруппах установлено достоверно больший прирост в группе с избыточной и нормальной вазодилатацией по сравнению с группой с недостаточной вазодилатацией ($p<0,05$). Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между исходным диаметром ПА и общим процентом увеличения диаметра ПА при проведении пробы с РГ ($r = -0,34$, $p<0,05$).

При наибольшем исходном диаметре происходит снижение адаптационного расширительного резерва сосуда, при меньшем диаметре – адаптационный расширительный резерв сохранен.

Нарушение функции эндотелия выявили в 96,2% случаев в группе пациентов с ДСТ, что достоверно превышало показатели контрольной группы (26,7%, $p<0,05$), нормальная функция эндотелия составила 3,8% случаев. У пациентов с ДСТ изменение диаметра ПА (Ме 4,8%, Q25:75 2,33–6,74) достовер-

но отличалось от показателей пациентов контрольной группы ($10,3 \pm 0,59\%$, 95% ДИ 9,02–11,57) в меньшую сторону ($p < 0,001$) при проведении пробы с РГ. Достоверных отличий показателей скоростей кровотока и пробы с нитроглицерином получено не было. Таким образом, у пациентов с ДСТ отмечается дисфункция эндотелия, которая не позволяет эндотелию ПА адекватно реагировать на изменения диаметра, компенсация недостатка кровотока на уровне микроциркуляции осуществляется за счет других механизмов. Отсутствие изменений при проведении пробы с нитроглицерином свидетельствует о сохранности эндотелийнезависимой вазодилатации у пациентов с ДСТ.

При сопоставлении типа нарушений функции эндотелия при ДСТ установили, что гиперэргическая реакция чаще встречалась у лиц с синдромом ПМК (16,7%) по сравнению с марфаноидной внешностью и неклассифицируемым фенотипом (по 5,6%), инерционная – с марфаноидной внешностью (38,9%) по сравнению с синдромом ПМК (22,1%) и неклассифицируемым фенотипом (11,1%).

Диаметр ПА на 30 секунде ($4,2 \pm 0,09$ мм, 95% ДИ 4,04–4,4), 60 секунде (Me 4,4 мм, Q25:75 4,2–4,5) и 90 секунде (Me 4,3 мм, Q25:75 4,2–4,4) достоверно увеличивался по сравнению с исходным ($4,0 \pm 0,08$ мм, 95% ДИ 3,9–4,2, $p < 0,001$) при проведении как пробы с РГ, так и с нитроглицерином ($4,6 \pm 0,08$ мм, 95% ДИ 4,5–4,8, $p < 0,001$). Диаметр ПА на 60 секунде и 90 секунде достоверно не отличались от диаметра ПА на 30 секунде ($p > 0,05$), диаметр ПА на 90 секунде оказался достоверно меньшим по сравнению с диаметром ПА на 60 секунде ($p < 0,05$), что свидетельствует о максимальной вазодилатации в начале пробы с дальнейшей стабилизацией диаметра ПА в середине и незначительным его уменьшением в конце пробы с РГ. Такие показатели возможно объяснить быстрой истощаемостью NO-вырабатывающей способности эндотелия при ДСТ. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между диаметром плечевой артерии на 90 секунде пробы с РГ и общим процентом увеличения

диаметра ПА ($r = 0,36$, $p < 0,05$), таким образом, на результаты пробы с РГ влияет не столько вазодилатация в начале пробы, сколько способность эндотелия поддерживать изменившийся диаметр ПА до окончания пробы.

Аналогичные изменения скорости кровотока наблюдали при проведении пробы с РГ. При анализе изменения скорости кровотока установили достоверное ее увеличение на 30, 60 и 90 секундах ($1,4 \pm 0,06$ м/с, 95% ДИ 1,3–1,6; $1,2 \pm 0,05$ м/с, 95% ДИ 1,1–1,3; Me 1,1 м/с, Q25:75 1,1–1,3 соответственно) по сравнению с исходным показателем ($1,08 \pm 0,04$, 95% ДИ 1,0–1,2, $p < 0,001$). Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную сильную обратную связь между исходной скоростью кровотока в ПА и общим процентом увеличения скорости ($r = -0,5$, $p < 0,01$).

При проведении пробы с нитроглицерином не получили достоверных изменений скорости ($p > 0,05$). Напряжение сдвига на эндотелии при проведении пробы с РГ достоверно отличалось от исходного ($0,08 \pm 0,003$, 95% ДИ 0,07–0,08) на 30 секунде пробы ($0,06 \pm 0,003$, 95% ДИ 0,06–0,07, $p < 0,01$), на 60 и 90 секундах достоверных отличий не было получено ($p > 0,05$). Этот факт, возможно, объясняется временным изменением характера кровотока в ПА после декомпрессии с ламинарного на турбулентный. При проведении пробы с нитроглицерином также получили достоверные отличия напряжения сдвига на эндотелии в сторону увеличения (Me 0,09, Q25:75 0,08–0,1, $p < 0,001$).

Уровни молекул адгезии sVCAM-1 у пациентов с ДСТ (15,1 нг/мл, Q25:75 14–16,4) и контрольной группы (14,9 нг/мл, Q25:75 12,8–16,9) достоверно не отличались ($p > 0,05$), также между уровнями молекул адгезии ICAM-1 у пациентов с ДСТ ($217,7 \pm 16,49$ нг/мл, 95% ДИ 183,7–251,7) и контрольной группы (204,1 нг/мл (Q25:75 176,1–325,9) не нашли достоверных различий ($p > 0,05$). У пациентов с ДСТ обнаружили прямую корреляционную связь средней силы ($r = 0,5$) между процентом увеличения диаметра ПА при проведении пробы с ре-

активной гиперемией и уровнем молекулы адгезии ICAM-1 ($p < 0,05$), у пациентов контрольной группы такая связь не установлена.

Таким образом, у мужчин призывного возраста часто встречается дисфункция эндотелия, преобладает недостаточная дилатация сосуда, реже – избыточное расширение с достоверно меньшим исходным диаметром ПА и большим его приростом. При ДСТ преобладает инерционный – при марфаноидной внешности и гиперэргический тип нарушений функции эндотелия при синдроме ПМК. Максимальные вазодилатацию и изменение скорости кровотока наблюдали в начале пробы с дальнейшей стабилизацией в середине и незначительным уменьшением в конце пробы с РГ, что определяет общий процент изменения диаметра ПА.

Литература

1. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазией соединительной ткани / А. И. Мартынов [и др.]. Леч. врач. 2015;2:18–21.
2. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. – СПб.: Ольга, 2007: 80.
3. Клинико-антропометрическая характеристика и вегетативная регуляция у лиц юношеского возраста больных сколиозом / А. Ю. Ермошкина [и др.]. Красноярск: НИИ СО РАМН, 2011: 107.
4. Мухарлямов, Н. М. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты) / Н. М. Мухарлямов, А. М. Нарузбаева, Д. Н. Бочкова. Тер. арх. 1981;53(1):72–77.
5. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с гипертонической болезнью / О. В. Иванова [и др.]. Кардиология 1998;35(3):37–41.
6. Шодикулова, Г. З. Состояние функции эндотелия и протективный эффект ионов магния у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и врожденным пролапсом митрального клапана / Г. З. Шодикулова, Э. Н. Ташкенбаева. Вісн. пробл. біології і медицини 2012;2(2):170–172.
7. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celemajer [et al.]. Lancet 1992;340(8828):1111–1115.